

# Ética do uso de placebo em pesquisa clínica: proposta de algoritmos decisórios

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

## Resumo

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 ética 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.

## Resumen

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

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.

## 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.

O uso de placebo em pesquisas clínicas tem despertado debates nos últimos anos <sup>1</sup>. Em 2002, a Associação Médica Mundial (AMM) publicou nota de esclarecimento do parágrafo 29 da *Declaração de Helsinkí* (DH), versão 2000, permitindo o uso de intervenções menos eficazes que a melhor intervenção comprovada, desde que justificadas por razões metodológicas convincentes e cientificamente sólidas. Gerou-se nova polêmica quando, em 2004, a AMM publicou outra nota de esclarecimento, dessa vez para o artigo 30, abrandando a obrigatoriedade de acesso pós-estudo a intervenções que se revelassem benéficas <sup>2</sup>.

Em 2008, com o objetivo de discutir a DH, a Associação Médica Brasileira (AMB) promoveu evento que reuniu membros da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Federal de Medicina (CFM), além de profissionais de pesquisa clínica. No encontro, houve consenso sobre a necessidade de o país objetar as notas de esclarecimento dos artigos 29 e 30 da DH. Nesse sentido, acordou-se o encaminhamento à próxima Assembleia Geral da AMM, em Seul, de proposta de manutenção da redação do texto da DH, em sua versão de 2000, sem as notas de esclarecimento.

Em agosto de 2008, mesmo antes da Assembleia Geral de Seul, o CNS publicou a Resolução 404, que contemplava essa posição <sup>3</sup>. Contudo, a proposta brasileira não foi acolhida na Assembleia Geral realizada em outubro daquele ano, e, embora o presidente do Conselho de Ética da AMM e representantes de outros países, como Portugal, Espanha, Uruguai, África do Sul e Grã-Bretanha, tenham votado a favor da proposta brasileira, prevaleceu a proposição estadunidense. Dessa forma, manteve-se a ideia de que seria permitido, em certas circunstâncias, o uso de intervenções menos eficazes que a melhor existente <sup>4</sup>. Desde essa deliberação, o Brasil não é mais signatário da DH.

Logo após a decisão da Assembleia Geral de Seul, o CFM editou a Resolução 1.885/2008, posicionando-se de forma clara em relação ao uso de placebo em pesquisas no Brasil. O artigo 1º trouxe a seguinte redação: *É vedado ao médico vínculo de qualquer natureza com pesquisas médicas envolvendo seres humanos, que utilizem placebo em seus experimentos, quando houver tratamento eficaz e efetivo para a doença pesquisada* <sup>5</sup>. O mesmo ditame deontológico foi incluído em 2009 pelo CFM, ao atualizar o Código de Ética Médica (CEM), em seu artigo 106 <sup>6</sup>.

A última versão da DH, aprovada em Fortaleza, em 2013, manteve a mesma posição que a versão

de Seul, trazendo em seu artigo 33 a seguinte redação: *Os benefícios, riscos, ônus e efetividade de uma nova intervenção devem ser testados contra aqueles da(s) melhor(es) intervenção(ões) comprovada(s), exceto nas seguintes circunstâncias: Quando não existe intervenção comprovada, o uso de placebo, ou não intervenção, é aceitável; ou Quando, por razões metodológicas convincentes e cientificamente sólidas, o uso de qualquer intervenção menos efetiva que a melhor comprovada, o uso de placebo, ou não intervenção, é necessário para determinar a eficácia ou segurança de uma intervenção e os pacientes que recebem qualquer intervenção menos efetiva que a melhor comprovada, placebo, ou não intervenção, não estarão sujeitos a riscos adicionais de danos graves ou irreversíveis como resultado de não receber a melhor intervenção comprovada. Extremo cuidado deve ser tomado para evitar abuso desta opção* [realce nosso] <sup>7</sup>.

Em 2012, o CNS homologou a Resolução 466, principal diretriz ética vigente para pesquisa envolvendo seres humanos no país. Ressalte-se o item III.3.b dessa resolução, que estabelece que as pesquisas devem *ter plenamente justificadas, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e de necessidade metodológica, sendo que os benefícios, riscos, dificuldades e efetividade de um novo método terapêutico devem ser testados, comparando-o com os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos atuais. Isso não exclui o uso de placebo ou nenhum tratamento em estudos nos quais não existam métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento* [realces nossos] <sup>8</sup>.

Em decorrência dessas posições controversas, este artigo tem por objetivo analisar as principais utilizações do placebo em pesquisa e refletir sobre as situações em que há justificativa ética para o seu uso, de acordo com as normativas vigentes no Brasil.

### Uso de placebo em pesquisa clínica

De todos os delineamentos de estudo na área biomédica, os ensaios clínicos randomizados e mascarados (cegos) são os que fornecem as melhores e mais robustas evidências científicas. A randomização e o mascaramento são procedimentos distintos que evitam distorções no estudo, garantindo resultados mais confiáveis. O primeiro permite incluir os participantes da pesquisa em grupos diferentes, sem que haja viés de seleção, enquanto o segundo garante que os desfechos observados no estudo

estejam livres da influência do pesquisador ou do participante de pesquisa<sup>9</sup>.

