

# Consideraciones éticas sobre los ensayos de vacunas controlados con placebo en mujeres embarazadas

Ana Cecília Amado Xavier de Oliveira<sup>1</sup>, Francisco José Roma Paumgarten<sup>1</sup>

1. Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

## Resumen

El uso de placebo en ensayos clínicos es uno de los principales temas debatidos sobre la ética en investigación contemporánea cuando existe un tratamiento eficaz probado. Este artículo aborda la ética en el uso de placebo en ensayos clínicos sobre la eficacia de vacuna en mujeres embarazadas. Las participantes en los ensayos de vacunas estaban sanas al inicio del estudio, y algunas fueron vacunadas durante el estudio para demostrar la eficacia del producto. Las participantes tratadas con placebo corren el riesgo de sufrir daños graves e irreversibles. Si existen vacunas efectivas, este riesgo impide el uso de placebo. Este impedimento debe extenderse a cualquier ensayo clínico de eficacia de vacuna en embarazadas, pues la eficacia clínica demostrada en mujeres no embarazadas y las respuestas inmuno-génicas comparables con las embarazadas son predictores de eficacia en el embarazo. Además, la efectividad del producto se constata en estudios observacionales realizados tras las campañas de vacunación.

**Palabras clave:** Vacunas. Placebos. Estudio clínico. Bioética. Equipose Terapéutico. Covid-19. Gripe humana.

## Resumo

### Considerações éticas sobre ensaios de vacina controlados por placebo em gestantes

O uso de placebo em ensaios clínicos, quando um tratamento comprovadamente eficaz existe, é um dos principais tópicos debatidos na ética em pesquisa contemporânea. Este artigo aborda o quadro ético para o uso de placebo em ensaios clínicos que avaliam a eficácia de vacina em gestantes. Participantes em ensaios de vacina são saudáveis no início e alguns devem ser inoculados durante o estudo para demonstrar a eficácia do produto. Ou seja, participantes tratados com placebo estão sob risco de danos graves e irreversíveis. Se existirem vacinas eficazes, esse risco impede o uso de placebo. Essa interdição deve ser estendida a qualquer ensaio clínico de eficácia de vacina em gestantes, pois a demonstração de eficácia clínica em não gestantes e as respostas imunogênicas comparáveis em gestantes também são predictoras de eficácia na gravidez. Ademais, a eficácia do produto em cenários reais de uso pode ser verificada por estudos observacionais realizados após sua inclusão em campanhas de vacinação.

**Palavras-chave:** Vacinas. Placebos. Estudo clínico. Bioética. Equipolência terapêutica. Covid-19. Influenza humana.

## Abstract

### Ethical considerations on placebo-controlled vaccine trials in pregnant women

Placebo use in clinical trials, whenever a proven effective treatment exists, is one of the most debated topics in contemporary research ethics. This article addresses the ethical framework for placebo use in clinical trials assessing vaccine efficacy in pregnant women. Vaccine trial participants are healthy at the outset and some must be infected during the study to demonstrate the product's efficacy, meaning that placebo-treated participants are under risk of serious and irreversible harm. If effective vaccines exist, such risk precludes placebo use. This interdiction should be extended to any clinical trial of vaccine efficacy in pregnant women, because a demonstration of clinical efficacy in nonpregnant individuals and comparable immunogenic responses in pregnant women are predictors of efficacy in pregnancy as well. Moreover, product effectiveness in real-world use scenarios can be ascertained by observational studies conducted after its inclusion in vaccination campaigns.

**Keywords:** Vaccines. Placebos. Clinical study. Bioethics. Therapeutic equipoise. COVID-19. Influenza, human.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

Las desigualdades antiéticas legítimas en la investigación médica contribuyen a disparidades injustas en la salud y cuidados con la salud<sup>1,2</sup>. Un ejemplo es la disparidad de género entre los participantes en estudios clínicos<sup>1,3</sup>. Un análisis reciente sobre el sexo de los participantes en estudio por carga de enfermedad en estudios clínicos realizados entre 2000-2020 en Estados Unidos reveló que la inclusión de mujeres ha aumentado en las últimas décadas. A pesar del progreso hacia la paridad sexual, el análisis mostró que el desequilibrio de género persistió con una subrepresentación dependiendo del campo de investigación médica<sup>3</sup>.

