

Ética del uso del placebo en la investigación clínica: propuesta de algoritmos para la toma de decisiones

José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani ¹, André Lopes Carvalho ², Flávio Rocha Lima Paranhos ³, Luciano de Souza Viana ⁴, Sérgio Vicente Serrano ⁵, Flávio Cárcano ⁶, João Fernando Monteiro Ferreira ⁷, Sandra Solci Zier ⁸, Pollyana Anício Magalhães Gontijo ⁹, Cláudio Gustavo Stefanoff ¹⁰, Paulo Henrique Condeixa França ¹¹, Maria Mercedes de Almeida Bendati ¹², Gabriela Marodin ¹³, Jorge Alves de Almeida Venâncio ¹⁴

Resumen

El uso del placebo en la investigación clínica ha sido un tema de debate en los últimos años, sobre todo después de que la Asociación Médica Mundial publicara, en 2002, una nota aclaratoria del párrafo 29 de la *Declaración de Helsinki*. Brasil se ha destacado por su firme posición en contra de la utilización flexible del placebo. Tanto el Consejo Federal de Medicina como el Consejo Nacional de Salud editaron resoluciones que regulan el uso del placebo en Brasil, no admitiéndose su uso cuando existe un mejor método terapéutico. El presente artículo refuerza esa posición y tiene como objetivo describir diferentes usos del placebo en la investigación clínica, así como contribuir en la discusión sobre la ética de su uso. Además, los autores proponen una reflexión sobre el uso del placebo en la investigación a través de algoritmos para la toma de decisiones, los cuales se basan en las normativas éticas de Brasil. **Palabras-clave:** Placebos. Grupos control. Bioética. Investigación biomédica. Declaración de Helsinki. Métodos. Técnicas de apoyo para la decisión.

Resumo

Eticidade do uso de placebo em pesquisa clínica: proposta de algoritmos decisórios

O uso de placebo em pesquisa clínica tem sido motivo de debate nos últimos anos, sobretudo após a Associação Médica Mundial publicar, em 2002, nota de esclarecimento do parágrafo 29 da *Declaração de Helsinki*. O Brasil tem se destacado por sua posição firme e contrária ao uso flexível de placebo. Tanto o Conselho Federal de Medicina quanto o Conselho Nacional de Saúde editaram resoluções que normatizam seu uso no Brasil, de forma a não admiti-lo em caso da existência de um método terapêutico melhor. O presente artigo reforça essa posição e tem por objetivo descrever as diversas aplicações de placebo em pesquisa clínica, bem como trazer à luz a complexa decisão sobre a eticidade de seu uso. Além disso, os autores propõem uma reflexão acerca da utilização de placebo no âmbito da pesquisa, por meio de algoritmos decisórios baseados nas normativas éticas brasileiras.

Palavras-chave: Placebos. Grupos controle. Bioética. Pesquisa biomédica. Declaração de Helsinki. Métodos. Técnicas de apoio para a decisão.

Abstract

Ethics of the use of placebos in clinical research: a proposal for decision-making algorithms

The use of placebos in clinical research has been a matter of considerable debate in recent years, notably when the World Medical Association published, in 2002, a note of clarification for paragraph 29 of the *Helsinki Declaration*. Brazil is known for its strong opposition to the flexible use of placebos. Both the Federal Council of Medicine and the National Health Council have published resolutions regulating the use of placebos in Brazil, preventing their use if there is a more effective therapeutic method already in place. The present study reinforces that position and aims to describe the various uses of placebos in clinical research, as well as examining the complex decisions relating to the ethics of their use. Additionally, the authors propose a reflection on the use of placebos through decision-making algorithms based on Brazilian ethical standards.

Keywords: Placebos. Control groups. Bioethics. Biomedical research. Helsinki Declaration. Methods. Decision support techniques.

1. **Doutor** mdregnani@terra.com.br – Hospital de Câncer de Barretos, Barretos/SP 2. **Doutor** alopescarvalho@uol.com.br – Hospital de Câncer de Barretos 3. **Doutor** flavioparanhos@uol.com.br – PUC de Goiás, Goiânia/GO 4. **Doutor** lsviana1@yahoo.com.br – Hospital de Câncer de Barretos 5. **Doutor** vserrano@hotmail.com – Hospital de Câncer de Barretos 6. **Mestre** carcano.fm@gmail.com – Hospital de Câncer de Barretos 7. **Doutor** dcljoaofern@incor.usp.br – Rede D'Or São Luiz, São Paulo/SP 8. **Graduada** sandra@quantamn.com.br – Instituto de Neurologia de Curitiba, Curitiba/PR 9. **Mestre** pollyanaam@hotmail.com – Hospital Vera Cruz, Belo Horizonte/MG 10. **Doutor** cgstefanoff@inca.gov.br – Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro/RJ 11. **Doutor** phfranca@terra.com.br – Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville/SC 12. **Mestre** mbendati@gmail.com – Secretaria Municipal da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre/RS 13. **Doutora** gabriela.marodin@gmail.com – Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre/RS 14. **Doutor** jorge.venancio@saude.gov.br – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, Conselho Nacional de Saúde, Brasília/DF, Brasil.

Correspondência

José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani – Rua Antenor Duarte Vilela, 1.331 CEP 14784-400. Barretos/SP, Brasil.

Declaram não haver conflito de interesse.

El uso del placebo en las investigaciones clínicas ha ocasionado debates en los últimos años ¹. En 2002, la Asociación Médica Mundial (AMM) publicó una nota aclaratoria del párrafo 29 de la *Declaración de Helsinki* (DH), versión 2000, en la cual se permitía el uso de intervenciones menos eficaces que la mejor intervención comprobada, siempre que sean justificadas por razones metodológicas convincentes y científicamente sólidas. Se generó una nueva polémica cuando, el año 2004, la AMM publicó otra nota aclaratoria, esta vez para el artículo 30, en la cual flexibilizaba la obligación del acceso después del estudio a intervenciones que se revelaran como beneficiosas ².

En 2008, con el objetivo de discutir la DH, la Asociación Médica Brasileña (AMB) promovió un evento que reunió a miembros de la Comisión Nacional de Ética en la Investigación (Conep), del Consejo Nacional de Salud (CNS), del Consejo Federal de Medicina (CFM) y a profesionales de la investigación clínica. En el encuentro, se llegó a un consenso sobre la necesidad de que el país objetara las notas aclaratorias de los artículos 29 y 30 de la DH. En ese sentido, se acordó la guía para la próxima Asamblea General de la AMM, en Seúl, de una propuesta de conservación de la redacción del texto de la DH, en su versión del año 2000, sin las notas aclaratorias.