No mascaramento, o pesquisador e/ou o participante de pesquisa não sabem qual é o produto administrado a cada grupo (experimental ou de controle). Apesar da relativa confusão quanto à terminologia empregada para definir o tipo de mascaramento, em geral diz-se que o estudo é “cego” (ou “unicego”) quando apenas o participante de pesquisa não sabe o que está recebendo. Quando participante e pesquisador não sabem o que está sendo administrado a cada grupo, o estudo é denominado “duplo-cego”. Há ainda os estudos “triplo-cego”, quando participante, pesquisador e quem realiza as análises não têm conhecimento do produto que cada grupo recebeu<sup>9-11</sup>.

As vantagens de realizar o mascaramento em um estudo são bem conhecidas pela comunidade científica. O processo reduz a possibilidade de o pesquisador adotar condutas diferentes para os grupos controle e experimental. Além disso, evita que os participantes da pesquisa tenham percepções diferentes ou distorcidas de suas condições<sup>9-11</sup>. No Quadro 1 do Anexo, ao final deste artigo, são apresentados os efeitos nos grupos de controle e experimental no caso em que o pesquisador e/ou o participante têm conhecimento do grupo de alocação.

Ao conhecer o grupo em que o participante está alocado, o pesquisador pode favorecer, inconscientemente, o grupo experimental. Até mesmo desfechos tão objetivos quanto o óbito podem sofrer interferência por parte do pesquisador se ele tiver conhecimento do grupo de alocação. A título de exemplo, pode-se imaginar a situação de pacientes com tumor avançado, incurável, que são admitidos em um ensaio clínico para receber um fármaco experimental. Ao saber que o participante foi alocado no grupo experimental, é possível que o pesquisador tenha condutas mais obstinadas para com esses participantes, em comparação com os pertencentes ao grupo de controle. Diante de complicação grave durante o estudo, o pesquisador poderia adotar condutas distintas, como, por exemplo, encaminhar o participante do grupo experimental à unidade de terapia intensiva, realizar hemodiálise, ventilação mecânica, hemotransfusão, uso de drogas vasoativas – enfim, tudo que se fizesse necessário para manter vivo o participante de pesquisa.

A mesma situação, mas em participante do grupo controle, poderia ser conduzida de outra forma, menos obstinada, oferecendo suporte clínico paliativo na enfermaria, a fim de aliviar o sofrimento do paciente sem, contudo, empregar as medidas

terapêuticas intensivas citadas. Nessa situação hipotética (mas plausível), o grupo experimental sairia favorecido, e a conclusão equivocada do estudo seria de que o novo fármaco aumentaria a sobrevivência desses pacientes.

Outro exemplo seria a decisão de solicitar ou não exames diante da queixa de “dor no peito” referida por um participante em estudo que pretende avaliar a segurança cardiovascular de um medicamento. Ao conhecer o grupo de alocação, mesmo que de forma não intencional, o pesquisador poderia subestimar as queixas no grupo experimental e supervalorizá-las nos grupos controle. Essa distorção induziria o pesquisador a solicitar menos exames no grupo experimental para investigar a queixa, levando a um número menor de casos com diagnóstico de angina. A conclusão artificial do estudo seria de que o medicamento experimental é seguro do ponto de vista cardiovascular.

No caso dos participantes da pesquisa, o conhecimento da alocação leva a percepções diferentes de sua condição clínica. Por exemplo, ao saber que foi alocado no grupo experimental, o participante pode relatar melhora da intensidade dos sintomas simplesmente por acreditar que o novo fármaco é superior aos disponíveis no mercado. Por outro lado, os participantes do grupo controle, ao saber que não recebem o novo fármaco, podem supervalorizar a intensidade de seus sintomas. A conclusão natural, mas equivocada do estudo é de que o novo fármaco seria capaz de melhorar os sintomas dos pacientes. Compreende-se, portanto, que o mascaramento é importante ferramenta para evitar distorções introduzidas no estudo pelo pesquisador e/ou participante de pesquisa.

O mascaramento pode acontecer com ou sem o uso de placebo. Nos ensaios clínicos controlados por placebo, o grupo experimental recebe a intervenção de interesse e o grupo controle recebe placebo. O termo “placebo puro” é comumente empregado para assinalar que o grupo controle não recebe nenhuma intervenção além do próprio placebo (sem comparador ativo)<sup>9-11</sup>.

Todavia, o delineamento do estudo controlado por placebo não implica necessariamente que o grupo controle permaneça sem tratamento algum. Existem ensaios controlados por placebo em que o novo tratamento e o placebo são adicionados à terapêutica existente para determinada condição clínica (estudos do tipo *add-on*). Há ainda os estudos do tipo *dummy*, em que o pesquisador utiliza mais de um tipo de placebo, tanto no grupo controle quanto no experimental, com o intuito de garantir

o mascaramento. Isso se faz necessário quando, por exemplo, o medicamento experimental é um comprimido com formato e cor diferentes do medicamento-controle.

Nesse caso, para que o participante do grupo experimental não saiba qual medicamento está tomando, ele também recebe comprimido de placebo com as características físicas do medicamento de controle. No grupo controle, o placebo terá a aparência do medicamento experimental. Nesse exemplo, os participantes de cada grupo receberiam dois comprimidos, um placebo e outro contendo o medicamento ativo (experimental ou de controle). O estudo duplo-dummy é aquele que faz uso de dois tipos de placebo para garantir o mascaramento<sup>10,11</sup>.

Uma variação do *dummy* é realizada quando se deseja avaliar de forma mascarada o escalonamento de doses. Em situações como essa, ficaria evidente a dosagem administrada ao contar o número de comprimidos que o participante recebe. Para garantir o mascaramento, todos os participantes recebem o mesmo número de comprimidos, mas em proporções diferentes de placebo e de medicamento experimental. A Figura 1 do Anexo resume os principais delineamentos de ensaio clínico randomizado com e sem uso de placebo.

