

Fiel ao desejo de estimular a contradição e a polêmica, a revista *Bioética* publica artigo de um de seus editores que expressa opinião diversa daquela manifestada pelo professor Marcio Versiani. Assegura-se ao contraditado a possibilidade de treplicar no próximo número.

O Editor

OPINIÃO

Roni Marques
Pneumologista; ex-professor adjunto da UFRJ; presidente do CRM-MS e membro do Conselho Editorial da revista *Bioética*

Grupo placebo: psiquiatria não é exceção

A pesquisa médica em seres humanos teve 1947 como marco deontológico, em consequência do julgamento de Nuremberg, no qual 23 médicos nazistas foram acusados de crimes contra prisioneiros de guerra. Codificando dez condições que justificavam e regulamentavam a pesquisa envolvendo seres humanos, o Código de Nuremberg refletiu-se na Declaração dos Direitos Humanos e foi aceito, em princípio, pelas 51 nações que inicialmente subscreveram a Carta das Nações Unidas.

Ficou claro, na prática, que o aviltamento dos princípios ético-médicos não se limitava à uma ideologia totalitária no poder. Diversos experimentos em seres humanos continuaram provocando a repulsa da comunidade médica por afrontar princípios éticos fundamentais.

Em 1964, a Associação Médica Mundial (AMM), reunida em Helsinque, aprovou uma codificação de maior abrangência que a de Nuremberg. Esse documento, conhecido como Declaração de Helsinque, foi objeto de cinco revisões, a última delas em outubro de 2000.

Já em 1953, para implementar o Código de Nuremberg, a política oficial dos Estados Unidos tornou obrigatório o Institutional Review Board (IRB). No Brasil, no entanto, só em 1988 tivemos a Resolução CNS nº 1, o primeiro documento oficial que procurou regulamentar a pesquisa em saúde e que foi revisto em 1995, dando origem à Resolução CNS nº 196/96, ainda em vigor.

As propostas para a mais recente revisão da Declaração de Helsinque foram objeto de debates que se prolongaram por cerca de três anos. A tese mais importante – e a mais perturbadora – em última análise tentava admitir como ético que, em países africanos, a avaliação de um esquema novo de zidovudina em gestantes HIV positivas tivesse como grupo-controle pacientes que não receberiam nenhum tratamento.

Os defensores dessa proposta sustentavam que o interesse daqueles países era saber se o regime de curta duração de zidovudina, a ser testado, era melhor ou pior do que o disponível, isto é, nenhum tratamento. Fornecer um tratamento efetivo para o grupo-controle não seria ético porque levaria as pessoas irresistivelmente a aceitar a participação na pesquisa e/ou porque o tratamento não teria continuidade depois que a pesquisa fosse concluída. Além disso, também não seria correto tirar das pacientes seu direito de contribuir para o desenvolvimento de novo conhecimento acerca de sua própria doença(1). A respeito desse último argumento, convém observar que os sujeitos da pesquisa eram pessoas analfabetas de tribos

africanas que, provavelmente, sequer entendiam corretamente o termo de consentimento informado.

Os argumentos contrários foram adequadamente resumidos por Brennan(2), destacando que as revisões propostas pretendiam fazer prevalecer um padrão de eficiência na pesquisa, em detrimento do comprometimento moral do pesquisador com o sujeito da pesquisa. Viola-se assim o princípio da beneficência, que implica maximizar os benefícios esperados e minimizar possíveis danos. O autor enfatizou que a necessidade de maior eficiência nas pesquisas era um princípio de mercado e uma exigência da indústria farmacêutica para fazer face aos elevados custos e à enorme concorrência enfrentada no esforço de desenvolver novos produtos. As propostas revisionistas, além disso, conduziram à maior internacionalização da pesquisa em seres humanos, por ser menos dispendiosa em países em desenvolvimento e porque seria possível, nesses países, obter consentimento para práticas que não são admitidas nos países de tradição anglo-americana. Em outras palavras, seria abrir as portas para levar para os países em desenvolvimento pesquisas que não podem ser conduzidas nos países ricos, enquanto se permite que os benefícios da pesquisa fluam para esses últimos. Em decorrência, estaria sendo violado o princípio ético da justiça distributiva, que deve garantir que certos indivíduos ou classes de indivíduos – tais como pessoas pobres – não sejam sistematicamente selecionados ou excluídos de pesquisas, a menos que existam razões éticas ou científicas para isso.