En agosto de 2008, incluso antes de la Asamblea General de Seúl, el CNS publicó la Resolución 404 que contemplaba esa posición ³. Aun así, la propuesta brasileña no fue acogida en la Asamblea General realizada en octubre de ese año y, aunque el presidente del Consejo de Ética de la AMM y representantes de otros países como Portugal, España, Uruguay, Sudáfrica y Gran Bretaña votaron a favor de la propuesta brasileña, prevaleció la propuesta estadounidense. De esa forma, se sostuvo la idea de que se permitiría, en ciertas circunstancias, el uso de intervenciones menos eficaces que la mejor existente ⁴. Desde esa deliberación, Brasil dejó de ser signatario de la DH.

Después de la decisión de la Asamblea General de Seúl, el CFM editó la Resolución 1.885/2008 y se posicionó de forma clara en relación al uso del placebo en investigaciones en Brasil. El artículo 1^º expuso la siguiente redacción: *Se le prohíbe al médico el vínculo de cualquier naturaleza con investigaciones médicas que involucren seres humanos, que utilicen el placebo en sus experimentos cuando haya un tratamiento eficaz y efectivo para la enfermedad investigada* ⁵. El mismo dictamen deontológico fue incluido en 2009 por el CFM, al actualizar el Código de Ética Médica (CEM), en su artículo 106 ⁶.

La última versión de la DH, aprobada en Fortaleza, en 2013, mantuvo la misma posición que la versión de Seúl, exponiendo en su artículo 33 la siguiente redacción: *Los beneficios, riesgos, gravamen y efectividad de una nueva intervención deben probarse contra aquellos de la(s) mejor(es) intervención(es) comprobada(s), excepto en las siguientes circunstancias: Cuando no existe intervención comprobada, el uso del placebo, o no intervención, es aceptable; o cuando, por razones metodológicas convincentes y científicamente sólidas, el uso de cualquier intervención menos efectiva que la mejor comprobada, el uso del placebo o no intervención es necesario para determinar la eficacia o seguridad de una intervención y los pacientes que reciben cualquier intervención menos efectiva que la mejor comprobada, placebo o no intervención, no estarán sujetos a riesgos adicionales de daños graves o irreversibles como resultado de no recibir la mejor intervención comprobada. Se debe tener un cuidado extremo para evitar el abuso de esta opción [realces nuestros]* ⁷.

En 2012, el CNS homologó la Resolución 466, principal directriz ética vigente en el país para la investigación que involucra seres humanos. Se destaca el ítem III.3.b de esa resolución, el cual establece que las investigaciones deben *justificar plenamente, cuando sea el caso, el uso del placebo en términos de no maleficencia y de necesidad metodológica, siendo que los beneficios, riesgos, dificultades y efectividad de un nuevo método terapéutico deben probarse y compararse como los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos actuales. Esto no excluye el uso del placebo o de ningún tratamiento en estudios en los cuales no existan métodos probados de profilaxia, diagnóstico o tratamiento [realces nuestros]* ⁸.

Como consecuencia de esas posiciones controvertidas, este artículo tiene como objetivo analizar los principales usos del placebo en la investigación y reflexionar sobre las situaciones en las que hay justificación ética para su uso, de acuerdo con las normativas vigentes en Brasil.

Uso del placebo en la investigación clínica

De todos los delineamientos de estudio en el área biomédica, los ensayos clínicos aleatorios y enmascarados (ciegos) son los que proporcionan las mejores y más firmes evidencias científicas. La aleatorización y el enmascaramiento son procedimientos distintos que evitan distorsiones en el

estudio, lo cual garantiza resultados más confiables. El primero permite incluir a los participantes de la investigación en grupos diferentes, sin que haya distorsión de la selección, mientras que el segundo garantiza que los resultados observados en el estudio estén libres de la influencia del investigador o del participante de la investigación⁹.

En el enmascaramiento, el investigador y/o el participante de la investigación no saben cuál es el producto administrado a cada grupo (experimental o de control). A pesar de la relativa confusión en cuanto a la terminología empleada para definir el tipo de enmascaramiento, en general se dice que el estudio es “ciego” (o “uniciego”) cuando solo el participante de la investigación desconoce lo que está recibiendo. Cuando tanto el participante como el investigador desconocen lo que se le está administrando a cada grupo, el estudio se denomina “doble ciego”. También existen los estudios “triple ciego”, es decir, cuando el participante, el investigador y quien realiza los análisis desconocen el producto que cada grupo recibió⁹⁻¹¹.

Las ventajas de realizar el enmascaramiento en un estudio son muy conocidas por la comunidad científica. El proceso reduce la posibilidad de que el investigador adopte conductas diferentes para los grupos de control y experimental. Además, evita que los participantes de la investigación tengan percepciones diferentes o distorsionadas de sus condiciones⁹⁻¹¹. En el Cuadro 1 del Anexo, al final de este artículo, se presentan los efectos en los grupos de control y experimental en el caso de que el investigador y/o el participante conozcan el grupo de asignación.

Al conocer el grupo que se le asignó al participante, el investigador puede favorecer, inconscientemente, al grupo experimental. Incluso resultados tan objetivos como el fallecimiento pueden tener interferencia del investigador si éste conociera el grupo de asignación. Como ejemplo, puede imaginar la situación de pacientes con tumor avanzado, incurable, que son admitidos en un ensayo clínico para recibir un fármaco experimental. Al saber que el participante fue colocado en el grupo experimental, es posible que el investigador tenga conductas más obstinadas con esos participantes, en comparación con los que pertenecen al grupo de control. Frente a una complicación grave durante el estudio, el investigador podría adoptar conductas distintas como, por ejemplo, dirigir al participante del grupo experimental a la unidad de terapia intensiva, realizar hemodiálisis, ventilación mecánica, transfusión de sangre, uso de drogas vasoactivas, en

fin, todo lo que sea necesario para mantener vivo al participante de la investigación.

La misma situación, pero en un participante del grupo de control, podría conducirse de otra forma, menos obstinada, al ofrecer ayuda clínica paliativa en la enfermería, con el fin de aliviar el sufrimiento del paciente sin utilizar las medidas terapéuticas intensivas citadas. En esa situación hipotética (pero plausible), el grupo experimental saldría favorecido y la conclusión equivocada del estudio sería que el nuevo fármaco aumenta la supervivencia de esos pacientes.

Otro ejemplo sería la decisión de solicitar o no exámenes ante una queja de “dolor de pecho” de un participante de un estudio que pretende evaluar la seguridad cardiovascular de un medicamento. Al conocer el grupo de asignación, y aunque no sea intencional, el investigador podría subestimar las quejas en el grupo experimental y sobrevalorarlas en los grupos de control. Esa distorsión induciría al investigador a solicitar menos exámenes en el grupo experimental para investigar la queja, lo cual lleva a un número menor de casos con diagnóstico de angina. La conclusión artificial del estudio sería que el medicamento experimental es seguro desde el punto de vista cardiovascular.