Existem situações em que o placebo é administrado mesmo antes da randomização do estudo. Isso acontece no chamado período de *run-in*, quando todos os participantes (grupos experimental e controle) recebem placebo por um período de tempo em regime unicego<sup>11</sup>. O objetivo é preparar os participantes de pesquisa para o estudo principal (*wash-out*), que consiste no ajuste de doses de medicamentos, padronização de procedimentos, realização de exames de triagem etc., a fim de que se possa verificar se, de fato, são elegíveis antes da randomização.

Estudos com pacientes portadores de *diabetes mellitus* tipo II comumente fazem período de *run-in* durante algumas semanas, a fim de avaliar a adesão dos participantes às orientações não farmacológicas (dieta, exercícios e monitoramento glicêmico e cetônico). Ao final do período de *run-in*, alguns indivíduos melhoram tanto que acabam não sendo elegíveis ao estudo. Nem sempre o período de *run-in* é realizado com placebo, mas, quando isso ocorre, o objetivo é excluir os indivíduos que apresentam efeito-placebo significativo ou determinar se há necessidade de substituir o placebo usado por outro tipo. A utilização de placebo no período de *run-in* deve ser avaliada com cautela. A questão principal, nesse caso, é saber se o participante ficará

privado ou não do tratamento necessário à sua condição clínica.

Cabe, nesse ponto, reflexão acerca do posicionamento do CFM quanto ao uso de placebo em pesquisas. As resoluções CFM 1.885/2008 e 1.931/2009 (artigo 106) observam que os médicos não devem manter vínculo de nenhuma natureza com pesquisas que utilizem placebo quando houver tratamento eficaz e efetivo para a doença pesquisada<sup>5,6</sup>. Tal advertência aplica-se perfeitamente à situação do “placebo puro”, em que se priva o participante de tratamento existente tão somente em função da necessidade metodológica de avaliar a eficácia e segurança de um novo medicamento – o que, de fato, é inaceitável.

No entanto, ambas as resoluções não são claras acerca de estudos com delineamento do tipo *add-on* em ensaios controlados nos quais o novo tratamento e o placebo são adicionados ao tratamento. Se essas normativas forem interpretadas de forma literal, nem mesmo esse delineamento seria eticamente aceitável pelo CFM, o que não parece adequado.

### Justificativa para o uso de placebo

Não obstante a discussão do placebo seja pautada principalmente pela existência ou não do “melhor método” reconhecido, a eticidade de seu uso não se restringe a esse critério, havendo outros que merecem igual atenção: necessidade metodológica, não maleficência, beneficência e justiça. A Figura 2 do Anexo mostra os algoritmos propostos para auxiliar na decisão sobre a eticidade do uso de placebo em pesquisa clínica.

### Comparação do tratamento com o “melhor método” (não privação de tratamento)

A Resolução CNS 466/2012 (item III.3.b) admite o uso de placebo em pesquisa clínica desde que o método experimental seja comparado com o melhor método atual (profilático, terapêutico ou diagnóstico). Em caso de inexistência do “melhor método”, o uso de placebo isolado (“placebo puro”) como comparador seria aceitável<sup>8</sup>.

Convém discutir o conceito de “melhor método atual”, disposto na citada resolução. A expressão é frequentemente interpretada como sendo, por exemplo, a situação em que o melhor método representaria “o mais moderno”, “o padrão ouro”, “o mais avançado”, “o mais eficaz”, “o que está dispo-

nível”, entre outras definições equivocadas. Outra situação muitas vezes compreendida de forma inadequada é assumir que, por haver diversas classes de medicamentos disponíveis no mercado para uma determinada doença, já se caracterizaria a existência do “melhor método” de tratamento.

O fato de existirem diversas opções de medicamentos não implica necessariamente que algum deles represente a melhor forma de tratamento (ou que seja o mais indicado) para um grupo específico de pacientes. Medidas não farmacológicas, por exemplo, são constantemente adotadas como tratamento inicial em diversas doenças. O caso de pacientes com *diabetes mellitus* tipo II é exemplo bastante ilustrativo.

Considere-se um grupo de pacientes que tenham diagnóstico recente da doença e que nunca foram tratados. O “melhor método” de tratamento não consiste em oferecer o medicamento mais atual ou o último lançamento entre as inúmeras opções de hipoglicemiantes orais disponíveis no mercado. Tanto que há consenso e evidências científicas, suficientemente sólidas, de que medidas não farmacológicas, como exercícios e dieta rigorosa, são eficazes no controle da doença em sua fase inicial<sup>12</sup>.

Assim, propor um estudo oferecendo apenas medidas não farmacológicas no grupo de placebo seria perfeitamente factível do ponto de vista ético nessas condições. Em contrapartida, a proposição de um estudo com o mesmo delineamento metodológico não seria ética se o grupo controle (placebo) tivesse irrefutável indicação de uso de hipoglicemiante oral para o controle do diabetes. Outro exemplo é o suporte clínico oferecido aos pacientes fora de qualquer possibilidade terapêutica, quando as medidas de cuidado paliativo representam o melhor a fazer nesse momento.

