

Editorial

Algumas recomendações para estudos com placebo

Existem quatro tipos diferentes de estudos com medicações: abertos (sem grupo controle), de comparação (no qual uma das medicações é de eficácia comprovada), de comparação medicação *versus* placebo (às vezes incluindo três braços: medicação de teste, medicação convencional e placebo) e estudos de retirada de medicações.¹

A necessidade de estudos com placebo advém do fato de que as taxas de resposta ao placebo são muito altas, especialmente em psiquiatria. Por exemplo, na depressão maior a resposta ao placebo pode ser da ordem de 65% e na esquizofrenia crônica pode variar de 20% a 50%.¹ Quais as razões para índices tão elevados? Alguns fatores foram identificados: efeito estatístico da regressão para média, efeitos não específicos do tratamento (tais como alívio quando se tem diagnóstico e tratamento definidos, contato com profissionais e informação educacional sobre a doença), além da natural expectativa dos médicos e dos pacientes quanto ao novo tratamento.

Lieberman et al² argumentam que é difícil justificar o emprego do placebo quando existe um tratamento padrão eficaz. No entanto, se surge um novo tratamento para uma doença, o tratamento experimental (E) deve ser comparado com um tratamento padrão (P) e, se o resultado do estudo for $E > P$ ou $E < P$, a interpretação é de que o novo tratamento é melhor ou é pior que o tratamento convencional. O problema surge quando, ao final do estudo, conclui-se que $E = P$, o que pode levar a uma interpretação errônea, a de que ambos os tratamentos são ineficazes. Para evitar tal falácia é necessário introduzir um terceiro “braço” ao estudo, o do placebo.²

Se o tratamento padrão não se mostrou melhor que o placebo, algo errado pode ter ocorrido com o ensaio, como por exemplo inclusão na amostra de pacientes com algum tipo de viés do ponto de vista clínico (e.g. refratários, ex-pacientes) ou uso de dose inadequada no tratamento padrão.² Um exemplo foi o do estudo multicêntrico que comparou divalproex, lítio e placebo em pacientes bipolares tipo I, no qual, após 12 meses de tratamento, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos.³ Os autores julgaram que várias fatores influenciaram o resultado: seleção de pacientes menos graves, ambiente terapêutico estruturado, elevado apoio e atenção da equipe e informação educacional sobre transtorno bipolar. Esses fatores, entre outros aspectos, favoreceram boa resposta para o grupo placebo.³

Do ponto de vista ético, o uso de placebo em ensaios clínicos estava condicionado à versão de 1964 da declaração de Helsinque, adotada pela Associação Médica Mundial, que afirmava: “em todo estudo médico, cada paciente – mesmo aquele que pertence ao grupo controle, se houver – deve ter acesso aos métodos diagnósticos e terapêuticos que demonstraram eficácia comprovada”. Tal diretriz estaria em franco conflito com o ponto de vista atual de organismos tais como o

Federal Drug Administration (FDA) onde, para serem aprovados, novos medicamentos devem mostrar superioridade em relação ao placebo.⁴

No entanto, esse item foi revisado em 1996, tendo sido acrescentado um adendo: “isto não exclui o uso do placebo inerte onde não existe diagnóstico ou tratamento eficaz”.⁵ No Brasil, a resolução nº 196 (10/10/1996) do Conselho Nacional de Saúde observa no seu item III.3 que o estudo deve “obedecer metodologia adequada” (item d) e que deve “ter plenamente justificada, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e necessidade metodológica” (item f).⁶ Em outras palavras: além de sua justificativa ética, estudos com placebo são amplamente justificados do ponto de vista metodológico.

Quitkin¹ afirma que, do ponto de vista metodológico, estudos com placebo são indispensáveis, ilustrando seu argumento com a história da suposta atividade antidepressiva do aminoácido triptofano, o precursor da serotonina. No primeiro desses estudos, 20 pacientes receberam triptofano e 20 amitriptilina, e as taxas de resposta terapêutica do triptofano foram muito semelhantes às da amitriptilina. Na época, concluiu-se então que o triptofano era eficaz para o tratamento da depressão, mas uma série de estudos subsequentes demonstraram que tal aminoácido, na realidade, é ineficaz. Tais estudos poderiam até ser evitados se, desde o primeiro ensaio clínico, pudessem ser observadas taxas de resposta similares entre o triptofano e um grupo que recebesse placebo.¹

Em termos do tamanho da amostra necessária para se realizar um estudo clínico, há um questão metodológica fundamental: não se pode tirar conclusões a partir de estudos com amostras pequenas, pois essas tem pouco “poder” para identificar um efeito.