En el caso de los participantes de la investigación, el conocimiento de la asignación conduce a percepciones diferentes de su condición clínica. Por ejemplo, al saber que fue asignado en el grupo experimental, el participante puede relatar una mejoría de la intensidad de los síntomas simplemente por creer que el nuevo fármaco es superior a los que están disponibles en el mercado. Por otro lado, los participantes del grupo de control, al saber que no reciben el nuevo fármaco, pueden sobrestimar la intensidad de sus síntomas. La conclusión natural, pero equivocada del estudio, es que el nuevo fármaco sería capaz de mejorar los síntomas de los pacientes. Por lo tanto, se debe entender que el enmascaramiento es una herramienta importante para evitar distorsiones introducidas en el estudio por el investigador y/o participante de la investigación.

El enmascaramiento puede suceder con o sin el uso del placebo. En los ensayos clínicos controlados por placebo, el grupo experimental recibe la intervención de interés y el grupo de control recibe el placebo. El término “placebo puro” se utiliza comúnmente para señalar que el grupo de control no recibe ninguna intervención además del propio placebo (sin comparador activo)⁹⁻¹¹.

A pesar de eso, el delineamiento del estudio controlado por el placebo no implica necesariamente

te que el grupo de control permanezca sin algún tratamiento. Existen ensayos controlados por el placebo en los que se incorporan el nuevo tratamiento y el placebo a la terapia existente para una condición clínica determinada (estudios del tipo *add-on*). También existen los estudios del tipo simulación (*dummy*), en los cuales el investigador utiliza más de un tipo de placebo, tanto en el grupo control como en el experimental, con el objetivo de garantizar el enmascaramiento. Esto es necesario cuando, por ejemplo, el medicamento experimental es un comprimido con formato y color diferentes del medicamento de control.

En este caso, para que el participante del grupo experimental no sepa cuál es el medicamento que está tomando, también recibe un comprimido del placebo con las características físicas del medicamento de control. En el grupo de control, el placebo tendrá la apariencia del medicamento experimental. En este ejemplo, los participantes de cada grupo recibirían dos comprimidos, un placebo y otro con el medicamento activo (experimental o de control). El estudio de doble simulación (*double-dummy*) es aquel que hace uso de los dos tipos de placebo para garantizar el enmascaramiento^{10,11}.

Una variación del estudio de simulación se realiza cuando se desea evaluar de forma enmascarada el aumento de la dosis. En situaciones como esa, queda en evidencia la dosis administrada al contar el número de comprimidos que el participante recibe. Para garantizar el enmascaramiento, todos los participantes reciben el mismo número de comprimidos, pero en porciones diferentes de placebo y de medicamento experimental. La Figura 1 del Anexo resume los principales delineamientos de ensayo clínico aleatorio con y sin el uso del placebo.

Existen situaciones en las cuales el placebo se administra incluso antes de la aleatorización del estudio. Esto sucede en el periodo de *run-in*, cuando todos los participantes (grupos experimental y de control) reciben el placebo por un periodo de tiempo en régimen unificado¹¹. El objetivo es preparar a los participantes de la investigación para el estudio principal (*wash-out*), el cual consiste en el ajuste de la dosis de medicamentos, estandarización de los procedimientos, realización de exámenes de selección, etc., con el fin de verificar si, de hecho, son elegibles antes de la aleatorización.

Estudios con pacientes con diabetes mellitus tipo II comúnmente tienen un periodo de *run-in* durante algunas semanas, para evaluar la adhesión de los participantes a las orientaciones no farmacológicas (dieta, ejercicios y seguimiento glucémico y

ce-tonúrico). Al final del periodo de *run-in*, algunos individuos mejoran tanto que no son elegidos para el estudio. No siempre el periodo de *run-in* se realiza con placebo, pero, cuando eso ocurre, el objetivo es excluir a los individuos que presentan efecto placebo significativo o determinar si es necesario sustituir el placebo utilizado por otro tipo. El uso del placebo en el periodo de *run-in* debe ser evaluado con precaución. La cuestión principal, en este caso, es saber si se le privará o no al participante el tratamiento necesario a su condición clínica.

En este punto, se debe reflexionar sobre la postura del CFM en relación al uso del placebo en las investigaciones. Las resoluciones CFM 1.885/2008 y 1.931/2009 (artículo 106) declaran que los médicos no deben tener vínculo de ninguna naturaleza con investigaciones que utilicen el placebo cuando haya un tratamiento eficaz y efectivo para la enfermedad investigada^{5,6}. Tal advertencia se aplica perfectamente a la situación del “placebo puro”, en el cual se le priva al participante el tratamiento existente por la necesidad metodológica de evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento nuevo, lo cual es, de hecho, inaceptable.

Así y todo, ambas resoluciones no son claras acerca de los estudios con delineamiento del tipo *add-on* en ensayos controlados en los que se incorporan el tratamiento nuevo y el placebo al tratamiento. Si esas normativas se interpretaran de manera literal, ni siquiera ese delineamiento sería éticamente aceptable por el CFM, lo cual no parece adecuado.

Justificación para el uso del placebo

Aunque la discusión del placebo sea pautada principalmente por la existencia o no del “mejor método” reconocido, la ética de su uso no se restringe a ese criterio y hay otros que merecen la misma atención: necesidad metodológica, no maleficencia, beneficencia y justicia. La Figura 2 del Anexo muestra los algoritmos propuestos para ayudar en la decisión sobre la ética del uso del placebo en la investigación clínica.

Comparación del tratamiento con el “mejor método” (no privación del tratamiento)

La Resolución CNS 466/2012 (ítem III.3.b) admite el uso del placebo en la investigación clínica siempre que el método experimental sea comparado con el mejor método actual (profiláctico, terapéutico o diagnóstico). En el caso de que no exista el

“mejor método”, el uso del placebo aislado (“placebo puro”) como comparador sería aceptable ⁸.

Es conveniente discutir el concepto de “mejor método actual”, incluido en la resolución citada. La expresión se interpreta frecuentemente como, por ejemplo, la situación en que el mejor método representaría “el más moderno”, “el estándar de oro”, “el más avanzado”, “el más eficaz”, “el que está disponible” entre otras definiciones equivocadas. Otra situación muchas veces entendida equivocadamente es asumir que, por haber diversas clases de medicamentos disponibles en el mercado para una enfermedad determinada, ya se caracterizaría la existencia del “mejor método” de tratamiento.