Las desigualdades dramáticas en la participación en investigaciones clínicas también ocurren entre las mujeres, y está bien documentado que las mujeres embarazadas y las mujeres en edad fértil están severamente subrepresentadas en los ensayos clínicos controlados aleatorios (ECA) de medicamentos necesarios para tratar los trastornos que comúnmente las afectan<sup>4-6</sup>. Por lo tanto, muchos medicamentos que podrían beneficiar a esta población no se usan durante el embarazo o cuando se usan, faltan evidencias clínicas de alta calidad sobre su efectividad, los regímenes de dosis más adecuados y el perfil de seguridad para esta población<sup>4-8</sup>.

Las consecuencias de la tragedia de la talidomida en la década de 1960 generaron preocupaciones sobre las pruebas y el uso de medicamentos durante el embarazo<sup>8</sup>, dado el temor de que los medicamentos —incluso aquellos que aparentemente no perjudican a la mujer embarazada— puedan perjudicar gravemente el desarrollo y la salud del feto. En esa época, la marcada y mal comprendida diferencia interespecies en la susceptibilidad a los efectos teratogénicos de la talidomida contribuyó a una gran vacilación para incluir a mujeres embarazadas en los ECA<sup>9</sup>. La forma enigmática en que la talidomida causó defectos congénitos y el fallo en predecir su teratogenicidad reforzaron la incertidumbre sobre si las pruebas de laboratorio anteriores en animales podrían anticipar de manera confiable la toxicidad del desarrollo para los humanos<sup>9</sup>.

A medida que disminuyó la confianza en la evaluación preclínica de la seguridad durante el embarazo, aumentaron las dudas sobre si la participación de mujeres embarazadas en estudios de fármacos podría perjudicar al feto, incluso si los

estudios no clínicos hubieran predicho la improbabilidad de toxicidad del desarrollo para humanos.

## Complejidad bioética

### Investigación clínica con mujeres embarazadas

La investigación clínica y el ensayo de medicamentos con mujeres embarazadas es una cuestión ética intrínsecamente compleja por varias razones, incluido el hecho de que la madre y el concepto son altamente interdependientes, así como su estado de salud y los riesgos y beneficios de las intervenciones<sup>10</sup>. Sin embargo, los beneficios potenciales y los riesgos previsibles que implican los ensayos de medicamentos a menudo son desequilibrados entre la madre y el feto.

Las enfermedades durante el embarazo pueden alterar la función placentaria y perjudicar el crecimiento y el desarrollo embrionario-fetal, así como provocar la transmisión de infecciones de madre a hijo, defectos congénitos o salud y viabilidad precarias del feto<sup>11-13</sup>. Algunas infecciones con síntomas leves a moderados en la mayoría de las mujeres embarazadas infectadas —como la rubéola, el zika, la toxoplasmosis y otras—, pueden tener efectos devastadores en sus fetos<sup>11,12</sup>.

Por otra parte, durante el embarazo, la malaria y algunas infecciones virales suelen evolucionar rápidamente hacia un cuadro clínico grave, poniendo en riesgo la vida materna y, por lo tanto, la viabilidad fetal<sup>14,15</sup>. La aparición de preeclampsia, una afección hipertensiva grave relacionada con el embarazo tardío, puede hacer necesaria la cesárea de un bebé prematuro para salvar la vida de la madre.