O debate sobre o uso do placebo culminou com a deliberação unânime da 52ª Assembléia Geral da AMM (Edimburgo, Escócia), em outubro de 2000, confirmando os princípios éticos consagrados de respeito ao sujeito da pesquisa. Assim, a Declaração de Helsinque estabelece no seu parágrafo 29:

Os possíveis benefícios, riscos, custos e eficácia de um método novo devem ser avaliados mediante sua comparação com os dos melhores métodos preventivos, diagnósticos e terapêuticos existentes. Isso não exclui o uso de um placebo, ou de nenhum tratamento, em estudos em que não existe nenhum procedimento preventivo, diagnóstico e terapêutico comprovado.

Esse breve histórico é útil para que situemos o grau dos interesses envolvidos na questão relacionada a grupos-placebo. Embora com outro enfoque, as discussões sobre o tema não cessaram, apesar de ser tão recente a deliberação da AMM. É o que se evidencia com o trabalho publicado neste número de Bioética (A necessidade do grupo-controle com placebo em pesquisas sobre a eficácia de tratamentos psiquiátricos, de Marcio Versiani). O que o autor sustenta nesse trabalho já fora aventado em outros centros, quando ainda se discutia a revisão da Declaração de Helsinque(3,4).

Em resumo, a linha de raciocínio de diversos pesquisadores na área psiquiátrica é que a proibição do uso de placebo seria uma concepção falha, que estaria ignorando importantes fatores contextuais característicos da pesquisa psi-

quiátrica e que poderia levar à aprovação e ao uso de novas medicações não mais efetivas do que placebo(4).

O efeito placebo é definido como mudanças na condição física ou mental de uma pessoa, resultante da crença de que está recebendo um tratamento ativo, mas também por mudanças devidas ao curso natural da doença, expectativas do pesquisador ou do participante, uso de outra terapia e elementos subjetivos de diagnóstico ou avaliação. Grande proporção de pacientes psiquiátricos experimenta o efeito placebo porque os distúrbios psiquiátricos têm um curso flutuante e também porque o sistema nosológico da psiquiatria é inexato. Assim, argumenta-se, um grupo-placebo em pesquisas psiquiátricas seria indispensável para prevenir uma conclusão falsa sobre a eficácia da droga testada, o que teria implicações importantes do ponto de vista da Saúde Pública(3).

Certamente, a necessidade de grupo-controle na pesquisa clínica é indiscutível, mas esse grupo não é necessariamente constituído por placebo ou por nenhum tratamento. A Food and Drug Administration (FDA) classifica os grupos-controle de experimentos clínicos em cinco tipos: placebo concorrente, tratamento ativo concorrente, nenhum tratamento concorrente, comparação de dose concorrente e externo. O uso de cada tipo de grupo-controle tem vantagens e desvantagens, dependendo da questão científica a ser respondida, da intervenção a ser testada e do grupo de participantes envolvidos. Desde que não existe um tipo de grupo-controle ideal para todas as situa-

ções, os pesquisadores devem escolher aquele que melhor responda à questão científica a ser avaliada e que apresente o menor risco para os participantes. O grupo-controle placebo concorrente é considerado o padrão-ouro e o tratamento ativo concorrente é a alternativa mais ética ao placebo.

