

SETE NOTAS SOBRE A CURA PELO NADA

Walter Osswald*

Em casa de enforcado não se fala de cordas e, como elegantemente formulado por Wittgenstein, em relação aquilo de que se não deve falar, o melhor é estar calado. Ocorrem-me estas insípidas banalidades sempre que me confronto com esse ilustre desconhecido, o placebo, como agora, ao ler e meditar o texto com que Miguel Rocha e Rui Coelho nos quiseram, em boa hora, inquietar.

Começemos por explicar a inquietação. Na realidade, é raro o profissional a quem encante encontrar-se subitamente diante de um enigma: é bem mais agradável confiar em que tudo está certo, é racionalmente explicável e os efeitos seguem as causas como as caudas seguem os cometas. Acresce que o clima positivista em que se processa a educação médica, mormente durante a pré-graduação, desagua em certezas, em relações lineares e quantificáveis e dificilmente se coaduna com a humilde asserção de Laplace (que poderia ser de La Palisse) "ce que nous ignorons est immense".

Por tudo isto, os médicos têm dificuldade em reconhecer que existe o placebo – e que é usado. Os farmacologistas, que se orgulham de ter descrito o efeito placebo e que insistiram na utilização do paradigma do não-fármaco nos ensaios clínicos, esses dão-se por satisfeitos por a comunidade científica ter aceite essa reivindicação e esquivam-se à questão pertinente quanto ao mecanismo de acção desse princípio, por definição desprovido de acção. Os psicólogos, que honestamente reconheceram não se tratar aqui de um problema exclusivamente situado na área da sugestão, também não são de grande ajuda ao atribuírem o efeito placebo ao significado que

o doente dá ao tratamento a que está a ser sujeito e ao modo como o vive existencialmente – o que, com todo o respeito, se me afigura ser um argumento circular, já que o que importa esclarecer é o como se passa deste significado atribuído à melhoria objectiva, registada e medida com as técnicas habituais a que recorre a medicina clínica.

O clínico geral, por seu turno, raramente terá ocasião de participar num ensaio clínico, mas poderá, se o quiser, usar placebos na sua actividade quotidiana. Mas não é tema que o apaixone e rejeita, na maior parte dos casos, a noção de que recorre com frequência à prescrição de placebos. Parece que sente vergonha de o fazer, teme porventura que o considerem menos científico ou até que lhe atribuam um pendor charlatanesco.

De todas estas atitudes encontrará o leitor atento um rasto evidente no artigo precedente. Miguel Rocha e Rui Coelho apresentam, com efeito, na sua cuidada e muito completa revisão, exemplos destas atitudes, dos caminhos desbravados e daqueles que não passam de becos sem saída, de derivas semânticas e de tentativas hermenêuticas, de alvos "objectivos" e de fórmulas matemáticas indutoras de frágeis certezas (p. ex., efeito placebo = resposta observada – resposta registada nos não tratados). Prudente e avisadamente, não se abalançam a grandes conclusões, certamente não fundamentáveis naquilo que se conhece, mas não se eximem a afirmar que são benvindos os conhecimentos que se vão adquirindo nesta área, pois deles pode resultar uma maior eficácia da intervenção terapêutica, mesmo quando esta se limita a um maior grau da empatia oferecida aos doentes.

Pela minha parte, e correspondendo (mal) ao convite (bom) que me foi formulado, gostaria de propôr algumas notas conclusivas e de expôr certas dúvidas insanáveis. Assim:

* Director do Instituto de Bioética da Universidade Católica. Professor aposentado da Faculdade de Medicina do Porto.

1. O **conceito de placebo** deve ser restrito à substância inerte, isto é, destituída de qualquer efeito farmacológico demonstrável, apresentada em forma farmacêutica. As clássicas pílulas de miolo de pão, as modernas cápsulas contendo amido ou outros excipientes, as ampolas de solução cloretada isotónica, os comprimidos preparados apenas com excipientes, correspondem a esta definição. O efeito placebo é o efeito observado e que possa ser atribuído a este produto inactivo, a este inerte, a este não medicamento. Desta forma, evitar-se-á a confusão gerada entre placebo puro e impuro, na medida em que este último, não sendo destituído de efeito(s) farmacológico(s), poderá, eventualmente, provocar respostas terapêuticas não inteiramente sobreponíveis às registadas com o placebo "puro", ou seja, na nossa opção, o placebo **tout court**. Exemplo: o piracetam não é um placebo, exibindo efeitos terapêuticos nas mioclonias corticais; se o usarmos como tal, numa situação em que não está indicado, tal como arritmias cardíacas, não sabemos se o efeito positivo eventualmente registado corresponde inteiramente ao efeito placebo ou se existe uma componente farmacológica, já que alguns anti-epilépticos têm efeito anti-arrítmico.