Las enfermedades maternas durante el embarazo también pueden afectar insidiosamente el desarrollo y la salud posnatal del feto, es decir, el daño a la salud inducido por el prenatal puede manifestarse durante la infancia, la adolescencia o incluso mucho más tarde como deficiencias en el crecimiento posnatal y en el desarrollo cognitivo, y como un mayor riesgo de desarrollar trastornos cardiovasculares y psiquiátricos durante la edad adulta<sup>16-18</sup>. La teoría de David Barker sobre los orígenes del desarrollo de la enfermedad y de la salud es una hipótesis que instiga a la reflexión respaldada por los hallazgos de varios estudios epidemiológicos<sup>16-18</sup>.

### Proteccionismo fetal en la investigación clínica

Teniendo en cuenta la interdependencia entre la madre y el conceptus, surge un dilema ético siempre que los intereses de la mujer embarazada entran en conflicto con los del nascituro con relación a una intervención terapéutica o profiláctica, a una decisión de interrumpir deliberadamente el embarazo.

La visión proteccionista fetal radical ofrecería soluciones simplistas a este dilema, particularmente si se combina con la noción de que la vida humana comienza en la concepción, así como el derecho humano a la vida. En este contexto, los supuestos intereses del nascituro —legitimados por el llamado “derecho a la vida fetal”— podrían eventualmente prevalecer sobre los de la mujer embarazada en una variedad de situaciones médicas<sup>19,20</sup>.

Por otra parte, las activistas por los derechos de las mujeres argumentan que el derecho humano a la vida no comienza antes del nacimiento<sup>19</sup>, o al menos hasta que el feto en desarrollo sea viable fuera del cuerpo materno; dependiendo de la calidad de los cuidados médicos brindados a los prematuros, esto puede ocurrir alrededor de la 24.<sup>a</sup> semana de edad gestacional<sup>21</sup>.

En todo caso, la edad de desarrollo en la que se inicia la vida de un ser humano es una cuestión metafísica y no científica, es decir, la etapa del desarrollo embrionario en la que el conceptus adquiriría el derecho humano a la vida se establece arbitrariamente con base en criterios sociales y morales.

Profundizar en esta controvertida cuestión moral de los derechos fetales y en las múltiples caras y orígenes del proteccionismo fetal en las sociedades modernas va más allá del alcance de este ensayo, por lo que el proteccionismo fetal se entiende aquí como una tendencia a priorizar la protección del feto en detrimento de las necesidades científicas y de los intereses de la salud materna en la investigación clínica.

Fuertes puntos de vista del proteccionismo fetal en la práctica clínica y en la investigación ignoran el hecho de que, como se mencionó anteriormente, las infecciones maternas no tratadas y otras condiciones mórbidas pueden ser severamente perjudiciales para el feto. Es decir, abstenerse de tratar a una mujer embarazada enferma con medicamentos clínicamente probados con potenciales beneficios para este grupo puede impactar negativamente en la salud reproductiva y fetal.

El fuerte proteccionismo fetal en la investigación con mujeres embarazadas fue cuestionado en los años 1990 y, en cierta medida, amenizado. No solo se consideró que varios ECA con mujeres embarazadas eran éticamente justificables, sino que la exclusión estándar de esta subpoblación de ECA de medicamentos que son potencialmente beneficiosos para ellas se considera cada vez más discriminatoria, injusta y antiética<sup>4-7,22</sup>.

Desde una perspectiva bioética moderna, las mujeres embarazadas ya no son consideradas una población “vulnerable” que requiere una protección especial en la investigación. Las mujeres embarazadas son plenamente capaces de proteger sus propios intereses y los de sus nascituros por los que son responsables, como cualquier adulto mentalmente competente. Si la mujer embarazada no es menor de edad, no tiene una discapacidad intelectual significativa y ha comprendido plenamente los riesgos y beneficios de la investigación para ella y para el feto, se debe suponer que puede proporcionar un consentimiento libre previo e informado (CLPI) válido para participar en el ECA<sup>4,23</sup>.

La complejidad del marco científico y ético detrás de la realización de ECA durante el embarazo se ilustra aún más por el hecho de que, dependiendo de quién se espera que sea el principal beneficiario de la intervención probada, también se puede solicitar el consentimiento del padre del nascituro para la participación de la mujer embarazada.