Nem sempre o “melhor método” representa o “padrão ouro” ou o “mais eficaz” em termos de tratamento e diagnóstico. A título de ilustração, a cirurgia é tida como tratamento-padrão para diversos tumores, mas há situações que impedem sua realização, como, por exemplo, em pacientes em condições de saúde limitantes, que tornam o procedimento arriscado. Nesse caso, o melhor tratamento disponível não é aquele considerado padrão e tampouco o mais eficaz de maneira geral, é o que melhor convém àquele momento e condição particular. Um complicador nessa avaliação é o fato frequente de haver diversas opções de tratamento além do padrão, ou ainda várias alternativas sem que uma seja comprovadamente melhor do que outra. A definição do que seria “melhor” para um

paciente é tarefa complexa, exigindo conhecimento especializado e ponderação clínica.

Há quem interprete “melhor método” como aquele naturalmente disponível em certa localidade ou comunidade. Tal entendimento constitui o erro de interpretação mais perigoso e danoso do ponto de vista ético, por criar espaço para o “duplo padrão” de tratamento. Essa interpretação equivocada pretensamente justificou inúmeros ensaios clínicos com medicamentos para HIV na África, em que diversos participantes receberam apenas placebo sob a justificativa de que as medicações para a doença não eram oferecidas pelos governos locais (padrão local)<sup>13</sup>. Tal situação é inadmissível, e não se pode, em hipótese alguma, considerar o “melhor método” como aquele que se encontra disponível em função de questões econômicas locais ou logísticas. Trata-se, obviamente, de profundo desrespeito a um dos princípios basilares da bioética, a equidade.

Também cabe lembrar os artigos 32 e 102 do CEM, os quais remetem à reflexão sobre o uso de placebo, ao afirmar que é vedado ao médico *deixar de usar todos os meios disponíveis de diagnóstico e tratamento*, cientificamente reconhecidos e *a seu alcance, em favor do paciente* [artigo 32, realce nosso] e *deixar de utilizar a terapêutica correta, quando seu uso estiver liberado no País* [artigo 102, realce nosso]<sup>6</sup>.

A discussão ética sobre o uso de placebo não deveria concentrar tantos esforços para determinar o que é o “melhor método”, mas sim definir se o participante está sujeito à privação ou não de tratamento que seria usualmente realizado em pacientes na mesma condição clínica. Em geral, os tratamentos são definidos por diretrizes terapêuticas elaboradas por sociedades representativas de classes e associações (*guidelines*), mas também podem decorrer da experiência prática profissional. Afinal, nem toda conduta terapêutica está prevista e descrita em diretrizes.

Compreende-se, portanto, que definir um “melhor método” é tarefa complexa e exige reflexão e conhecimento técnico do assunto que se pretende avaliar. Deve-se considerar que o “melhor método” de tratamento de uma doença varia conforme as particularidades de um grupo e as situações específicas. Avaliar minuciosamente os critérios de elegibilidade do estudo (inclusão e exclusão) ajuda a entender quem são os participantes da pesquisa, suas especificidades e o “melhor tratamento” a eles destinado, o qual nem sempre representa o “padrão ouro”, “o mais moderno” ou “o mais eficaz”, mas sim aquele que é o mais indicado para o contexto clínico em que se encontram esses participantes.

Avaliar as diretrizes terapêuticas preconizadas por sociedades representativas auxilia na compreensão dos tratamentos. Contudo, a definição do que é “melhor” para um grupo particular de pessoas depende de certo grau de ponderação e bom senso. A questão norteadora dessa avaliação deve averiguar se o grupo que recebe placebo está privado ou não de tratamento que reconhecidamente deveria ser realizado.

### Necessidade metodológica

De acordo com as normativas brasileiras, a utilização de placebo em pesquisas clínicas é admitida quando há justificativa e necessidade metodológica para tal<sup>8</sup>. Cabe ressaltar que seu uso é questão bioética e não apenas de metodologia científica, envolvendo conflito de valores entre os interesses dos patrocinadores da pesquisa, a responsabilidade profissional e a autonomia do paciente.

Embora necessário e desejável nos ensaios clínicos, o mascaramento nem sempre é factível. Há situações em que esse procedimento é consideravelmente fragilizado por algum aspecto particular do produto experimental, como reações adversas características, sabor e formato do medicamento, número de comprimidos, vias distintas de administração, tempos de infusão diferentes, procedimentos não mascaráveis (dispositivos diferentes) etc.<sup>9</sup>. Ficaria evidente em qual grupo um participante foi alocado se o medicamento experimental provocasse, por exemplo, alopecia e o medicamento-controle, não. Da mesma forma, não seria possível mascarar procedimentos diferentes se um fosse realizado por cirurgia e o outro, por endoscopia. Conclui-se que a fragilização do mascaramento torna-o inútil e, conseqüentemente, não justifica o uso de placebo.

Contudo, mais comumente, a quebra do mascaramento pode acontecer em apenas uma parcela de indivíduos e não em todos que recebem determinado medicamento. O paclitaxel, quimioterápico usado no tratamento de diversos tumores, pode desencadear reação anafilática durante sua infusão. Trata-se de reação conhecida, porém muito rara (< 0,01%)<sup>14</sup>. Nesse caso, embora haja quebra do mascaramento ao se detectar o evento, ainda assim não haveria fragilização a ponto de inviabilizar por completo o mascaramento no estudo.

A fragilização do mascaramento será tanto maior e mais importante quanto mais frequente for a reação adversa característica. Não há, portanto, justificativa para propor mascaramento quando 100% dos indivíduos apresentarem reação adver-

sa característica ou particularidades que possam identificar o grupo. A definição de fragilidade do mascaramento é bem mais complexa do que parece, ainda mais quando o evento característico não é tão frequente. Convém, nesse caso, ponderação individualizada acerca da justificativa do procedimento.