A restrição da designação placebo aos produtos inactivos, inertes, tem ainda a vantagem de sossegar as consciências dos clínicos que receitam polivitaminados a pessoas cansadas, pretensos vasodilatadores cerebrais a indivíduos com queixas mnésicas, precursores de neuromediadores a senescentes, etc.: é que nenhum destes fármacos é um placebo ("puro"), embora não tenham indicação fundamentada ou reconhecida. Ao receitá-los, o médico pratica um acto terapêutico que pode resultar em benefício do doente, se as circunstâncias forem favoráveis; e poderão afirmar que não receitam placebos...

2. Tem-se dado pouca importância, a meu ver erradamente, ao factor representado pela **administração**. De facto, é inseparável do placebo e dos seus potenciais efeitos à própria administração deste simulacro de medicamento. Todo o médico sabe como é importante o "tomar" do medicamento, o ritual da extracção da folha termolaminada (ou até, mais raramente, do frasco) o pôr na boca e engolir com meio copo

de água, no princípio, no meio ou no fim das refeições ou meia hora antes de deitar; e se a via de administração for mais incómoda ou até causadora de desconforto, maior será o significado relativo da administração da resposta global observada (como Rocha e Coelho sublinham, o efeito placebo do cloreto de sódio por via parentérica é superior ao observado quando o sal é administrado por via oral). Aqui poderá também desempenhar um papel importante o sacrifício já não representado pela dor ou desconforto mas antes pelo dispêndio causado pela aquisição do "medicamento": quem sacrifica no altar de Higeia espera, naturalmente, ser recompensado com os favores da deusa.

Ou seja: deve falar-se de efeito do placebo ou de efeito do acto de administrar um placebo? A pergunta não é retórica (nem inocente), porque o acto de administrar é rigorosamente igual, quando o produto administrado é activo ou inactivo. A história da terapêutica ensina-nos que os resultados obtidos com terapias hoje consideradas como desprovidas de efeito (p. ex., infecções de baixas doses de sais coloidais de ouro em pneumonias ou de cloridrato de histidina na úlcera gástrica) eram superiores aos registados quando se não praticava qualquer tratamento. Neste último caso, ainda haveria que distinguir os casos em que a ausência de tratamento se devia a falta de assistência médica daqueles em que essa ausência não implicava a falta de médico; não temos dúvida acerca do efeito placebo do próprio médico, já que, como nos lembrou Balint, o medicamento mais prescrito pelo médico é o próprio médico.

3. O conceito de placebo ("puro") nasceu na clínica médica mas foi apropriado pela **farmacologia clínica** e, agora, até pela cirurgia. Convm fazer notar que há aqui circunstâncias exteriores ao próprio placebo e que têm enorme significado ético e profissional. De facto, quando se recorre ao placebo num ensaio clínico, comparando um tratamento com substância activa com a hipótese nula, constituída pelo placebo, trata-se de uma experiência científica que obedece a um protocolo previamente delineado e criticado; o sujeito do ensaio sabe que pode ser "tratado" com placebo ou substância activa e aceita livremente que tal possa acontecer. Ao

passo que na prática clínica quotidiana o doente julga que está efectivamente a ser tratado e é vítima de um embuste, o que não pode deixar de ter consequências éticas e de índole profissional. Quanto à cirurgia placebica (*sham-surgery*) parece difícil justificá-la; quando a sua natureza é desconhecida do paciente representa, para além de um embuste, uma agressão corporal punível com 2 a 8 anos de cadeia, na lei portuguesa. Mesmo se o paciente dá o seu consentimento (que se supõe informado), a consequente lesão dos tecidos e o risco inerente à anestesia (local ou geral) parecem sobrelevar o eventual interesse científico da questão a dirimir e que estaria na base deste estranho processo interventivo.

4. Como avaliar, do **ponto de vista ético**, a utilização do placebo?

Temos de distinguir diversas situações, que esquematizaremos do seguinte modo:

a) Um placebo é prescrito pelo médico que conhece a sua verdadeira natureza e o entende receitar por não haver medicação eficaz para aquela situação e o doente exigir ou desejar ser tratado. Nesta situação, o médico não informa o doente da verdade e engana-o, o que é censurável sob o aspecto ético e profissional; mas consegue beneficiar o estado do seu doente, o que é louvável e corresponde a um exercício de dois importantes princípios normativos da conduta médica, a beneficência e a solicitude. Grave falta seria a de receitar um placebo quando haja medicações eficazes, atitude que só se poderia atribuir a ignorância culposa e má prática clínica.