O poder de um estudo é definido como a capacidade que o mesmo tem para demonstrar uma diferença estatisticamente significativa (ou “efeito”) entre o grupo experimental e o grupo controle, supondo-se que tal efeito de tratamento exista. Os dois maiores contribuintes para o poder de um estudo são o tamanho do efeito (“effect size”) e o tamanho da amostra.⁷ O tamanho do efeito é a diferença entre as taxas de resposta do grupo com medicamento e as do grupo com placebo. Esse efeito pode ser ou não clinicamente relevante, dependendo da população estudada. Por exemplo, num estudo onde 1.000 pacientes são tratados com um novo medicamento para depressão, um tamanho de efeito entre 5% e 10% é considerado pequeno (como dissemos, na depressão, a taxa de resposta ao placebo ou *efeito placebo* chega a ser de 65%). No entanto, se ao invés de depressão esse for um estudo com pacientes portadores de doença de Alzheimer, tal tamanho de efeito será considerado um grande avanço.¹

Geralmente estudos com novas medicações são realizados em dois tempos: no primeiro a nova medicação é comparada

com o placebo e, no segundo, a mesma é comparada com outra de ação similar. Como geralmente há uma resposta quando se compara uma medicação com o placebo, o número de casos requeridos para esse tipo de estudo é pequeno. Por outro lado, para se detectar um efeito quando se compara uma nova medicação com outra cuja ação é semelhante, o número de casos necessita ser maior pois o tamanho de efeito a ser detectado é pequeno. Por esse motivo, Leon⁸ demonstrou que estudos com placebo têm um efeito protetor para o caso de ausência de resposta.

Quando o placebo pode ou não pode ser utilizado?

Apesar da modificação proposta em 1996 pela declaração de Helsinki, o uso do placebo é ainda restrito. Para Chou & Liu,⁹ em doenças graves como a Aids, Alzheimer ou câncer, a inclusão de um grupo placebo não é ética, pois existem tratamentos efetivos disponíveis. No entanto, só podemos estabelecer a eficácia e a segurança de uma nova medicação se esta for comparada com o placebo. A solução nesses casos seria alocar um número menor de pacientes no braço “placebo” do que no braço “nova medicação”.⁹

Deve-se notar que, principalmente em psiquiatria, placebo não significa “sem tratamento” pois, quando o mesmo é utilizado, geralmente:

- os pacientes recebem um controle clínico até melhor, pois são examinados com mais frequência e recebem maior apoio dos profissionais do que no tratamento padrão;
- a resposta ao controle clínico acrescida do placebo é muitas vezes melhor do que na condição “sem tratamento” (e.g. filas de espera).

O estudo que comparou divalproex, lítio e placebo,³ anteriormente mencionado, é um exemplo ilustrativo das premissas anteriores, que são corroboradas pelos achados de Khan et al¹⁰ que, estudando os dados colocados à disposição pelo FDA, constataram que nos diversos estudos em que foram compara-

dos antidepressivos *versus* placebo, a diferença entre taxas de suicídio dos pacientes que receberam placebo não foi maior do que nos pacientes que receberam antidepressivos.

Estudos com placebo são indispensáveis mas, do ponto de vista ético, devemos levar em consideração as recomendações da declaração de Helsinki, que afirma que o interesse científico e da sociedade nunca devem prevalecer sobre o bem estar do paciente.⁵

Nesse sentido propomos algumas recomendações para estudos que envolvem uso de placebo:

- controle clínico intenso e freqüente, possibilitando o contato do paciente ou de seus familiares a qualquer momento com a equipe, através de telefones e bips;
- uso de critérios bem definidos, tais como ponto de corte em determinada escala (e.g. Escala de Mania de Young acima de 16), para definir a retirada do paciente do estudo por falta de eficácia da medicação;
- compromisso da própria equipe assumir a continuidade do tratamento dos pacientes excluídos do estudo, assegurando mecanismos de intervenção precoce (e.g. plantão com BIP por 24 horas);
- possibilidade de uso de medicação de apoio (e.g. benzodiazepínicos) em caso de necessidade. Esse uso deve ser computado como variável dependente a ser analisada no estudo;
- admissão no estudo somente de pacientes que vivam com familiar ou pessoa próxima. Estes serão instruídos para detectar sinais precoces de eventual piora do quadro clínico, quando deverão entrar em contato com a equipe;
- não admissão no estudo de pacientes que apresentam ou apresentaram comportamento de risco (agressividade, tendência ao suicídio, etc.).

Helio Elkis e Wagner F. Gattaz

Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Referências

1. Quitkin FM. Placebos, drug effects and study design: a clinician's guide. *Am J Psychiatry* 1999;156(6):829-36.
2. Liberman JA, Stroup S, Laska E, Volavka J, Geleberg A, Rush J, et al. Issues in clinical research: principles, practices and controversies. In: Pincus AH, Liberman JA, Ferris S, editors. *Ethics in Psychiatry Research – A Resource Manual for Human Subjects Protection*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 1999. p. 23-60.
3. Divalproex Maintenance Study Group. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and Lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:481-9.
4. Weijer C. Placebo-controlled trials in schizophrenia: are they ethical? Are they necessary? *Schizophr Res* 1999;35:211-8.
5. World Medical Association. *Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects*. Helsinki: WMA; 1964. [Amended in 1996].
6. CONEP. Resolução Nº 196. Brasília: Conselho Nacional de Saúde; 1996.
7. Lipsey MW. *Design Sensitivity-Statistical Power for Experimental Research*. Newbury Park, California: Sage Publications Inc.; 1990.
8. Leon AC. Placebo protects subjects – a paradox of power. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:329-30.
9. Chow S-C, Liu J-P. *Design and Analysis of Clinical Trials-Concepts and Methodologies*. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1998.
10. 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.