A par dos trabalhos que clamam por um grupo-placebo, encontra-se na literatura denúncias sobre os riscos do uso de placebo em psiquiatria. Um exemplo: os estudos experimentais em pacientes com esquizofrenia, cujos sintomas psicóticos foram exacerbados devido à suspensão abrupta das medicações e à administração de substâncias indutoras de psicose. As implicações desse tipo de abordagem experimental suscitam preocupações, principalmente por se tratar de sujeitos de pesquisa que freqüentemente têm sua capacidade mental e de julgamento prejudicadas, o que levaria à relativa inutilidade do consentimento informado(5).

O grupo-placebo, especificamente no terreno da psiquiatria, aparentemente não foi objeto de discussão na AMM e não se encontra nenhuma referência ao tema na Declaração sobre os Problemas Éticos de Pacientes com Enfermidades Mentais, aprovada em setembro de 1995. No entanto, essa Declaração considera que "o psiquiatra é um médico que tem as mesmas obrigações com seus pacientes, como qualquer outro especialista" e que "cada psiquiatra deve oferecer ao paciente a melhor terapia disponível, segundo seus conhecimentos, e deve tratá-lo com a preocupação e respeito

que corresponde à dignidade de todos os seres humanos".

Não é diferente o entendimento da Associação Psiquiátrica Mundial (WPA), externado na Declaração de Havai, que passou a ser conhecida como Declaração de Madri quando de sua última revisão, em 1996: "Os psiquiatras devem seguir as regras nacionais e internacionais para a condução de pesquisas", e "como os pacientes psiquiátricos são sujeitos de pesquisa particularmente vulneráveis, precauções adicionais devem ser tomadas para a salvaguarda de sua autonomia, bem como de sua integridade mental e física". Não há qualquer reivindicação quanto a suposta necessidade de grupo-placebo.

Nos Estados Unidos, a International Conference on Harmonization estabeleceu que, com o consentimento informado e a revisão apropriada de um IRB, podem existir pesquisas controladas por grupo-placebo, mesmo quando existe terapia disponível, desde que o único risco da falta de tratamento seja o desconforto. Mesmo nesses casos, é necessário que o ambiente não seja coercitivo e que os participantes estejam completamente informados sobre outras terapias disponíveis e as conseqüências de retardar o tratamento(6). Portanto, nas situações em que o melhor desenho científico não é eticamente aceitável, pode ser necessário reconsiderar a questão primária da pesquisa, escolhendo uma para a qual um desenho eticamente aceitável possa ser proposto. O grupo de tratamento ativo concorrente deve ser escolhido sempre que o placebo significar um risco

desnecessário para a saúde e/ou o bem-estar dos participantes da pesquisa(7).

Por que nos interessa o que está sendo feito nos Estados Unidos? Obviamente, porque aquele país é o principal centro irradiador de pesquisas em medicamentos e as restrições lá feitas podem se traduzir em exportação de pesquisas cujo desenho não seja rigorosamente ético. Seria natural, por exemplo, que a FDA exigisse estudos controlados com placebo, já que esse é o padrão-ouro do ponto de vista estritamente científico. No entanto, a própria FDA apregoa que os padrões internacionais de pesquisa, inclusive quanto às exigências éticas em relação aos sujeitos pesquisados, são idênticos aos padrões domésticos dos Estados Unidos. Existem mais de 200 inspeções internacionais promovidas pela FDA para verificar se as experiências desenvolvidas em outros países observam esses padrões. Há dúvidas, no entanto, sobre o rigor dessas inspeções no plano ético, e não se pode descartar a possibilidade de que não vá além da exigência de consentimento informado, isto é, um pedaço de papel assinado ou com uma impressão digital.