En un borrador reciente de orientación a la industria, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de América abordó esta sensible cuestión ética, afirmando que tanto la mujer embarazada como el padre del niño deben dar el consentimiento para participar en los ECA *si la investigación tiene la perspectiva de un beneficio directo solo para el feto*, y solo si este es el caso, *excepto si no puede dar su consentimiento por indisponibilidad, incompetencia o incapacidad temporal o si el embarazo es el resultado de una violación o incesto*<sup>24</sup>.

A pesar del cambio de paradigma hacia la inclusión en la investigación clínica, los ECA en los que participan mujeres embarazadas aún enfrentan complejas cuestiones científicas y éticas. El uso de grupos controlados con placebo en ECA para probar la eficacia de vacunas o métodos profilácticos es una cuestión ética fundamental en la investigación clínica durante el embarazo.

## Cuestiones éticas

### Uso de comparadores inactivos (placebo) en ensayos clínicos controlados aleatorios

El uso de controles con placebo en los ECA, si existen tratamientos efectivos y seguros para la enfermedad o condición que se investiga, es uno de los temas más discutidos por la ética en investigación clínica contemporánea.

Uno de los fundamentos de la ética profesional médica dispone que los médicos están moralmente obligados a ofrecer a sus pacientes los tratamientos que creen que mejor satisfacen sus necesidades clínicas individuales. Los médicos están vinculados al principio bioético combinado de beneficencia-no maleficencia por el Juramento Hipocrático —“ayudar (hacer el bien) o al menos no hacer daño”—, un compromiso profesional que se aplica tanto a la práctica clínica de los médicos como a su participación en la investigación clínica<sup>25,26</sup>.

Como investigadores clínicos, los médicos se enfrentan a un dilema moral cada vez que participan en un ECA controlado con placebo sobre si existen tratamientos eficaces y seguros comprobados para la enfermedad/condición que se investiga.

Esta cuestión ética en la investigación médica se evidenció por un debate no resuelto sobre la validez y aplicabilidad de equipoise/principio del equipoise clínico<sup>27,28</sup>. El término equipoise/equiponderación significa un estado de equilibrio o situación en la que las cosas están perfectamente equilibradas. Por lo tanto, según este principio, los investigadores clínicos deben estar en un estado de genuina incertidumbre sobre la eficacia relativa (o la seguridad) de las intervenciones terapéuticas que se comparan para que un ECA sea ético.

El concepto de equipoise se consideró impracticable en la práctica de investigación, por lo tanto, se propuso sustituirlo por el de “equipoise clínico”, refiriéndose a una situación en la que existiría una incertidumbre profesional colectiva sobre las alternativas de tratamiento o, en palabras de Freedman, *cuando no hay consenso en la comunidad clínica especializada sobre los méritos comparativos de las alternativas que se quiere probar*<sup>27</sup>.

Obviamente, si los médicos/investigadores saben que existen tratamientos comprobados y seguros para la enfermedad/condición que se investiga y creen que el nuevo tratamiento en

prueba también puede ser eficaz, el uso de placebo o la no intervención en el ECA viola el principio de equipoise, o equipoise clínico<sup>28</sup>.

Si —y en qué medida—, el uso de placebo en ECA es científicamente justificable, si existen tratamientos de eficacia y seguridad demostrados, es una cuestión en gran parte sin resolver. Un ECA que usa comparadores activos indica si un medicamento experimental (o vacuna) es más eficaz y seguro, no inferior (estudios de no inferioridad) o peor que uno existente de eficacia y seguridad comprobadas<sup>28</sup>. En contraste, los estudios de control con placebo muestran si el medicamento/vacuna es eficaz y seguro en términos absolutos.

Aunque un ECA que usa comparadores activos también puede producir evidencias convincentes sobre la eficacia y la seguridad de medicamentos (o vacunas), en circunstancias específicas, los estudios controlados con placebo ofrecen ventajas metodológicas, algunas de las cuales se han presentado y discutido en otros lugares<sup>28</sup>.