b) A prescrição é de um daqueles princípios que não sendo placebos ("puros") não têm indicações terapêuticas confirmadas e que parecem andar em busca de uma doença para tratar como as personagens de Pirandello andavam à procura de um autor que as contasse. A semelhança com a situação descrita em a) é evidente, embora na prática exista uma diferença considerável, já que na maioria dos casos o prescriptor "acredita" na eficácia do princípio receitado, o que traduz ignorância terapêutica, de duvidosa culpabilidade. Quando assim não acontece, estamos na situação acima referida, podendo a prescrição traduzir uma atitude de beneficência e de solicitude.

c) Quanto à utilização de placebos ("puros", claro está) no decurso de ensaios clínicos, a discussão nunca estará encerrada. Como se refere no artigo de Miguel Rocha e Rui Coelho, a última revisão da Declaração de Helsinquia (Edimburgo, 2000) é muito restritiva nos normativos respeitantes ao emprego de placebos. Embora a sabedoria cristalina da afirmação de que "os novos fármacos devem ser testados face ao melhor tratamento possível" seja perfeitamente convincente, não o entenderam assim os porta-vozes da indústria farmacêutica, nem os responsáveis da FDA, nem numerosos cientistas praticantes de ensaios clínicos (os um tanto ou quanto depreciativamente chamados "trialistas"). As pressões foram muitas, a argumentação magra e desembocando em regra na constatação de que sem o recurso ao placebo não é possível avaliar com exactidão o efeito próprio do novo medicamento – o que é verdade, mas só tem significado no plano científico; ora, todas as declarações sobre ética dos ensaios clínicos afirmam que o interesse das pessoas sobrelevar sempre o interesse da ciência ou da sociedade. Será do interesse das pessoas privá-las de um tratamento que já deu provas ou até, dentro da informação necessária para a obtenção do consentimento, propôr-lhes sequer que se sujeitem a uma roleta que ditará a sua inclusão num grupo privilegiado (tratado) ou noutra sem qualquer tratamento? A resposta a estas duas perguntas é, em meu entender, negativa.

Parece claro que os defensores do uso do placebo não são apenas pessoas preocupadas com o achamento da verdade científica, mas muitas vezes reflectirão os interesses da indústria, a quem a comparação com o placebo interessa sobremaneira. Vejamos: se uma nova benzodiazepina ou um novo inibidor da recaptção da noradrenalina e/ou da 5-hidroxitriptamina foram ensaiados contra placebo, é provável que se revelem como superiores e, observadas as restantes condições de segurança, poderão singrar nos vastos oceanos dos tranquilizantes ou dos antidepressores. Mas se estes novos medicamentos forem comparados com o alprazolam e a fluoxetina, p. ex., é muito provável que se não distingam significativamente dos seus homólogos. Mau ponto de partida para a corrida ao êxito, em mercados competitivos...

Seja por que razões for, a Associação Médica Mundial não manteve intacta a sua posição restritiva face ao placebo. Num notável exercício de contorcionismo conceptual, manteve o artigo (29º) da revisão de Edimburgo, mas "clarificou-o", apontando duas excepções ao respectivo conteúdo. De acordo com a revisão da revisão (Washington, 2002) o uso do placebo será de admitir quando as situações clínicas sejam menos graves e os danos do não tratamento reduzidos ou nulos, e quando, "por razões metodológicas" o seu uso seja necessário para determinar a eficácia ou a segurança de um tratamento. Se a primeira excepção é perfeitamente aceitável e sempre foi consensual, a segunda constitui uma verdadeira traição ao espírito do artigo 29º, já que pode ser invocada sempre e em qualquer circunstância, pois, como vimos, se formos rigorosos temos de admitir que só o recurso ao placebo permite determinar a eficácia de um tratamento.

5. Há **ensaios clínicos que urge fazer** mas são manifestamente pouco populares. Quando uma parte considerável da população de países ditos desenvolvidos recorre a processos terapêuticos não ortodoxos (citemos a homeoterapia e a fitoterapia), parece evidente que se deveria fomentar ensaios clínicos rigorosos, p. ex., de gotas de água destilada vs. gotas homeopáticas, ou de cápsulas de extractos vegetais vs. cápsulas de pó inerte. Todavia, são poucas as tentativas levadas a cabo e que reúnem condições de credibilidade (rigor metodológico, qualidade e isenção dos "trialistas"). É verdade que um ou outro ensaio probatório da (moderada) eficácia de tais preparações tem sido aceite pela comunidade científica; mas o que importa é uma vasta, rigorosa e isenta investigação que nos leve a conclusões e não às meras impressões ("a favor" ou "contra") que dominam a cena médica.