El hecho de existir diversas opciones de medicamentos no implica necesariamente que alguno de ellos represente la mejor forma de tratamiento (o que sea el más indicado) para un grupo específico de pacientes. Por ejemplo, se adoptan constantemente medidas no farmacológicas como tratamiento inicial en diversas enfermedades. El caso de los pacientes con diabetes mellitus tipo II es un ejemplo bastante ilustrativo.

Considere un grupo de pacientes que tengan un diagnóstico reciente de la enfermedad y que nunca fueron tratados. El “mejor método” de tratamiento no consiste en ofrecer el medicamento más actual o el último lanzamiento entre las innumerables opciones de hipoglucémicos orales disponibles en el mercado. Tanto es así que hay consenso y evidencias científicas suficientemente sólidas de que las medidas no farmacológicas, como ejercicios y dieta rigurosa, son eficaces en el control de la enfermedad en su fase inicial ¹².

Eso propone un estudio que ofrece solo medidas no farmacológicas en el grupo del placebo, lo cual sería perfectamente factible desde el punto de vista ético en esas condiciones. Por otro lado, la propuesta de un estudio con el mismo delineamiento metodológico no sería ética si el grupo de control (placebo) tuviese una indicación irrefutable del uso de hipoglucémico oral para el control de la diabetes. Otro ejemplo es el apoyo clínico ofrecido a los pacientes fuera de cualquier posibilidad terapéutica, cuando las medidas de cuidado paliativo representan las mejores a realizar en ese momento.

No siempre el “mejor método” representa el “estándar de oro” o el “más eficaz” en términos de tratamiento y diagnóstico. A modo de ilustración, la cirugía se considera como el tratamiento estándar para diversos tumores, pero hay situaciones que impiden que se realice como, por ejemplo, en

pacientes en condiciones de salud limitantes que hacen que el procedimiento sea arriesgado. Es este caso, el mejor tratamiento disponible no es el que se considera como el estándar ni tampoco el más eficaz de manera general, sino el más conveniente en ese momento y condición particular. En esa evaluación, sería complicado el hecho frecuente de que haya diversas opciones de tratamiento además del estándar o, incluso, varias alternativas sin que una sea comprobadamente mejor que la otra. La definición de lo que sería “mejor” para un paciente es una tarea compleja que exige conocimiento especializado y ponderación clínica.

Hay quienes interpretan “mejor método” como aquel que está naturalmente disponible en cierta localidad o comunidad. Esa comprensión constituye el error de interpretación más peligroso y dañino desde el punto de vista ético, por crear un espacio para la “doble estandarización” de tratamiento. Supuestamente, esa interpretación equivocada justificó innumerables ensayos clínicos con medicamentos para el VIH en África, en los que diversos participantes recibieron solamente placebo bajo la justificación de que los medicamentos para la enfermedad no eran ofrecidos por los gobiernos locales (estándar local) ¹³. Tal situación es inadmisibles y no se puede, bajo ninguna hipótesis, considerar que el “mejor método” es aquel que se encuentra disponible en función de cuestiones económicas locales o logísticas. Se trata, obviamente, de una profunda falta de respeto a uno de los principios base de la bioética, la equidad.

También cabe recordar los artículos 32 y 102 del CEM, los cuales llevan a reflexión sobre el uso del placebo, al afirmar que se le prohíbe al médico *dejar de usar todos los medios disponibles de diagnóstico y tratamiento, científicamente reconocidos y a su alcance, a favor del paciente* [artículo 32, realce nuestro] y *dejar de utilizar la terapia correcta, cuando su uso sea libre en el país* [artículo 102, realce nuestro] ⁶.

La discusión ética sobre el uso del placebo no debería concentrar tantos esfuerzos para determinar lo que es el “mejor método”, pero sí definir si el participante está sujeto a la privación o no del tratamiento que sería usualmente realizado en pacientes con la misma condición clínica. En general, los tratamientos son definidos por directrices terapéuticas elaboradas por sociedades representativas de clases y asociaciones (*guidelines*), pero también se pueden derivar de la experiencia práctica profesional. Al fin y al cabo, no todas las conductas terapéuticas están previstas y descritas en directrices.

Por lo tanto, entiéndase que definir un “mejor método” es una tarea compleja y exige reflexión y conocimiento técnico del asunto que se pretende evaluar. Se debe considerar que el “mejor método” de tratamiento de una enfermedad varía conforme a las particularidades de un grupo y a las situaciones específicas. Evaluar minuciosamente los criterios de elegibilidad del estudio (inclusión y exclusión) ayuda a entender quiénes son los participantes de la investigación, sus especificidades y el “mejor tratamiento” destinado para ellos, el cual no siempre representa el “estándar de oro” o “el más eficaz”, pero sí aquel que es el más indicado para el contexto clínico en que se encuentran esos participantes.

Evaluar las directrices terapéuticas recomendadas por sociedades representativas ayuda en la comprensión de los tratamientos. Aun así, la definición de lo que es “mejor” para un grupo particular de personas depende de cierto grado de ponderación y de sentido común. La guía de esa evaluación debe averiguar si el grupo que recibe el placebo está privado o no del tratamiento que reconocidamente debería realizarse.

Necesidad metodológica

De acuerdo con las normativas brasileñas, el uso de placebo en investigaciones clínicas es admitido cuando hay justificaciones y necesidad metodológica para tal ⁸. Cabe resaltar que su uso es parte de la bioética y no solo de la metodología científica y envuelve conflicto de valores entre los intereses de los patrocinadores de la investigación, la responsabilidad profesional y la autonomía del paciente.

El enmascaramiento no siempre es factible, aunque sea necesario y deseable en los ensayos clínicos. Hay situaciones en que ese procedimiento es considerablemente debilitado por algún aspecto particular del producto experimental, como reacciones adversas características, sabor y formato del medicamento, número de comprimidos, vías distintas de administración, tiempos de infusión diferentes, procedimientos no enmascarables (dispositivos diferentes), etc. ⁹. Sería evidente en qué grupo se colocaría a un participante si el medicamento experimental provocara, por ejemplo, alopecia y el medicamento de control, no. De la misma forma, no sería posible enmascarar procedimientos diferentes si uno fuese realizado por cirugía y el otro, por endoscopia. Se concluye que el debilitamiento del enmascaramiento se vuelve inútil y, en consecuencia, no justifica el uso del placebo.