Si los investigadores creen que los placebos pueden ser ventajosos o necesarios por razones científicas cuando existen tratamientos efectivos y seguros, puede surgir un conflicto entre sus necesidades de investigación percibidas y las restricciones éticas que generalmente se imponen a los estudios clínicos. La Asociación Médica Mundial (WMA)<sup>29</sup> propone la *Declaración de Helsinki* (DoH), un documento de orientación ética que hace una excepción al permitir el uso de placebo cuando existen terapias eficaces, es decir, si el uso de placebo es científicamente necesario y no resulta en daños graves o irreversibles a los participantes del estudio.

Si los participantes del ECA asignados al control con placebo asumen riesgos para la salud y no hay perspectivas de beneficios para la salud, su consentimiento personal para participar es esencialmente altruista, lo que significa que el valor social del experimento debe ser tal que supere los riesgos individuales asumidos. El valor social de un estudio depende de la contribución predecible de los datos que recopila —generalmente en conjunto con datos de otros estudios—, para mejorar los cuidados con la salud, la salud pública y, en ocasiones, atenuar las desigualdades injustas en la medicina. El valor social es un requisito fundamental para que el ECA sea éticamente aceptable y esté respaldado por la DoH, por las regulaciones brasileñas y por la mayoría de los autores<sup>30</sup>.

El valor social de un proyecto de investigación y los riesgos y perspectivas de beneficios para los participantes —ya sea asignados al grupo experimental o al grupo de control con placebo— deben explicarse claramente en el formulario de consentimiento. Cualquiera que sea el alegado valor social de un ECA, si existe una opción de tratamiento comprobadamente eficaz y segura, cualquier riesgo de daño grave e irreversible para la salud es inaceptable.

Un problema ético único del ECA en el embarazo es que una persona embarazada da su consentimiento implícito para sí misma y para el feto del que es responsable. La validez del consentimiento basado en el altruismo, y no en perspectivas de beneficios directos para la salud, que fue otorgado por un representante legal (madre) en nombre de otra persona (nascituro) que es incompetente (o incapaz de hacerlo), es una cuestión ética delicada que requiere mayores aclaraciones.

Se supone que, en ausencia de perspectivas razonables de beneficios directos para la salud de la mujer o del feto, los riesgos fetales previstos mayores que el mínimo son un obstáculo para realizar el ECA durante el embarazo.

De acuerdo con la orientación de la FDA, una de las condiciones clave que debe cumplir un ECA durante el embarazo es que (...) *si no existe tal perspectiva de beneficio, que el riesgo para el feto no es mayor que el mínimo y que el objetivo de la investigación es desarrollar importantes conocimientos biomédicos que no pueden obtenerse por ningún otro medio*<sup>31</sup>.

La orientación de la FDA define el “riesgo mínimo” como *la probabilidad y magnitud del daño o malestar previstos en la investigación [que] no son mayores en sí mismos que los que normalmente se encuentran en la vida cotidiana o durante la realización de exámenes o pruebas físicas o psicológicas de rutina*<sup>32</sup>.

Las preocupaciones éticas sobre el uso de comparadores inactivos en los ECA se vieron reforzadas en 1994 por un estudio clínico controlado con placebo realizado en países de ingresos bajos y medianos para evaluar si un régimen de dosis específico de AZT (conocido como Régimen 076) reduciría la transmisión del VIH-1 de madre a hijo<sup>33</sup>. El tratamiento de mujeres embarazadas infectadas por el VIH con una sustancia inerte (placebo) se consideró una práctica moralmente ultrajante porque, en esa época, existían

suficientes evidencias clínicas que demostraban que el AZT era un agente antirretroviral eficaz<sup>33</sup>. Otra cuestión ética planteada por este desafortunado estudio clínico fue un doble estándar inaceptable adoptado por la industria farmacéutica para estudios tanto en países desarrollados como en desarrollo, donde las restricciones éticas sobre la investigación son generalmente más flexibles<sup>33</sup>.