Embora não haja ponto de corte que permita estipular com exatidão o grau de fragilização do mascaramento, é pertinente recordar que a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera “muito comum” a reação adversa à droga cuja incidência seja maior que 10%<sup>15</sup>. Esse número não pode ser usado como parâmetro absoluto nem como ferramenta matemática de decisão, já que se trata de definição arbitrária. A ponderação sobre o grau de fragilização do mascaramento deve incluir não apenas a frequência da reação adversa, mas também o tipo de reação e a facilidade que o pesquisador ou participante terão para identificá-la.

O uso de placebo em pesquisa clínica é frequentemente justificado pela necessidade metodológica de provar a eficácia de um tratamento experimental<sup>10,16</sup>. Não obstante se reconheça tal necessidade, nem sempre ela se traduz em justificativa ética plausível. A título de reflexão, considere-se um pesquisador que deseja estudar a eficácia de um novo modelo de paraquedas para prevenir o trauma produzido por queda livre. Para que a eficácia do dispositivo fosse realmente demonstrada em termos estatísticos e produzisse evidência científica robusta, o desenho do estudo exigiria um ensaio randomizado, com um grupo de indivíduos saltando do avião com paraquedas e outro, sem.

A diferença observada no número de mortes seguramente seria consequência do uso ou não do novo dispositivo. Isso demonstraria a eficácia inequívoca do paraquedas. Nesse estudo, a necessidade metodológica do grupo de controle é evidente, mas não há nenhuma questão de natureza ética que o justifique. Smith e Pell usaram esse exemplo em artigo provocativo, que trouxe à baila a obstinação dos ensaios clínicos em comprovar, a qualquer custo, a eficácia de um tratamento<sup>17</sup>.

Nos últimos anos, a indústria farmacêutica não tem investido suficientemente em pesquisas que tragam, de fato, inovação farmacológica; preferem concentrar seus esforços na produção de medicamentos de imitação (*me too*) para a renovação de patentes<sup>18</sup>. O uso de placebo em ensaios clínicos com medicamentos de imitação nada tem a ver com questões científicas ou metodológicas, muito pelo contrário. Na realidade, prevalecem questões econômicas e regulatórias, já que é mais simples, rápido

e barato demonstrar a superioridade de uma nova droga em relação ao placebo do que em comparação com o medicamento-padrão ou similar. Há de se convir que isso facilita, sobremaneira, o processo de registro da droga nas agências regulatórias <sup>19</sup>.

A eticidade do uso de placebo em pesquisas clínicas está diretamente relacionada com a justificativa do mascaramento, e não propriamente com a necessidade da comprovação de eficácia. Se não houver razão para a realização de mascaramento, também não haverá para o uso de placebo.

### **Não maleficência**

O placebo não deve implicar riscos e danos adicionais àqueles que o recebem. O item III.3.b da Resolução CNS 466/2012 alerta claramente sobre a questão da não maleficência nas pesquisas que utilizam placebo. Ainda, em seu item III.1.b, afirma que a *eticidade da pesquisa implica (...) ponderação entre riscos e benefícios, tanto conhecidos como potenciais, individuais ou coletivos, comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos [realce nosso]* <sup>8</sup>.

Importa ressaltar que até mesmo os placebos aparentemente mais inócuos, como os comprimidos, podem apresentar eventos adversos. São os chamados “efeitos-nocebo”, definidos como respostas negativas à intervenção com placebo <sup>20</sup>. Assim, é equivocada a crença de que o uso de placebo não traz riscos e danos aos participantes de pesquisa.

Há dois aspectos fundamentais que devem ser examinados na avaliação dos riscos e possíveis danos provocados pelo placebo: a via e o tempo de administração. É fácil aceitar um estudo que proponha se tomar um comprimido de placebo por dia, durante uma semana. Todavia, nem sempre as situações envolvendo placebo são tão simples quando se trata da ponderação de riscos e danos para um participante de pesquisa. Seria ético, por exemplo, pedir a alguém que ingerisse um comprimido de placebo diariamente durante 10 anos? Seria eticamente aceitável a infusão de placebo por via subcutânea, em dose única, cujo desconforto não é tão grande quando administrado em pequena quantidade? A essa última questão, talvez a maioria respondesse que sim. Mas, se a proposta do estudo envolvesse a administração subcutânea de placebo três vezes ao dia durante 12 meses, é provável que uma parcela consideravelmente menor de pessoas continuasse julgando ético o estudo.

E, pensando nos mesmos exemplos, o que dizer de placebo administrado por via endovenosa? Seria aceitável, do ponto de vista ético, propor infusão endovenosa de placebo em pacientes que já têm implantado cateter de longa permanência? Se, por um lado, o desconforto da punção venosa seria anulado pela existência do cateter, por outro, a utilização frequente do dispositivo aumentaria a chance de contaminá-lo, o que determinaria a sua retirada. E, no caso dos participantes que não têm cateter, seria eticamente justificável propor a colocação do dispositivo para que o participante pudesse receber o placebo de forma mais confortável (por exemplo, cateter venoso de longa permanência)? Todas essas situações tornam-se ainda mais complexas quando se trata de estudo envolvendo crianças.