Aun así, más comúnmente, el quiebre del enmascaramiento puede suceder solamente en un grupo de individuos y no en todos los que reciben un determinado medicamento. El paclitaxel, usado en la quimioterapia para el tratamiento de diversos tumores, puede desencadenar una reacción anafiláctica durante su infusión. Se trata de una reacción conocida, pero muy rara (<0,01%) ¹⁴. En ese caso, aunque haya un quiebre del enmascaramiento al detectarse el evento, no habría debilitación al punto de tornar completamente inviable el enmascaramiento en el estudio.

La debilitación del enmascaramiento será mayor y más importante cuanto más frecuente sea la reacción adversa característica. Por lo tanto, no hay justificación para proponer un enmascaramiento cuando el 100% de los individuos presenten reacción adversa característica o particularidades que puedan identificar al grupo. La definición de debilitación del enmascaramiento es mucho más compleja de lo que parece, incluso más cuando el evento característico no es tan frecuente. En ese caso, conviene una ponderación individualizada sobre la justificación del procedimiento.

Aunque no haya un punto de corte que permita estipular con exactitud el grado de debilitamiento del enmascaramiento, es pertinente recordar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera “muy común” la reacción adversa a la droga cuya incidencia sea mayor que un 10% ¹⁵. Ese número no puede usarse como un parámetro absoluto ni como una herramienta matemática de decisión, ya que se trata de una definición arbitraria. La ponderación sobre el grado de debilitamiento del enmascaramiento no solo debe incluir la frecuencia de la reacción adversa, sino que también el tipo de reacción y la facilidad que el investigador o el participante tendrán para identificarla.

El uso del placebo en la investigación clínica se justifica frecuentemente por la necesidad metodológica de probar la eficacia de un tratamiento experimental ^{10,16}. Aunque se reconozca tal necesidad, no siempre se traduce en una justificación ética plausible. Como reflexión, considérese un investigador que desea estudiar la eficacia de un modelo nuevo de paracaídas para prevenir el trauma producido por la caída libre. Para que la eficacia del dispositivo fuese realmente demostrada en términos estadísticos y produzca evidencia científica sólida, el diseño del estudio exigiría un ensayo aleatorio, con un grupo de individuos saltando del avión con paracaídas y otro, sin paracaídas.

La diferencia observada en el número de muertes seguramente sería consecuencia del uso o

no del nuevo dispositivo. Eso demostraría la eficacia inequívoca del paracaídas. En ese estudio, la necesidad metodológica del grupo de control es evidente, pero no hay ningún asunto de naturaleza ética que lo justifique. Smith y Pell usaron ese ejemplo en un provocador artículo que sacó a la luz la obstinación de los ensayos clínicos en comprobar, a cualquier precio, la eficacia de un tratamiento¹⁷.

En los últimos años, la industria farmacéutica no ha invertido suficiente en investigaciones que aporten innovación farmacológica y prefieren esforzarse en la producción de medicamentos de imitación (*me too*) para la renovación de patentes¹⁸. El uso del placebo en ensayos clínicos con medicamentos de imitación no tiene nada que ver con asuntos científicos o metodológicos, muy por el contrario. En la realidad, prevalecen asuntos económicos y reguladores, ya que es más simple, rápido y barato demostrar la superioridad de una nueva droga en relación con el placebo que en comparación con el medicamento estándar o similar. Se debe admitir que eso facilita muchísimo el proceso de registro de la droga en las agencias reguladoras¹⁹.

La ética del uso del placebo en las investigaciones clínicas está relacionada directamente con la justificación del enmascaramiento y no propiamente con la necesidad de comprobación de la eficacia. Si no hay razón para realizar el enmascaramiento, tampoco habrá para el uso del placebo.

No maleficencia

El placebo no debe implicar riesgos y daños adicionales a quienes lo reciben. El ítem III.3.b de la Resolución CNS 466/2012 alerta claramente sobre la no maleficencia en las investigaciones que utilizan el placebo. También, en su ítem III.1.b, afirma que la *ética de la investigación implica (...) ponderación entre riesgos y beneficios, tanto conocidos como potenciales, individuales o colectivos, comprometiéndose con el máximo de beneficios y el mínimo de daños y riesgos* [realce nuestro]⁸.

Es importante destacar que incluso los placebos aparentemente más inofensivos, como los comprimidos, pueden presentar eventos adversos. Son los llamados “efectos nocebos”, definidos como respuestas negativas a la intervención con placebo²⁰. La creencia de que el uso del placebo no tiene riesgos ni daños para los participantes de la investigación es errada.

Existen dos aspectos fundamentales que deben examinarse en la evaluación de los riesgos y posibles daños provocados por el placebo: la vía y el

tiempo de administración. Es fácil aceptar un estudio que proponga tomar un comprimido de placebo al día, durante una semana. Aunque, no siempre las situaciones que involucran placebo son tan simples cuando se trata de ponderación de riesgos y daños para un participante de la investigación. ¿Sería ético, por ejemplo, pedirle a alguien que ingiera un comprimido de placebo diariamente durante 10 años? ¿Sería éticamente aceptable la infusión del placebo por vía subcutánea, en dosis única, lo cual no genera tanta incomodidad cuando se administra en pequeñas cantidades? Tal vez la mayoría de las personas respondería que sí a esta última pregunta. Sin embargo, si la propuesta del estudio involucra la administración subcutánea del placebo tres veces al día durante 12 meses, es probable que un grupo considerablemente menor de personas continuase juzgando el estudio como ético.

Y, pensando en los mismos ejemplos, ¿qué se puede opinar sobre el placebo administrado por vía endovenosa? ¿Sería aceptable, del punto de vista ético, proponer una infusión endovenosa de placebo en pacientes que ya tengan implantado un catéter de larga permanencia? Si, por un lado, la incomodidad de la venopunción sería anulada por la existencia del catéter, por otro, el uso frecuente del dispositivo aumentaría la posibilidad de contaminarlo, lo cual determinaría su retirada. ¿Y, en el caso de los participantes que no tienen catéter, sería éticamente justificable proponer la colocación del dispositivo para que el participante pueda recibir el placebo de forma más cómoda (por ejemplo, catéter venoso de larga permanencia)? Todas estas situaciones se vuelven aún más complejas cuando se trata de un estudio que involucra a niños.

No existe una respuesta única o correcta a ninguna de las preguntas anteriores. En realidad, la decisión sobre la ética del uso del placebo, en lo que incumbe al aspecto de no maleficencia, depende de la ponderación de sus riesgos potenciales. Ocurre que, muchas veces, no hay un criterio objetivo de evaluación, sino que solamente consideración entre vía de administración del placebo, tiempo de exposición y rango etario considerado. Aunque sea subjetivamente, una forma de reflexionar sobre esa pregunta es colocarse en el lugar del participante y preguntarse: “¿yo aceptaría los riesgos, incomodidades y daños impuestos por el placebo en mí o en algún miembro de mi familia?”