## Placebos en la investigación clínica

### Declaración de Helsinki, orientación para médicos

Sobre el uso de placebo en estudios clínicos, la declaración DoH de principios éticos para investigaciones médicas, a lo largo de sus sucesivas revisiones realizadas por la WMA —que fueron sistematizadas y comparadas por Paumgartten<sup>28</sup>— ha evolucionado de una interdicción de cualquier uso de placebos si se dispone de tratamientos comprobadamente eficaces— que prevalecieron en los años 1990 y principios de los 2000, a una prohibición estándar con una excepción para su uso en circunstancias especiales, introducida en el 2008 y vigente desde entonces.

La primera revisión de la DoH, en 1975, prohibió implícitamente el uso de comparadores inactivos o grupos no tratados en cualquier ECA en la existencia de un tratamiento eficaz para la enfermedad o condición bajo investigación: *En cualquier estudio médico, todo paciente —incluidos los que pertenecen a un grupo de control, si lo hay— debe contar con la garantía de los más comprobados métodos diagnósticos y terapéuticos*<sup>34</sup>.

La primera referencia explícita a la prohibición de los controles con placebo apareció en la cuarta revisión de la DoH de Salud, realizada en 1996: *En todo estudio médico, se debe garantizar el mejor método corriente de diagnóstico y terapia para cada paciente, incluidos los del grupo de control, si existe tal grupo en el estudio. Esto no excluye el uso de placebos inertes en estudios en los que no existen métodos diagnósticos o terapéuticos comprobados*<sup>34</sup>.

La quinta revisión, realizada en el 2000, informó claramente que la prohibición del uso de placebo en ECA se aplica no solo a las intervenciones terapéuticas y diagnósticas, sino también a los métodos profilácticos: *Los beneficios, riesgos, costos*

y eficacia de un nuevo método deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Esto no incluye el uso de placebo o de no intervención en un estudio para el que no existan métodos profilácticos, diagnósticos o terapéuticos comprobados<sup>34</sup>.

En el 2008, en la séptima revisión de la DoH, se relajó la prohibición estricta y se permitió el uso de grupos de control con placebo en los ECA, cuando existan intervenciones comprobadamente eficaces, cuando, por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, el uso de placebo sea necesario para determinar la eficacia o la seguridad de una intervención, y los pacientes tratados con placebo, o no intervención, no estarán sujetos a ningún riesgo de daño grave o irreversible<sup>34</sup>.

En la misma línea, el Código de Ética Médica también prohíbe a los médicos mantener (...) vínculo de cualquier naturaleza con investigaciones médicas en las que participen seres humanos, que usen placebo en sus experimentos, cuando exista un tratamiento eficaz y efectivo para la enfermedad que se investiga<sup>35</sup>.

### Evaluaciones de la eficacia de las intervenciones profilácticas y terapéuticas

Una distinción metodológica básica entre los ECA sobre la eficacia de las farmacoterapias y sobre la eficacia de las vacunas —o cualquier otra intervención profiláctica— es que mientras en el primer caso todos los participantes sufren de la enfermedad o condición que se está tratando, en el segundo caso todos los participantes son voluntarios saludables al inicio del estudio.

Si un enfoque profiláctico es realmente eficaz, los participantes asignados aleatoriamente al grupo experimental están protegidos y, por lo tanto, la proporción de enfermos es menor que la proporción de participantes del grupo de control, que se enferman después de no recibir ninguna intervención o comparadores inactivos (placebos).

Por lo tanto, para probar si una vacuna es eficaz, de modo que la hipótesis nula pueda ser rechazada o no por un análisis estadístico sólido, es necesario estimar de antemano un número objetivo (mínimo) de individuos, entre los seleccionados para el estudio, que deben ser diagnosticados con la enfermedad contagiosa que prevenir antes de que se rompa el código de cegamiento para una

evaluación preliminar (o final) de los resultados del estudio. Esto se detalla en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para los estudios clínicos de eficacia de vacunas<sup>36,37</sup>.

