

Uso de placebo na pesquisa clínica. Uma análise crítica

Artigo de Revisão

Recebido em 12/03/2008

Aprovado em 30/06/2008

Critical analysis of the use of placebo on clinical trials

Luciano Gonçalves Nina¹, Clemente Isnard Ribeiro de Almeida²

1) Professor da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí.

2) Professor Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí.

Instituição- Faculdade de Medicina de Jundiaí. São Paulo, Brasil.

Correspondência – Departamento de Otorrinolaringologia, Rua Francisco Telles, 250, Vila Arens, Jundiaí, CEP 13202-550, São Paulo, Brasil.

RESUMO

O placebo ou simplesmente efeito placebo envolve muitos aspectos de grande importância para a clínica como para a pesquisa. Muitos destes aspectos envolvem controvérsias e freqüentemente são valorizados de forma incorreta. Foi feita uma análise crítica sobre o uso de placebos em ensaios clínicos na área de Medicina e Odontologia. Material e Métodos: Foram analisadas oito teses para se avaliar se o uso de placebo seguiu os critérios mínimos recomendados sob o ponto de vista ético-legal e científico. Sob estes aspectos os placebos têm sido motivo de discussão freqüente quando utilizados em ensaios clínicos. Foram discutidos o efeito placebo, o método duplo-cego, a eficiência do placebo e os fatores que podem interferir nos resultados quando de sua utilização. Entre esses fatores, foram considerados o consentimento do paciente, o risco de seu uso, diferenças no aspecto e administração e ambiente terapêutico. Resultados: a eficácia se mostrou muito variável dependendo da doença tratada e da maneira de administração e os procedimentos éticos nem sempre foram observados. Conclusão: o placebo não foi utilizado em todas as teses com o rigor recomendado.

Descritores: Placebo, teses, análise crítica, uso

INTRODUÇÃO

Placebo é uma palavra originada do Latim, que significa agradecer. Este termo é usado para designar tratamento funcional e farmacologicamente inativo que é ministrado com a finalidade de satisfazer as necessidades simbólicas do paciente. Pode ser usado para tratamento de doença psicossomática ou para estudo comparativo de seu efeito com o de uma droga supostamente ativa.

O placebo ou simplesmente efeito placebo envolve muitos aspectos de grande importância para a clínica como para a pesquisa.

Muitos destes aspectos envolvem controvérsias e freqüentemente são valorizados de forma incorreta.

Na pesquisa temos duas facetas a serem analisadas, o uso

ABSTRACT

The placebo or simply effect placebo involves many aspects of great importance to the clinic as for research. Many of these aspects involve controversies and frequently they are valued in an incorrect way. It was made a critical analysis on the use of placebos in clinical rehearsals in the area of Medicine and Dentistry. Material and Methods: Eight theses were analyzed for the placebo use. Were evaluated the minimum criteria recommended under the ethical-legal and scientific point of view. Under these aspects the placebos have been reason of frequent discussion for when used in clinical trials. The effect placebo, the double-blind method, the efficiency of the placebo and the factors that can interfere in the results were discussed. Among those factors, were considered the patient's consent, the risk of its use, differences in the aspect and administration and therapeutic setting. Results: the effectiveness was shown very variable depending on the treated disease and of the administration way and the ethical procedures not always were observed. Conclusion: the placebo was not used in all of the theses with the recommended rigidity.

Keywords: Placebo, theses, critical analysis, use

ético do placebo e a forma de valorização dos resultados quando seu efeito é comparado com o de uma droga.

Na clínica, o placebo pode apresentar efeito positivo ou negativo, ou seja, pode apresentar um desempenho melhor ou pior em relação à droga ministrada. Estes efeitos vão depender da forma e do ambiente em que o placebo é ministrado.

O presente trabalho se propõe a estudar de forma crítica o emprego do placebo em trabalhos científicos realizados em nosso meio, isto é, verificar se o placebo é utilizado corretamente sob o aspecto ético-legal e científico.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados oito trabalhos entre dissertações de mestrado e teses de doutorado onde o placebo tomou parte em estudos clínicos para a comparação de efeitos de drogas testadas.