Para exemplificar o crescente rigor ético nos Estados Unidos, tomemos o trabalho mencionado por Versiani, relativo ao tratamento do transtorno de pânico(8), que foi conduzido com 312 pacientes e que testa a eficácia relativa de um tratamento medicamentoso e de um psicossocial. No mesmo periódico, um editorial(9) demonstra inquietude por ter sido incluído um grupo-placebo no estudo de um distúrbio que tem tratamento de eficácia esta-

belecida. Note-se que o trabalho foi iniciado em 1991, antes, portanto, do atual cenário de preocupações éticas com placebos. Ainda assim, para mitigar o questionamento ético, o editorialista informa que, além do consentimento e da aprovação de um IRB, o processo de distribuição fez com que, dos cinco grupos, o placebo fosse o menor – apenas 24 pacientes. Além disso, providenciou-se para que fossem removidos do estudo os pacientes que apresentassem deterioração clínica, e a esses ofereceu-se três meses de tratamento ativo, sem custos.

Existem fortes evidências, portanto, de que diminuiu muito a possibilidade desse tipo de pesquisa continuar a ser permitida nos Estados Unidos.

Isso significa que não podem existir grupos-placebo em avaliações terapêuticas psiquiátricas? Embora cada experimento deva ter sua justificativa bem fundamentada por especialistas na área, podemos especular que em diversas circunstâncias esses grupos podem existir, em perfeito cumprimento às disposições éticas. A Associação Psiquiátrica Canadense, por exemplo, enfrentou o assunto e concluiu ser necessário demonstrar que as drogas de uso psiquiátrico são efetivas e que, para isso, devem ser comparadas com as melhores intervenções disponíveis – como estabelece a Declaração de Helsinque. Os controles com placebo, segundo aquela Associação, só são admissíveis quando as taxas de resposta ao placebo são altas, variáveis ou próximas às taxas de resposta para as terapias efetivas. Além disso, o placebo poderia

também ser utilizado quando as intervenções estabelecidas trazem grande risco de efeitos colaterais ou são efetivas apenas contra certos sintomas do distúrbio em tratamento(10). Como se vê, as exceções são reservadas exatamente para os casos em que o tratamento disponível não pode ser considerado como "comprovado" (porque sem significância em relação ao placebo) ou como o "melhor disponível" (porque com efeitos colaterais proibitivos ou sem a abrangência de toda a enfermidade).

É certo que podem surgir conflitos de interesse no momento de demonstrar que medicações em uso não têm efeito comprovado. Tomemos como exemplo o estudo, também citado por Versiani, referente ao uso de sertralina em pacientes com depressão e que apontou uma melhora em 61% dos tratados contra 47% do grupo com placebo(11). Esses resultados foram criticados porque as diferenças entre o antidepressivo e o placebo eram de relevância clínica duvidosa(12). De fato, uma meta-análise de nove estudos que utilizaram placebos ativos – necessários para mimetizar os efeitos colaterais da medicação de forma a impedir que a condição de estudo duplo-cego seja violada – constatou que só em dois desses estudos havia diferença significativa em favor da droga ativa. A conclusão dos autores dessa meta-análise é que os efeitos dos antidepressivos podem estar sendo inflados pela ausência de um real duplo cego quando se usa placebo inerte(13). Se isto é verdadeiro, tem-se um exemplo de uma situação em que drogas habitualmente utilizadas na verdade não podem ser consideradas como "procedimentos terapêuti-

cos comprovados". Como evidência adicional nesse sentido, um levantamento(14) da base de dados da FDA, em sete estudos de antidepressivos, envolvendo 19.639 participantes, constatou não existir diferença em número de suicídios ou tentativas de suicídios quando se compara os grupos com tratamento ativo e os grupos com placebo.

De todo o exposto, fica fácil concluir que a psiquiatria não é e não pode ser uma exceção dentro da medicina no que se refere ao cumprimento integral da Declaração de Helsinque. Não há como generalizar que a pesquisa psiquiátrica, por ser psiquiátrica, necessita de um grupo-placebo. Como em qualquer especialidade médica, é indispensável que, através de revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados e/ou metanálise, o pesquisador demonstre que o medicamento eventualmente usado naquela enfermidade não é de fato um "procedimento terapêutico comprovado" ou o "melhor método terapêutico existente".