Con respecto a la ética en investigación, un obstáculo casi infranqueable para el uso de placebos en ECA de intervenciones profilácticas cuando existen vacunas comprobadamente eficaces es que, dependiendo de la enfermedad/condición que prevenir, ninguna intervención o administración de un comparador inactivo (placebo) a los participantes del grupo de control implica someterlos al riesgo de daños graves o irreversibles<sup>34</sup> que podrían minimizarse o evitarse usando un comparador activo (por ejemplo, otra vacuna de eficacia comprobada).

Por lo tanto, la excepción de la DoH que haría aceptable el uso de controles con placebo en algunos ECA cuando existen comparadores de eficacia comprobada no es fácilmente aplicable a las intervenciones profilácticas. Por ejemplo, en el ECA de vacunas contra infecciones virales respiratorias potencialmente graves y con riesgo de vida, como la COVID-19 y algunos virus de la gripe, no vacunar a los participantes en los grupos de control significa correr riesgos de sufrir daños graves e irreversibles que podrían evitarse.

Si un ECA anterior ha demostrado la eficacia de otras vacunas para la infección que se está investigando, los estudios adicionales sobre productos inmunizantes para la misma enfermedad contagiosa siempre deben usar comparadores activos en lugar de inactivos<sup>37</sup>. Esto se aplica a cualquier estudio de eficacia de vacuna en el que participen hombres o mujeres, ya sean embarazadas o no.

### Ensayos de vacunas y otras intervenciones profilácticas en mujeres embarazadas

Las terapias farmacológicas y las intervenciones profilácticas destinadas a tratar a mujeres embarazadas y no embarazadas generalmente se prueban primero en hombres y en mujeres no embarazadas y, si se demuestra que son eficaces y seguras para esta población, se realiza un ECA adicional con mujeres embarazadas<sup>38</sup>.

El hecho de que la población embarazada sea la última en un enfoque gradual es una medida preventiva, ya que no solo estará disponible un conjunto completo de datos de estudios de seguridad no clínicos —pruebas de toxicidad sobre el desarrollo y la

reproducción (DART) en animales—, sino también datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad para adultos, para una evaluación completa de los riesgos para la madre y el feto<sup>38</sup>. Por otra parte, si un ECA anterior no demuestra eficacia en mujeres no embarazadas, se resguarda a las madres y a los fetos de ser expuestos innecesariamente a intervenciones que pueden ser ineficaces para ellos.

Con respecto a la vacuna o a otro método profiláctico, la inclusión de placebo o de no intervención en estudios destinados principalmente a evaluar la seguridad —y no la eficacia clínica— de la intervención para mujeres embarazadas no necesariamente expone a las madres receptoras de placebo y sus fetos a un riesgo significativo de daños graves e irreversibles si la duración del estudio es lo suficientemente breve. Se toman medidas concomitantes de protección no farmacológicas, y los participantes desprotegidos reciben una vacuna comprobadamente eficaz lo antes posible una vez que se rompa el código de cegamiento del estudio y puedan analizarse los datos obtenidos.

En otras palabras, si la seguridad, y no la eficacia clínica, es el objetivo principal del estudio, seguirá existiendo un riesgo relativamente mayor para los participantes del grupo de control con placebo, pero el exceso se podrá minimizar para que los riesgos asumidos por los participantes del grupo de control y del grupo experimental sean igualmente bajos.

La inclusión de no intervención o control con placebo en los estudios que prueban la eficacia clínica de métodos de vacuna/profilácticos inevitablemente somete a los participantes sanos a un riesgo de daños graves e irreversibles. Si la vacuna (o la intervención profiláctica) es de hecho eficaz, este riesgo debe ser mayor que el asumido por los participantes asignados al grupo experimental. De hecho, algunos de los sujetos desprotegidos deben enfermarse durante el estudio para alcanzar el número objetivo de participantes infectados necesario para eventualmente probar o refutar la hipótesis de que el producto inmunizante (vacuna) es eficaz<sup>36</sup>.