A nenhum dos questionamentos anteriores há resposta única ou correta. Na verdade, a decisão sobre a eticidade do uso de placebo, no que tange ao aspecto da não maleficência, depende da ponderação de seus potenciais riscos. Ocorre que, muitas vezes, não há critério objetivo de avaliação, mas apenas consideração entre via de administração do placebo, tempo de exposição e faixa etária considerada. Ainda que de modo subjetivo, uma forma de refletir acerca dessa questão é colocar-se no lugar do participante de pesquisa e perguntar a si mesmo: *“será que eu aceitaria os riscos, desconfortos e danos impostos pelo placebo em mim mesmo ou em alguém da minha família?”*

A resposta a essa questão é obviamente subjetiva, mas tem caráter fundamentalmente norteador. Não pode, em sua essência, ser ponderação individual ou pautada por interesses. Um pesquisador, por exemplo, ao colocar-se na posição do participante, poderá assumir maiores desconfortos e riscos para si mesmo se estiver amplamente motivado pelo estudo e convencido de que o medicamento experimental trará benefícios. A apreciação dos riscos, desconfortos e danos impostos pelo placebo deve estar livre de conflitos de interesse, pautando-se, sobretudo, pelo consenso entre os pares que analisam a eticidade de seu uso.

### **Beneficência e justiça**

O benefício mais evidente que os indivíduos do grupo placebo podem ter ao participar de uma pesquisa é o acesso pós-estudo ao produto investigacional, caso se mostre benéfico. Quanto a esse

tema, a Resolução CNS 466/2012 (item III.3.d) define um papel à pesquisa: Assegurar a todos os participantes *ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes* [realce nosso]. Ainda, o item V.4 traz a seguinte redação: *Nas pesquisas na área da saúde, tão logo constatada a superioridade significativa de uma intervenção sobre outra(s) comparativa(s), o pesquisador deverá avaliar a necessidade de adequar ou suspender o estudo em curso, visando oferecer a todos os benefícios do melhor regime* [realce nosso] <sup>8</sup>.

Entretanto, faz-se necessário considerar a existência de situações em que não é factível o fornecimento do produto investigacional ao término do estudo, e, assim sendo, não há por que assegurar o acesso pós-estudo ao grupo controle. Esse é o caso, por exemplo, de ensaios clínicos com dispositivos utilizados durante cirurgia, em que o benefício é válido somente durante o procedimento. Ou, ainda, em ensaios clínicos controlados por placebo para tratamento de uma condição aguda, mas autolimitada, como é, por exemplo, um resfriado ou outra infecção similar. Ao término do estudo, os participantes da pesquisa, tanto do grupo de controle quanto do experimental, não terão mais a condição clínica que os levou ao ensaio; portanto, não cabe mais o fornecimento do medicamento experimental.

Doenças letais com alta demanda por novos tratamentos, como o câncer, por exemplo, são objeto de estudos com drogas diferentes e para a mesma indicação quase simultaneamente. Entretanto, a conclusão de um estudo pode ocorrer antes que o outro, modificando as diretrizes de tratamento atuais e, algumas vezes, gerando um novo padrão terapêutico. Caso o último estudo a ser concluído mostre resultados igualmente positivos, mas ainda assim inferiores aos do primeiro, é necessário ponderar o benefício e a justiça de se oferecer a medicação pós-estudo, quando há disponível uma opção mais favorável. Mais uma vez, a eticidade dependerá de um juízo técnico e especializado sobre as opções de tratamento da doença em questão naquele momento.

Garantir que o produto investigacional seja fornecido de forma gratuita ao grupo de placebo ao final do estudo não é apenas questão de beneficência, mas, sobretudo, de justiça para com aqueles que colaboraram como grupo controle. Assim, o

acesso pós-estudo, assegurado ao grupo controle, é mais um elemento a ser considerado na apreciação ética do uso de placebo em pesquisa clínica.

### Considerações finais

Este artigo traz proposta de sistematização de análise para o uso de placebo em pesquisas clínicas à luz da Resolução CNS 466/2012. Baseia-se fundamentalmente em cinco critérios indissociáveis de análise: não privação de tratamento, necessidade metodológica, não maleficência, beneficência e justiça. Para que a pesquisa seja considerada ética, é preciso que os critérios apontados tenham justificativa plena. Se um deles falhar, o uso de placebo não seria justificável.

As chaves epistemológicas dispostas neste trabalho têm sua raiz na bioética principialista de Beauchamp e Childress <sup>21</sup>. Cabe destacar que a discussão acerca do uso de placebos em pesquisa clínica não deve levar em consideração apenas a vulnerabilidade biológica, como destaca Garrafa <sup>1</sup>. Em nosso meio, a vulnerabilidade social é tão ou mais importante que a biológica, ainda que indissociáveis. Essa preocupação está no cerne da bioética de intervenção, que tem, como um dos focos, a crítica ao duplo padrão em pesquisa clínica <sup>22</sup>.

A pretensa objetividade dos quatro princípios tradicionais é fator limitante para análises mais abrangentes. A bioética de intervenção demanda uma contextualização político-social, levando em conta outras categorias de fundamentação da prática bioética, tais como “cuidado”, “responsabilidade”, “solidariedade”, “comprometimento”, “alteridade”, “tolerância”, “prevenção”, “precaução”, “prudência” e “proteção” (dos excluídos sociais) <sup>23</sup>. Paranhos, Garrafa e Melo <sup>24</sup> defendem que a *Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos* da Unesco <sup>25</sup> é documento fundamental para amparar qualquer análise bioética envolvendo danos e benefícios em pesquisa clínica.