Não se trata apenas de cumprir um código: a análise ética é incontornável e o tema foi discutido à exaustão pela comunidade médica mundial num passado recente. Colocar o interesse da ciência e do conhecimento acima do respeito ao ser humano é eticamente inadmissível. A migração de pesquisas para o nosso País não pode ocorrer às custas do comportamento ético de nossos médicos pesquisadores. Ela não pode se dar mediante a permissão para fazer aqui o que é – ou em breve será – proibido nos países desenvolvidos. Qualquer tentativa de abrandamento desse rigor ético é extremamente perigosa,

como demonstra o triste passado de experiências médicas trágicas – algumas bem recentes.

Por outro lado, no entanto, a Declaração de Helsinque não pode ser usada sob uma ótica fundamentalista e como um entrave ao desenvolvimento científico médico e ao aprimoramento dos procedimentos terapêuticos. A própria Declaração prevê, expressamente, que "mesmo os melhores métodos preventivos, diagnósticos e terapêuticos comprovados devem ter sua efetividade, eficiência, acessibilidade e qualidade postas à prova continuamente através de pesquisa".

Existem correntes que sustentam que, se os

critérios para a tomada de decisões são éticos, então os leigos não são menos capacitados do que os cientistas nas atividades dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) e do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)(15). Esse argumento é válido, por exemplo, para justificar a participação de representantes dos usuários, mas é falaz: a decisão sobre o que é ético e o que não é repousa necessariamente em informações e interpretações médicas. No caso do grupo-placebo, por exemplo, é indispensável que o CONEP e os CEPs se valham de uma assessoria médica independente, como é facultado pela Resolução CNS nº 196/96, para analisar os argumentos dos pesquisadores e tomar as decisões corretas em cada caso.

BIBLIOGRAFIA

1. Levine RJ. The need to revise the Declaration of Helsinki. *NEJM* 1999; 341 (7):531-8
2. Brennan TA. Proposed Revisions to the Declaration of Helsinki — Will they weaken the ethical principles underlying human research? *NEJM* 1999; 341 (7):527-35
3. Quitkin FM. Placebos, drug effects, and study design: a clinician's guide. *Am J Psychiatry* 1999; 156(6):829-36
4. Miller FG. Placebo-controlled trials in psychiatric research: an ethical perspective. *Biol Psychiatry* 2000; 47(8):707-16
5. Lehrman NS, Sharav VH. Ethical problems in psychiatric research. *J Ment Health Adm* 1997; 24(2):227-50
6. Food and Drug Administration (FDA). 1999. International Conference on Harmonisation; E10 Choice of control group in clinical trials: draft guidance. federal register 64(185):51767-80
7. Levine C. Placebos and HIV: Lessons learned. *Hastings C Rep* 1998; 18(6):43-8
8. Barlow DH, Gorman JM et al. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder. *JAMA* 2000; 283(19):2529-36
9. Glass RM. Panic disorder — It's real and it's treatable. *JAMA* 2000; 283(19):2573-4

10. Addington D, Williams R et al. Placebos in clinical trials of psychotropic medication. *Can J Psychiatry* 1997; 42(3):6p
11. Malt UF, Robak OH et al. The norwegian naturalistic treatment study of depression in general practice (NORDEP)I: randomised double blind study. *BMJ* 1999; 318:1180-4.
12. Moncrieff J. Antidepressants are overrated (letter). *BMJ* 1999; 319:921
13. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Meta-analysis of trials comparing antidepressants with active placebos. *Br J Psychiatry* 1998; 172:227-31
14. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:311-7
15. Freitas CBD, Hossne WS. Pesquisa com seres humanos. In: Costa SIF, Garrafa V, Oselka G, editores. *Iniciação à Bioética*. Brasília: Conselho Federal de Medicina, 1998:200.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Rua Rio Turvo, 305
Jardim Veraneio
CEP: 79037-100
Campo Grande - MS - Brasil
E-mail: dr.roni@uol.com.br