Mas também interessaria avaliar da fundamentação de certas práticas ou modas terapêuticas, como p. ex., o uso da vitamina B₁ em nevrites ou da vitamina B₁₂ em "reumatismos" e hérnias discais. Rejeitar estas terapias é fácil, basta dizer que não estão comprovadas. Mas a ausência de prova de eficácia não é prova de ausência de eficácia, como alguém espiritualmente disse. Também aqui há muito pano para man-

gas, mas escasseiam os alfaiates que sintam vocação para a tarefa. Os promotores da esmagadora maioria dos ensaios clínicos são as companhias farmacêuticas e é natural que não sintam apetência em investir avultados cabedais numa iniciativa de resultados muito duvidosos e a que os seus próprios *gurus* científicos prevêm reduzida probabilidade de resultado satisfatório.

6. **Tornou-se moda** demonstrar que um medicamento "comprovado" e largamente usado não passa de um placebo ou, melhor, não tem efeito superior ao do placebo. A revisão que temos vindo a comentar refere com algum pormenor a controvérsia surgida acerca dos antidepressores e para ela se remete o leitor. O que nos interessa sublinhar a este respeito é que muito desta discussão tem raízes ideológicas e se insere numa corrente de pensamento contestatária dos "dogmas da medicina oficial", não muito distante do movimento que se intitulou de "antipsiquiátrico". Com preconceito e pré-juízos não se consegue alcançar resultados fiáveis, embora não surpreenda ninguém o facto de a quota de benefício atribuível ao placebo poder ser bastante elevada (até 40%) em situações clínicas tais como a ansiedade ou a depressão. Mas deve lembrar-se que o benefício dos medicamentos activos nestas condições atinge 60 a 80%, o que por si só justifica e fundamenta a sua utilização clínica.

Permita-se-me que insira aqui uma palavra adicional de precaução. É necessário que a metodologia usada para comparar um placebo com um produto activo seja suficientemente rigorosa e fina para detectar alterações pequenas no parâmetro estudado, mas que podem ter importante significado clínico. Assim, lembro que nos anos 60 foi "demonstrado" que o ácido acetilsalicílico não era um analgésico, pois não se distinguia de um placebo quando administrado a voluntários cujas fronte era sujeita a radiação térmica até esta se tornar insuportável. É óbvio, hoje, que o método experimental usado para provocar dor era inadequado para a demonstração do efeito analgésico e que não era, portanto, dotado de significado o facto de o ácido acetilsalicílico se comportar como o placebo – neste teste. Dando um salto de raciocínio, poderíamos questionarmo-nos se parâmetros tão sofisticados como os referidos na revisão de Rocha e Coelho

(p.ex., electroencefalografia quantitativa, ressonância magnética nuclear ou tomografia por emissão de positrões) serão adequados para estudos comparativos entre placebo e substância activa; a minha tendência é para dizer que não, pois em última análise o que decide são os efeitos terapêuticos e enquanto não tivermos uma sólida correlação entre acções de fármacos sobre os supracitados parâmetros e benefício terapêutico, a única atitude a tomar é de nos reservarmos para melhor oportunidade: *wait and see*.

7. Têm razão Miguel Rocha e Rui Coelho ao concluírem que o estado emocional do indivíduo está intimamente relacionado com a sua saúde física, o que pressupõe uma interrelação entre acto de medicar, expectativa do doente, activação de mecanismos neuroimunoendócrinos. Aqui, placebo e medicamento estão nas mesmas condições e o medicamento só ganha vantagem, quando sobre esta plataforma comum se ergue o seu efeito, específico da sua estrutura molecular e da capacidade que esta lhe

confere de interagir com sistemas de transporte, receptores, enzimas, locais de síntese.

Diz-se que a origem do termo placebo está no hábito medieval de contratar cantores para que nos funerais salmodiassem *Placebo Domino in regione vivorum*. Deviam ter aspecto compungido e abatido, mas eram assalariados e como tal nenhuma razão tinham para lamentar a morte de uma pessoa que desconheciam. Por isso a sua atitude terá sido tomada como exemplo de hipocrisia: *to sing placebos* passou a ser sinónimo de falsidade ou fraude.

Talvez que seja tempo de termos a coragem de voltar a falar do placebo, de o estudar e de usar racionalmente as suas potencialidades, dando novo significado à frase original: agradaremos à vida mesmo quando a promovermos e a defendermos, com os melhores tratamentos disponíveis, sem exclusão do placebo. Voltemos a falar do placebo: e com licença póstuma de Wittgenstein, atrevo-me a modificar a sua frase para afirmar que sobre aquilo de que devemos falar, não podemos ficar calados.