Os algoritmos aqui propostos estão longe de representar a verdade, sendo passíveis de críticas e adequações. São ferramentas adicionais, que trarão mais objetividade a uma discussão pautada, no mais das vezes, pela passionalidade e, até mesmo, por uma preconceção equivocada quanto ao uso de placebo. Não há pretensão de se reduzir a análise ética a algoritmos ou fluxos maniqueístas. As delibe-

rações bioéticas são multifacetadas, e dependem de significativo grau de ponderação. A intenção da proposta dos algoritmos é auxiliar na complexa decisão

sobre o uso ético de placebo no âmbito da pesquisa clínica, mas nunca substituir o ajuizamento humano nessa deliberação.

*Todos os autores, exceto Jorge Alves de Almeida Venâncio, integram Comitês de Ética em Pesquisa. 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 e Pollyana Anício Magalhães Gontijo são membros da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), da qual Almeida Venâncio é coordenador e Gabriela Marodin, coordenadora adjunta.*

## Referências

1. Garrafa V. Declaração de Helsinque e 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. [acesso 14 ago 2015]. Brasília: Diário Oficial da União, nº 186, p. 45, 25 set. 2008. Seção 1. 2008 Disponível: [http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2008/Reso\\_404.doc](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. [acesso 14 ago 2015]. Brasília: Diário Oficial da União, nº 208, p. 90, 22 out. 2008. Seção 1. 2008 Disponível: [http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2008/1885\\_2008.htm/resolucoes/CFM/2008/1885\\_2008.htm](http://www.portalmedico.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. [acesso 14 ago 2015]. Brasília: Diário Oficial da União, nº 183, p. 90-2, 24 set. 2009. Seção 1. 2009 Disponível: [http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2009/1931\\_2009.htm](http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2009/1931_2009.htm)
7. Associação Médica Mundial. [Internet]. Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (WMA): princípios éticos para pesquisa médica envolvendo seres humanos. [s/d.] [acesso 14 ago 2015]. Disponível: [http://www.amb.org.br/\\_arquivos/\\_downloads/491535001395167888\\_DoHBrazilianPortugueseVersionRev.pdf](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. [acesso 14 ago 2015]. Brasília: Diário Oficial da União, nº 112, p. 59-62. Seção 1. 2012 Disponível: <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 [acesso 14 ago 2015]. Disponível: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10\\_Guideline.pdf](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. [acesso 2014]. Disponível: [http://http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10700412013&pIdAnexo=1908792](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. [acesso 14 ago 2015]. Geneva: WHO; 2013 Disponível: <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. [acesso 14 ago 2015]. Paris: UNESCO; 2005 Disponível: [http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL\\_ID=31058&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html)

#### Participação dos autores

A redação inicial do artigo coube a José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani. Todos os autores participaram da discussão das bases teóricas para a elaboração dos algoritmos de análise ética e da revisão crítica do texto. Por sua atuação no âmbito do Sistema CEP/Conep, todos os autores contribuíram, de forma expressiva e abrangente, para a discussão e elaboração dos algoritmos decisórios, a partir de casos reais, em que houve necessidade de reflexão acerca da eticidade do uso de placebo em pesquisa clínica.

Recebido: 14.12.2014

Revisado: 14. 7.2015

Aprovado: 23. 7.2015

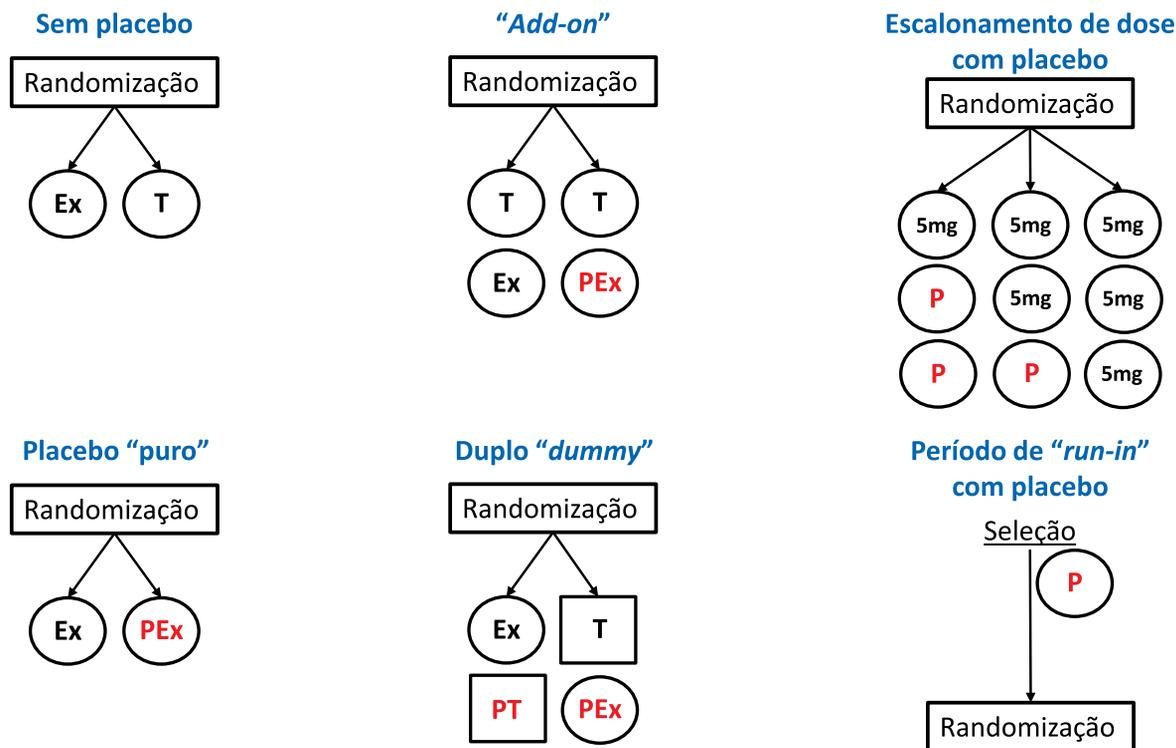
## Anexo

**Quadro 1.** Efeitos nos grupos controle e experimental quando a alocação é conhecida pelo pesquisador e/ou participante de pesquisa em um ensaio clínico