Entre os trabalhos disponíveis utilizamos apenas teses para a análise, pois espera-se que estes trabalhos sejam feitos com o maior rigor científico recomendado e seus métodos sejam descritos com maiores detalhes.

Os critérios de seleção das teses foram dois: as observações terem sido feitas no homem e sendo utilizado o placebo na metodologia.

Os trabalhos analisados foram realizados na área de Medicina e odontologia e distribuídos nas seguintes especialidades: estomatologia (1), endocrinologia (1), ginecologia (1) e clínica odontológica (4).

Os trabalhos de pesquisa foram analisados para avaliar se o uso do placebo foi adequado conforme os seguintes parâmetros: Fatores de ética – verificar se foi obtido consentimento dos indivíduos para participar do estudo e verificar se dependendo do tipo de doença tratada, o uso do placebo expõe a risco de saúde ou integridade física do paciente, risco este considerado presente ou não.

Fatores de avaliação de eficiência – verificar a eficiência do grupo placebo para o tipo da doença tratada; verificar se houve referência sobre a maneira de uso do placebo e da droga ativa, isto é, se foram utilizados pelo mesmo examinador e no mesmo ambiente; verificar se o estudo foi duplo-cego; verificar se foi feita uma análise de padrão das respostas segundo os parâmetros latência do efeito, gradualidade da ação e persistência do efeito.

RESULTADOS

Consentimento do paciente

O consentimento dos pacientes foi obtido em 50% das teses. Foi observado que em quatro teses não há referência se o paciente ou seu responsável sabia que participava de um ensaio clínico e ainda com a possibilidade de estar sendo tratado com um placebo. Em três teses foi feita apenas informação verbal sobre a participação no ensaio clínico. Em apenas uma tese os pacientes foram informados e assinaram um termo de consentimento.

Riscos ou prejuízo à saúde do paciente

Observamos que em duas teses os pacientes correram riscos e sofreram prejuízos à saúde.

Em uma das teses a necessidade de intervenção invasiva foi três vezes maior no grupo placebo e em uma tese foi usado placebo para tratamento de infecção bacteriana.

Fatores de avaliação da eficiência

Eficiência do placebo

Nas teses estudadas pudemos observar o placebo com eficácia muito variável. A seguir serão relatados os resultados de cada tese isoladamente por se tratarem de dados obtidos com meto-

dologias diferentes sobre doenças e tratamentos diferentes.

Tese 1 – melhora de 70% do grupo placebo e 50% no grupo de estudo. Houve 20% de efeitos colaterais no grupo placebo.

Tese 2 – O placebo falhou no controle de todos os pacientes.

Tese 3 – A eficácia do placebo foi de 31,25% comparada com 75% do grupo de estudo.

Tese 4 – O placebo atingiu 93,3% de eficácia para redução de dor facial enquanto o tratamento atingiu 84,6%, para cefaléia atingiu 84,6% contra 91,6%, nas dores occipitais 83,3% e 75%, nas otalgias 72,7% e 92,3%.

Tese 5 – O placebo foi tão eficaz quanto um dos tratamentos e menos eficaz que outro.

Tese 6 – A eficácia do placebo foi de 25,95% e do tratamento de 26,24%.

Tese 7 – Não houve ação do placebo.

Tese 8 – O placebo mostrou eficácia bastante inferior a do tratamento (65,4%- 85,7%).

Modo de uso do placebo

Tese 1 – Não houve diferenças no modo de administração entre o placebo e a droga de estudo.

Tese 2- Não houve diferenças no modo de administração entre o placebo e a droga de estudo.

Tese 3 - Não houve diferenças no modo de administração entre o placebo e a droga de estudo.

Tese 4- Houve diferença perceptível nos dois tratamentos.

Tese 5 - Não houve diferenças no modo de administração entre o placebo e a droga de estudo.

Tese 6 - Não houve diferenças no modo de administração entre o placebo e a droga de estudo.