La respuesta a esa pregunta es claramente subjetiva, pero tiene un carácter fundamental de guía. No puede, en su esencia, ser una ponderación individual o pautada por intereses. Un investigador,

por ejemplo, al colocarse en la posición del participante, podrá asumir incomodidades y riesgos mayores si estuviese muy motivado por el estudio y convencido de que el medicamento experimental otorgará beneficios. La apreciación de riesgos, incomodidades y daños impuestos por el placebo debe estar libre de conflictos de interés, guiándose, sobre todo, por el consenso entre los pares que analizan la ética de su uso.

Beneficencia y justicia

El beneficio más evidente que los individuos del grupo placebo pueden tener al participar en una investigación es el acceso después del estudio al producto investigado, en el caso de que muestre un beneficio. En relación con ese tema, la Resolución CNS n° 466/2012 (ítem III.3.d) define un papel en la investigación: *Asegurarles a todos los participantes al final del estudio, por parte del patrocinador, acceso gratuito y por tiempo indeterminado a los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos que demostraron ser eficaces* [realce nuestro]. Incluso, el ítem V.4 indica la siguiente redacción: *En las investigaciones en el área de la salud, tan pronto se constate la superioridad significativa de una intervención sobre otra(s) comparativa(s), el investigador deberá evaluar la necesidad de adecuar o suspender el estudio en curso, buscando ofrecer los beneficios del mejor régimen a todos* [realce nuestro]⁸.

Sin embargo, es necesario considerar la existencia de situaciones en que no es factible el suministro del producto de la investigación al término del estudio y, siendo así, no hay motivo para asegurar el acceso después del estudio al grupo de control.

Ese es el caso, por ejemplo, de ensayos clínicos con dispositivos utilizados durante la cirugía, en que el beneficio es válido solamente durante el procedimiento. O, incluso, en ensayos clínicos controlados por el placebo para el tratamiento de una condición aguda, pero autolimitada, como, por ejemplo, un resfriado u otra infección similar. Al término del estudio, los participantes de la investigación, tanto del grupo de control como del experimental, ya no tendrán la condición clínica que los llevó al ensayo, por lo tanto, ya no aplica el suministro del medicamento experimental.

Las enfermedades letales con alta demanda por tratamientos nuevos, como el cáncer, por ejemplo, son objeto de estudios con drogas diferentes y para la misma indicación casi simultáneamente. Sin embargo, la conclusión de un estudio puede ocurrir

antes que el otro, modificando las directrices actuales de tratamiento y, algunas veces, generando un nuevo estándar terapéutico. En caso de que el último estudio también muestre resultados positivos, pero incluso así inferiores al del primero, es necesario ponderar el beneficio y la justicia de ofrecer la medicina después del estudio, cuando hay una opción más favorable disponible. Una vez más, la ética dependerá del juicio técnico y especializado sobre las opciones de tratamiento de la enfermedad en sí en ese momento.

Garantizar que el producto de la investigación sea suministrado de forma gratuita al grupo del placebo al final del estudio no es solo un acto de beneficencia, sino que, sobre todo, de justicia con quienes colaboraron como grupo de control. De esta forma, el acceso después del estudio asegurado al grupo de control es un elemento más a considerar en la apreciación ética del uso del placebo en la investigación clínica.

Consideraciones finales

Este artículo entrega una propuesta de sistematización de análisis para el uso del placebo en investigaciones clínicas a la luz de la Resolución CNS 466/2012. Se basa fundamentalmente en cinco criterios inseparables de análisis: no privación del tratamiento, necesidad metodológica, no maleficencia, beneficencia y justicia. Para que la investigación sea considerada ética, es necesario que los criterios apuntados tengan una justificación plena. Si uno de ellos falla, el uso del placebo no sería justificable.

Las claves epistemológicas dispuestas en este trabajo tienen su raíz en la bioética principialista de Beauchamp y Childress²¹. Cabe destacar que la discusión acerca del uso de placebos en la investigación clínica no debe considerar solamente la vulnerabilidad biológica, como destaca Garrafa¹. En nuestro medio, la vulnerabilidad social es tan o más importante que la biológica, aunque son inseparables. Esa preocupación está en el centro de la bioética de intervención, la cual tiene, como uno de los focos, la crítica a la doble estandarización en la investigación clínica²².

La supuesta objetividad de los cuatro principios tradicionales es un factor limitante para análisis más amplios. La bioética de intervención demanda una contextualización político-social, tomando en cuenta otras categorías de fundamentación de la práctica bioética, tales como "cuidado", "responsabilidad", "solidaridad", "compromiso", "alteridad",

“tolerancia”, “prevención”, “precaución”, “prudencia” y “protección” (de los socialmente excluidos)²³. Paranhos, Garrafa y Melo²⁴ defienden que la *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos* de la Unesco²⁵ es un documento fundamental para amparar cualquier análisis bioético que involucre daños y beneficios en la investigación clínica.

Los algoritmos que aquí se proponen están lejos de representar la verdad, por lo cual son susceptibles a críticas y adecuaciones. Son herramientas adicionales que traerán más objetividad a

una discusión guiada, en la mayoría de las veces, por la pasión e, incluso, por preconcebir de forma equivocada el uso del placebo. No se pretende reducir el análisis ético a algoritmos o flujos maniqueístas. Las deliberaciones bioéticas tienen múltiples facetas y dependen de un grado de ponderación significativo. El objetivo de la propuesta de los algoritmos es ayudar en la decisión compleja sobre el uso ético del placebo en el ámbito de la investigación clínica, pero nunca sustituir el enjuiciamiento humano en esa deliberación.

Todos los autores, excepto Jorge Alves de Almeida Venâncio, integran Comités de Ética en la Investigación. José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani, Flávio Rocha Lima Paranhos, João Fernando Monteiro Ferreira, Cláudio Gustavo Stefanoff, Paulo Henrique Condeixa França, Maria Mercedes de Almeida Bendati, Sandra Solci Zier y Pollyana Anício Magalhães Gontijo son miembros de la Comisión Nacional de Ética en la Investigación (Conep). Jorge Alves de Almeida Venâncio es coordinador de la Conep. Gabriela Marodin es coordinadora adjunta de la Conep.