Quem conhece a alocação	Item afetado	Grupo afetado	
		Controle	Experimental
<b>Pesquisador</b>	Condutas relacionadas a tratamento, ajuste de dose, orientação etc.	Menos obstinação	Mais obstinação
	Interpretação das informações fornecidas pelo participante	Menos favorável	Mais favorável
	Avaliação do participante pelo pesquisador	Menos favorável	Mais favorável
<b>Participante</b>	Percepção do participante sobre sua própria condição	Menos favorável	Mais favorável
	Adesão do participante às orientações realizadas pelo pesquisador	Menor adesão	Maior adesão
	Procura por tratamentos alternativos pelo participante	Maior chance	Menor chance
	Abandono do estudo	Maior chance	Menor chance

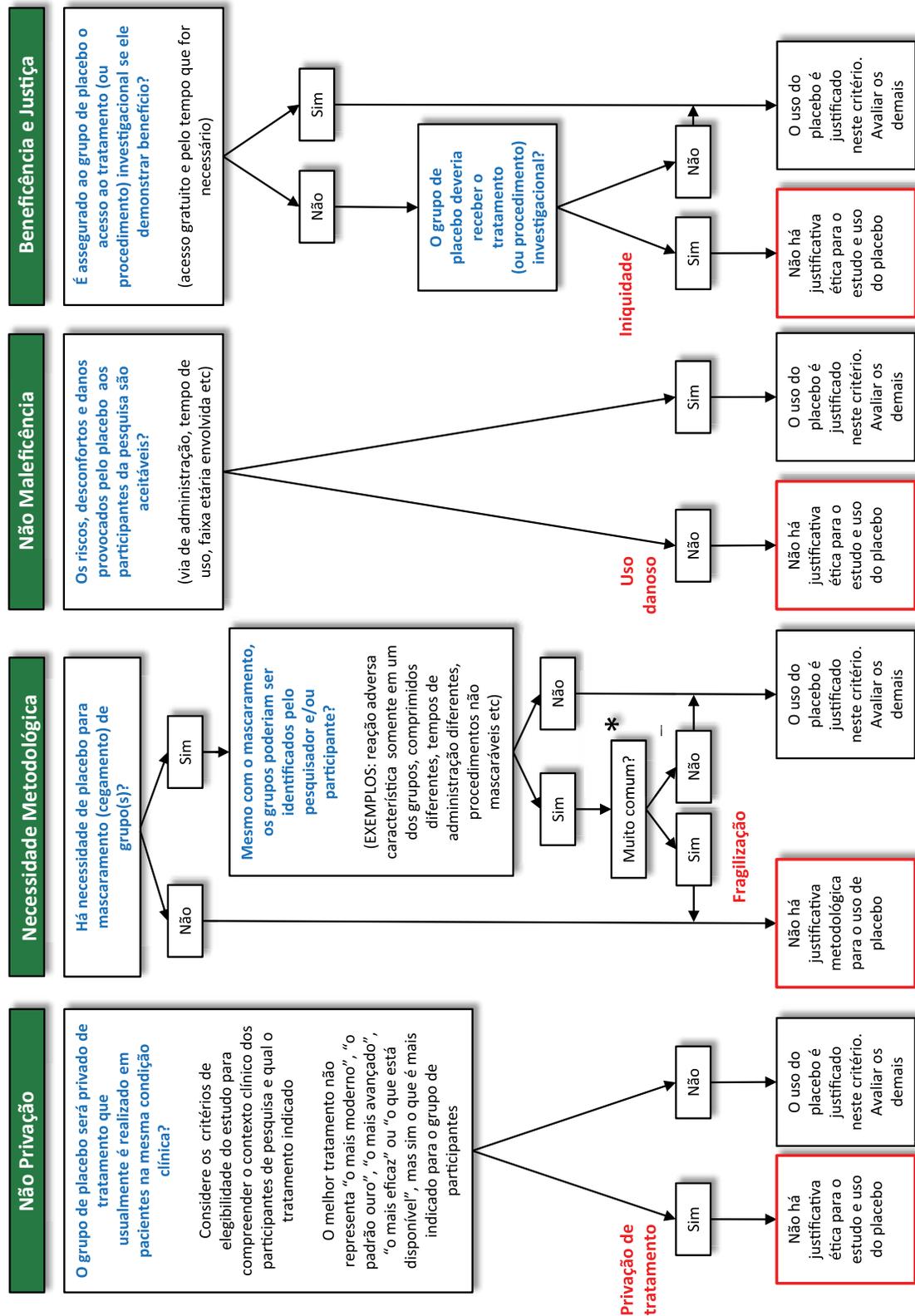
Fonte: baseado em Schulz e Grimes<sup>9</sup>.

**Figura 1.** Representação esquemática dos principais delineamentos de ensaios clínicos randomizados com e sem placebo



Notas: (Ex) tratamento experimental; (T) tratamento 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 decisão sobre a eticidade do uso de placebo em pesquisas clínicas



\* A Organização Mundial da Saúde classifica como "muito comum" a reação adversa à droga cuja incidência seja maior que 10%<sup>15</sup>. 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.