Tese 7 - Não houve diferenças no modo de administração entre o placebo e a droga de estudo.

Tese 8 - Houve diferença perceptível nos dois tratamentos.

Estudo duplo-cego

Houve estudo duplo cego em 5 dos oito trabalhos. Em três dos oito os pacientes não sabiam que poderiam estar usando placebo.

Análise de padrão das respostas

Nenhuma das teses analisou o padrão de respostas segundo os parâmetros latência, gradualidade e persistência do efeito placebo.

DISCUSSÃO

O próprio método de pesquisa através do placebo envolve o fato do paciente não saber que está sendo tratado com uma droga que não tem o menor efeito sobre a doença.

Diversos autores afirmam que sob o ponto de vista ético, é inconcebível que o paciente não saiba que está participando de um ensaio clínico e muito menos que haja a possibilida-

de estar sendo tratado por um placebo no lugar de uma droga ativa^{1,2,3}.

Esta aparente controvérsia, entretanto, não prejudica a aplicação no ensaio clínico.

O fato de saber da possibilidade de se estar recebendo um placebo ao invés de uma droga ativa dificulta a adesão do paciente à pesquisa³.

Por outro lado, a participação esclarecida do paciente tem forte influência positiva no tratamento⁴.

Nas teses estudadas observamos que em apenas quatro das oito houve informação ao paciente quanto a situação a que poderia estar exposto e a obtenção de seu consentimento.

É curioso o fato de se poder observar que no intervalo de 26 anos em que as teses foram realizadas, a preocupação em se obter o consentimento do paciente não foi crescente com o correr do tempo apesar da crescente discussão sobre os direitos de pacientes em pesquisa.

Ao nosso ver, este seria o procedimento correto e justo a ser sempre seguido em relação a um ensaio clínico com o uso de placebo.

Nas teses em que foi obtido o consentimento do paciente não se comentou sobre a frequência de recusa em participar do ensaio durante o recrutamento de pacientes. Seria interessante que sempre fosse relatado o grau de recusa dos pacientes durante a proposição dos investigadores. Isto poderia contribuir com um melhor consentimento sobre a real dificuldade do paciente em aceitar situações como estas.

Na atividade clínica diária, onde o paciente vem a nós solicitando apenas uma solução para o seu problema, existe, implicitamente, o pedido de uma ação com o máximo de honestidade. O paciente geralmente não nos solicita a oportunidade de participar de um ensaio clínico. A proposta de participação parte sempre do profissional de saúde. O interesse do paciente pode ser estimulado quando este tem conhecimento da participação de uma pesquisa. A sensação de estar colaborando em um projeto de importância coletiva também parece ter efeito positivo sobre as reações do indivíduo.

Nada mais justo que ao paciente seja oferecida a proposta de participação em ensaio clínico com o máximo de clareza e honestidade. Neste casos, a maneira mais adequada de se agir, seria expor claramente os objetivos da pesquisa e dar liberdade ao indivíduo ou seu responsável de aceitar ou não participar da mesma.

Risco ou prejuízo à saúde do paciente.

Todo paciente que solicita atendimento médico ou odontológico encontra-se em algum estado de desconforto físico ou psíquico, que pode ter vários graus de gravidade.

Em todo o tratamento oferecido ao paciente, está implícito, além do efeito positivo, algum risco de desconforto ou dano. Este risco pode ser previsível ou não¹.

Podemos considerar como dano ou desconforto previsível aquele efeito conhecido previamente à aplicação do trata-

mento, e que pode se manifestar ou não com o tratamento. Toda as vezes que oferecemos um tratamento a um paciente devemos avaliar se este tratamento trará mais vantagens que prejuízos, se existe outra opção melhor e com riscos menores e se o paciente concordou em se expor a estes riscos.

O uso de placebo no lugar de uma droga ativa expõe o paciente a um risco maior pelo fato de não existir, neste momento, tratamento efetivo atuante⁵. Se nos colocarmos na posição do paciente, dificilmente aceitaremos participar de um ensaio clínico. Maior será esta recusa, sabendo-se que existe a possibilidade de não se receber tratamento com droga ativa, isto é, um placebo.