Referencias

1. Garrafa V. Declaración de Helsinki y sus repetidos “ajustes” – un tema fatigoso... Revista Lasallista de Investigación. 2014;11(1):35-40.
2. Millum J, Wendler D, Emanuel EJ. The 50th anniversary of the Declaration of Helsinki: progress but many remaining challenges. JAMA. 2013;310(20):2143-4.
3. Conselho Nacional de Saúde. [Internet]. Resolução CNS nº 404, de 1º de agosto de 2008. [acceso 14 ago 2015]. Brasília: Diário Oficial da União, nº 186, p. 45, 25 set. 2008. Seção 1. 2008 Disponible: http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2008/Reso_404.doc
4. Freitas C, Schlemper Jr. B. Progress and challenges of clinical research with new medications in Brazil. In: Homedes N, Ugalde A, editors. Clinical trials in Latin America: where ethics and business clash. Cham (Switzerland): Springer; 2014. p. 151-71.
5. Conselho Federal de Medicina. [Internet]. Resolução CFM nº 1.885, de 23 de outubro de 2008. É vedado ao médico participar de pesquisa envolvendo seres humanos utilizando placebo, quando houver tratamento disponível eficaz já conhecido. [acceso 14 ago 2015]. Brasília: Diário Oficial da União, nº 208, p. 90, 22 out. 2008. Seção 1. 2008 Disponible: http://www.portalmédico.org.br/resolucoes/CFM/2008/1885_2008.htm/resolucoes/CFM/2008/1885_2008.htm
6. Conselho Federal de Medicina. [Internet]. Resolução CFM nº 1.931, de 17 de setembro de 2009. Aprova o Código de Ética Médica. [acceso 14 ago 2015]. Brasília: Diário Oficial da União, nº 183, p. 90-2, 24 set. 2009. Seção 1. 2009 Disponible: http://www.portalmédico.org.br/resolucoes/cfm/2009/1931_2009.htm
7. Associação Médica Mundial. [Internet]. Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial (WMA): princípios éticos para pesquisa médica envolvendo seres humanos. [s/d.] [acceso 14 ago 2015]. Disponible: http://www.amb.org.br/_arquivos/_downloads/491535001395167888_DoHBrazilianPortugueseVersionRev.pdf
8. Conselho Nacional de Saúde. [Internet]. Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. [acceso 14 ago 2015]. Brasília: Diário Oficial da União, nº 112, p. 59-62. Seção 1. 2012 Disponible: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
9. Schulz K, Grimes D. The Lancet handbook of essential concepts in clinical research. Horton R, foreword author. Philadelphia: Elsevier; 2006. (The Lancet Handbooks).
10. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. [Internet]. ICH harmonised tripartite guideline: choice of control group and related issues in clinical trials E10. 2000 [acceso 14 ago 2015]. Disponible: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10_Guideline.pdf
11. Chin R, Lee B. Principles and practice of clinical trial medicine. Amsterdam/Boston: Elsevier/Academic Press; 2008.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care. 2014;37(Suppl 1):S14-80.
13. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. N Engl J Med. 1997;337:853-6.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [acceso 2014]. Disponible: <http://http://www.anvisa.gov>

- br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10700412013&pIdAnexo=1908792
15. World Health Organization. [Internet]. Programme for International Drug Monitoring. Pharmacovigilance. Glossary of terms in pharmacovigilance. [acceso 14 ago 2015]. Geneva: WHO; 2013 Disponible: <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>
 16. 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):455-63.
 17. Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 2003;327(7429):1459-61.
 18. Angell M. The truth about the drug companies. How they deceive us and what to do about it. New York: Random House; 2005. Capítulo 5, "Me Too" drugs – the main business of the pharmaceutical industry; p. 74-93.
 19. Goldacre B. Better than nothing. In: *Bad Pharma. How Drug Companies Mislead Doctors and Harm Patients.* Toronto: MacClelland & Stewart; 2014. p. 130-2.
 20. Tavel ME. The placebo effect: the good, the bad, and the ugly. *Am J Med.* 2014;127(8):484-8.
 21. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics.* 7ª ed. New York: Oxford University Press; 2013.
 22. Garrafa V, Porto D. Intervention bioethics: a proposal for peripheral countries in a context of power and injustice. *Bioethics.* 2003;17:399-416.
 23. Garrafa V. Da bioética de princípios a uma bioética interventiva. *Rev. Bioética.* 2005;13(1):125-34.
 24. Paranhos FRL, Garrafa V, Melo R. Estudo crítico do princípio de benefício e dano. *Rev. bioét. (Impr.).* 2015;23(1):12-9.
 25. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. [Internet]. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. [acceso 14 ago 2015]. Paris: UNESCO; 2005 Disponible: http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html

Participación de los autores

La redacción inicial del artículo es de José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani. Todos los autores participaron en la discusión de las bases teóricas para la elaboración de los algoritmos de análisis ético y de la revisión crítica del texto. Por su participación en el ámbito del Sistema CEP/Conep, todos los autores contribuyeron, expresiva y ampliamente, en la discusión y elaboración de los algoritmos para la toma de decisiones, a partir de casos reales en los que hubo necesidad de reflexión acerca de la ética del uso del placebo en la investigación clínica.