Avaliar a eficácia de uma droga ou tratamento, não significa deixar o paciente sem o tratamento a que tem direito.

Existem doenças em que a ausência de tratamento não trará dano significativo sobre a saúde do paciente. Entretanto, há outras condições nas quais a abstenção do uso de uma droga ativa pode causar prejuízos graves para a integridade física do paciente, podendo inclusive levá-lo a morte.

Para muitas doenças já existem drogas de ação e eficácia conhecidas, que podem ser utilizadas como parâmetro de comparação com novas drogas, dispensando o uso do placebo e diminuindo o risco ao paciente⁶.

A comparação de uma droga com o placebo mostra se aquela tem um efeito além do próprio efeito placebo. É óbvio que o uso de drogas com efeito conhecido leva vantagem em relação às comparações com o placebo.

Nem todos os órgãos de fiscalização de pesquisa clínica apresentam opinião homogênea sobre a ética em relação ao uso do placebo. Isto permite que em alguns países os ensaios clínicos sejam conduzidos de maneira inadequada⁷.

Quanto ao resultados obtidos nas teses observou-se que em duas os pacientes tiveram risco de danos graves à sua saúde.

Fatores de avaliação de eficiência

Eficiência do grupo placebo

O relacionamento médico-paciente deve ser baseado em princípios de confiabilidade e respeito. Para o paciente é muito importante a sensação de estar sendo respeitado, isto é, tratado com dignidade. A confiança que o paciente deposita no profissional que o atende parece ter importante efeito positivo sobre o resultado do tratamento. Isto é chamado efeito placebo positivo.

Todo paciente, ao receber quaisquer tipo de tratamento, apresentará alguma reação. Esta reação, antes de mais nada, está relacionada ao simples fato de se estar recebendo algo que é considerado como necessário ou útil a melhora ou cura de uma doença ou estado de desconforto.

É nesta reação que se baseia o efeito placebo. Isto considerado, podemos perceber que qualquer tratamento com uma droga ativa possui um componente de efeito placebo. Este efeito pode ser positivo ou negativo e ainda de intensidade variável^{5,7,8}.

Além do efeito placebo, em qualquer tratamento devemos considerar a hipótese de uma remissão espontânea².

A resposta positiva a um determinado tratamento parece depender da boa relação entre o pesquisador e o paciente. A participação esclarecida do paciente no tratamento tem forte influência positiva⁴.

Nas teses estudadas foi possível observar uma eficiência do placebo igual (2/8) ou superior (2/8) ao tratamento testado.

Nestas situações pode-se pensar que o tratamento agiu apenas pelo efeito placebo. O tratamento, nestes casos, era dirigido a condições onde o fator emocional poderia ser causa direta ou indireta de sintomas ou das manifestações objetivas.

Em dois casos houve um efeito maior no placebo que no grupo de tratamento. Como isto poderia ser explicado, se os tratamentos também deveriam apresentar efeito placebo?

Alguns fatores devem ser considerados para explicar este fato: 1- um maior influência positiva do pesquisador no grupo placebo e 2 – os pacientes poderiam apresentar maior suscetibilidade ao placebo ou ao fato de estarem participando de um ensaio clínico e 3 – estes mesmos pacientes podem ter depositado uma maior confiança no profissional e esperança no tratamento um vez que suas doenças traziam maior incômodo pessoal.

Ambiente de uso do placebo

Ao se prescrever um medicamento geralmente não levamos em conta a imagem de eficiência que existe na mente do paciente, isto é, que tipo ou forma de tratamento parece ser mais eficaz para este indivíduo. A maneira de administrar um tratamento ou o aspecto do medicamento usado pode ter influência na maneira como o paciente vai reagir e responder sob o ponto de vista físico ou psíquico³. Na literatura podemos observar a preocupação em relação à semelhança entre o placebo e o medicamento testado em ensaios clínicos¹⁰. Estudos de psiconeuroimunologia¹¹ indicam que maneiras diferentes de se aplicar um mesmo tratamento vão provocar resultados diferentes. Processos psicológicos vão influenciar as reações fisiológicas¹².