Recebido: 14.12.2014
Revisado: 14. 7.2015
Aprovado: 23. 7.2015

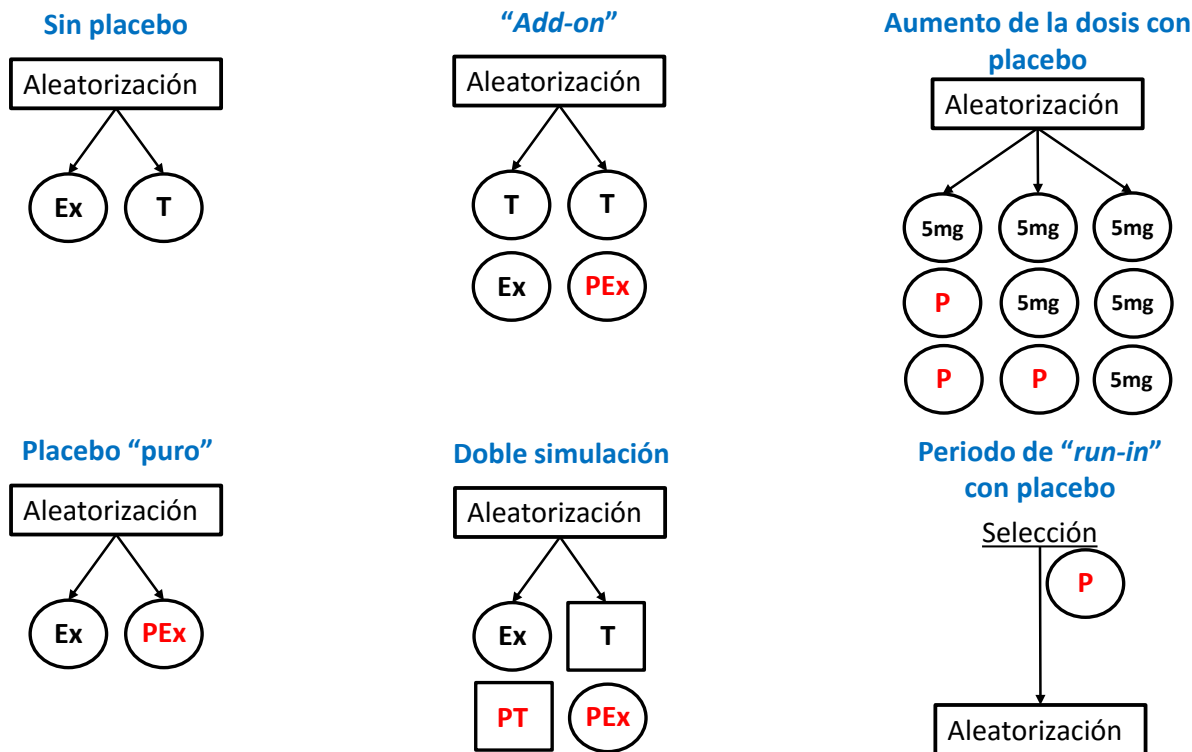
Anexo

Cuadro 1. Efectos en los grupos de control y experimental cuando la asignación es conocida por el investigador y/o el participante de la investigación en un ensayo clínico

Quien conoce la asignación	Ítem afectado	Grupo afectado	
		Control	Experimental
Investigador	Conductas relacionadas al tratamiento, ajuste de dosis, orientación, etc.	Menos obstinadas	Más obstinadas
	Interpretación de las informaciones entregadas por el participante	Menos favorable	Más favorable
	Evaluación del participante por el investigador	Menos favorable	Más favorable
Participante	Percepción del participante sobre su propia condición	Menos favorable	Más favorable
	Inclusión del participante en las orientaciones realizadas por el investigador	Menor inclusión	Mayor inclusión
	Búsqueda de tratamientos alternativos por el participante	Mayor oportunidad	Menor oportunidad
	Abandono del estudio	Mayor oportunidad	Menor oportunidad

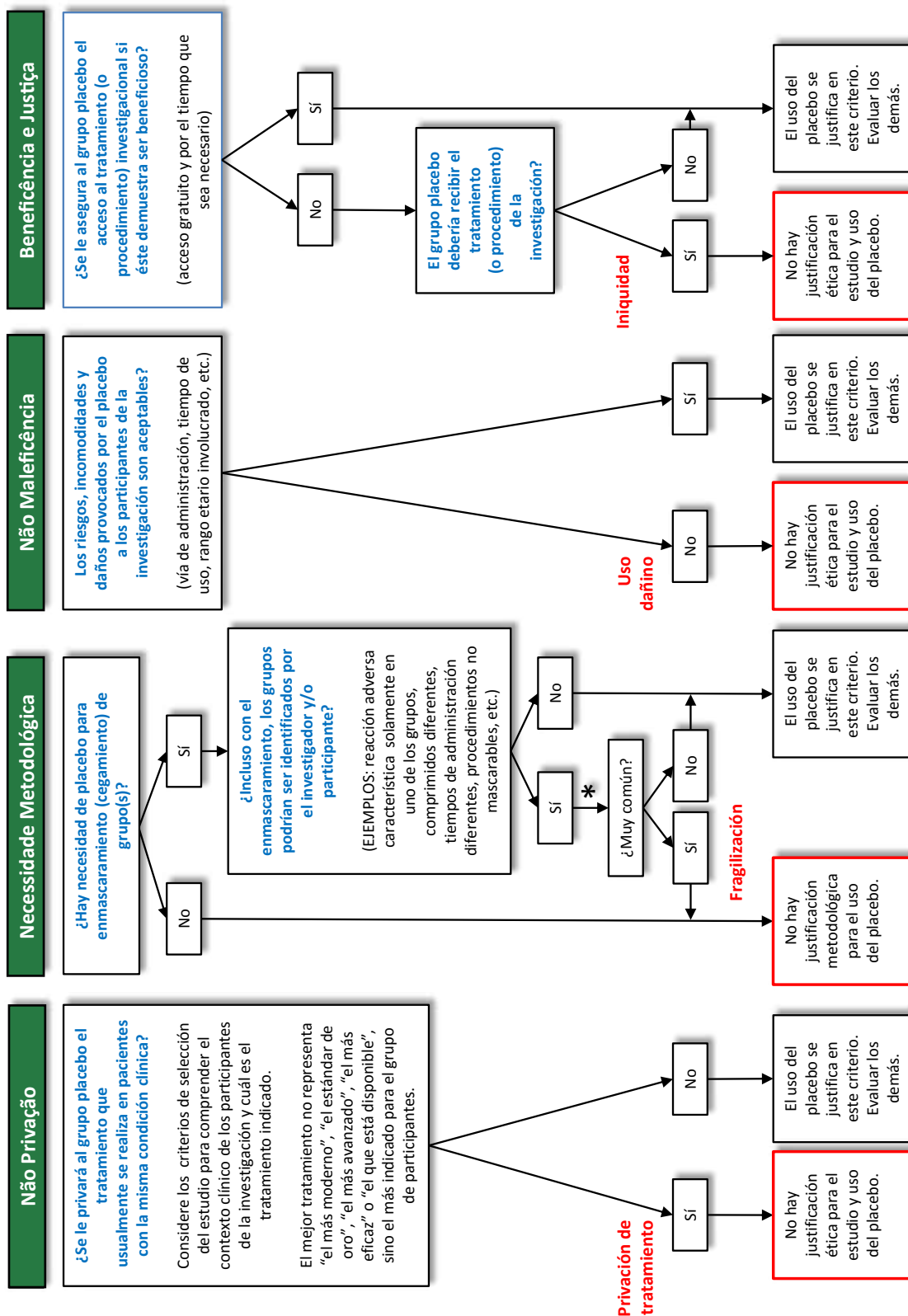
Fuente: basado en Schulz y Grimes⁹.

Figura 1. Esquema de los principales delineamientos de ensayos clínicos aleatorizados con y sin placebo.



Notas: (Ex) tratamiento experimental; (T) tratamiento más adecuado a la condición clínica estudiada en un grupo específico de participantes; (PT) placebo de T; (PEx) placebo de Ex; (P) placebo.

Figura 2. Algoritmo de decisión sobre la ética del uso del placebo en investigaciones clínicas



* A Organização Mundial da Saúde classifica como "muito comum" a reação adversa à droga cuja incidência seja maior que 10%. Contudo, esse valor não pode ser usado como parâmetro absoluto para a decisão sobre fragilização de mascaramento, já que se trata de valor arbitrariamente estabelecido.