Em concordância com a literatura consideramos importante e prudente, durante um ensaio clínico com placebo, que sejam eliminados os fatores que podem interferir nos resultados. São estes: o aspecto diferente da medicação apresentada; a duração diferente dos tratamentos; indivíduos diferentes administrando os tratamentos e o ambiente físico variável para a aplicação do tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Citron ML. Placebos an principles: A trial of ondansetron. *An Int Med* 1993; 118:470-1.
2. Rothchild, R. review of the use of patterns analysis to differentiate true drug and placebo response. *Psychotherap Psychosom.* 1992; 58:170-7.
3. Simmons, B. Problems in deceptive medical procedures: an ethical and legal analysis of the administration of placebo. *J Med Ethics.* 1978; 172(4):172-81.
4. Heymann, S.J. Patients in research: Not just subjects, but partners. *Science.* 1995; 269:767-8.
5. Aronson, SM. Placebo. *RI Méd* 1992; 75(12):557-8.

Em três teses o placebo não apresentava o mesmo aspecto que o medicamento testado, introduzindo um erro na experimentação. Em uma quarta, havia diferença pequena entre os métodos de tratamento. Nesta última, houve um intenso reforço verbal quanto a eficiência do placebo, o que pode ter oferecido uma maior oportunidade a este.

M uma das teses, o paciente recebeu dois placebos com aspectos e condicionamento diferentes e que foram administrados de maneira diferente. Estas diferenças deveriam ter sido consideradas no planejamento da pesquisa e provavelmente interferiram em seu resultado.

Em uma das teses, apesar de duplo-cega, os medicamentos eram diferentes e havia diversas pessoas para aplicá-lo, além disso, as crianças eram acompanhadas de seus pais durante a internação apenas quando os casos eram graves. A ausência do familiar na internação certamente exerceu um efeito placebo negativo na evolução clínica.

Estudo duplo-cego e placebo

O método duplo-cego parece ser um método útil e recomendado na comparação de efeitos entre drogas ou entre uma droga e placebo. Neste método o pesquisador e o paciente lidam com o tratamento livre das influências negativas ou positivas do efeito placebo. O pesquisador e o paciente não conseguem distinguir e portanto valorizar um tratamento em relação ao outro. Neste aspecto é particularmente importante que as drogas e placebos usados estejam nas mesmas condições de semelhança¹⁰. Observamos que a quebra de protocolo, seja por parte do pesquisador ou do paciente pode interferir no resultado final da pesquisa¹².

Em três teses não se observou a metodologia duplo-cega. Muitas vezes se a observação dos parâmetros ou mesmo a interferência exercida puder ser diferenciada por parte do observador ou interventor, o fato de haver conhecimento do grupo em questão pode modificar significativamente os resultados.

CONCLUSÕES

A preocupação com o aspecto ético e os direitos dos pacientes não recebeu a mesma atenção em todos os estudos.

O placebo não foi administrado em todas as teses de maneira cuidadosa e com o rigor recomendado.

A ação final dos tratamentos podem ter tido forte interferência do efeito placebo.

6. Garbe, E. Clinical and statistical issues in therapeutic equivalence trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993; 45(1):1-7.
7. Cagliano, S. The use of placebo controls. *New Eng J Med* 1995; 5(332):60.
8. Clark, DB. Surreptitious drug use by panic disorder patients. *J Clin Psychiatry.* 1991; 52(10):434.
9. Samuels, A. Informed consent: the law. *Med Sci Law* 1992; 32(3):272.
10. Wolf, S. Effects of placebo administration and occurrence of toxic reactions. *J Am Med Assoc.* 1954; 155:339-41.
11. Groer, M. Psyconeuroimmunology. *Am J Nursing.* 1991; 91(8):33.
12. Lavin, MR. Placebo effects on mind and body. *JAMA,* 1991; 265(13):1753-4.