Sin embargo, cuando una vacuna u otro producto profiláctico está listo para probarse en un estudio de etapa 3 en el embarazo, los investigadores clínicos son conscientes de que la intervención profiláctica ya ha sido comprobada como eficaz y segura para hombres y mujeres no embarazadas. Además, en lo que respecta a las vacunas, los investigadores clínicos son conscientes de que en estudios anteriores de

etapas 1-2 con mujeres embarazadas, el producto probado suscitó respuestas inmunogénicas clínicamente relevantes (como un aumento de los niveles sanguíneos de anticuerpos neutralizantes)<sup>39-41</sup>.

Si bien no es una medida directa de “eficacia” (es decir, no enfermarse es el mejor desenlace primario para la eficacia clínica), el aumento inducido por la vacuna en los niveles de anticuerpos neutralizantes es una respuesta inmunogénica (es decir, un desenlace sustituto válido para la eficacia) que predice su eficacia clínica<sup>41</sup>.

Juntos, una eficacia clínica comprobada para hombres y mujeres no embarazadas, y una poderosa respuesta inmunogénica en mujeres embarazadas indican de manera confiable que la vacuna que se investiga también debería proteger a este grupo específico de mujeres. Bajo estas circunstancias, es muy poco probable que los productos inmunizantes comprobadamente eficaces y seguros para mujeres no embarazadas no confieran un grado de protección clínicamente significativo para mujeres embarazadas. La protección materna adquirida se extiende al feto a medida que los anticuerpos neutralizantes —adquiridos por infección natural o vacunación—, se transfieren por la placenta y, después del nacimiento, por la leche materna<sup>42</sup>.

Ante estos hechos, surge el cuestionamiento sobre si la exposición de un grupo de participantes embarazadas “receptoras de placebo” (o “no intervención”) a riesgos de daños graves e irreversibles es éticamente justificable. En este caso concreto, los participantes del grupo de control se exponen a riesgos de daños graves a la salud con el fin de confirmar la eficacia protectora que había sido anticipada por estudios anteriores con el mismo producto, es decir, que el agente inmunizante que se va a probar es clínicamente eficaz también para las mujeres embarazadas.

Dependiendo de la enfermedad contagiosa prevenible mediante la inmunización, las consecuencias perjudiciales a la salud de los comparadores inactivos (placebos) para mujeres embarazadas pueden ser mayores que las consecuencias perjudiciales a la salud de los comparadores inactivos para mujeres no embarazadas y hombres. Por ejemplo, se ha informado que, en comparación con las mujeres no embarazadas, las mujeres embarazadas presentan tasas más altas de morbilidad y mortalidad asociadas con algunas infecciones respiratorias virales, como la gripe (H1N1) y la COVID-19<sup>15,43</sup>.

Como resultado, las mujeres embarazadas generalmente se consideran un grupo prioritario en las campañas de vacunación contra estas infecciones.

En resumen, aunque no exista un estudio clínico sobre la eficacia del producto inmunizante en mujeres embarazadas, una prueba de su eficacia para mujeres no embarazadas, combinada con una demostración clínica y no clínica de que es seguro durante el embarazo, y una respuesta inmunogénica de magnitud clínicamente significativa en mujeres embarazadas, debe considerarse suficiente para asumir que —hasta que se demuestre lo contrario—, el producto es eficaz (y seguro) también durante el embarazo.

Es decir, en los ECA diseñados para confirmar la eficacia para la población gestante de una vacuna comprobadamente eficaz (y segura) para mujeres no embarazadas, que provocó una fuerte respuesta inmunogénica en mujeres embarazadas, y cuyos estudios preclínicos no demostraron ninguna evidencia de que podría ser tóxica para el desarrollo, no existirían *razones metodológicas convincentes y científicamente sólidas* [para afirmar que] *el uso de placebo es necesario para determinar la eficacia o seguridad de la intervención*<sup>34</sup>.

De todas maneras, dado el *riesgo significativo de daño grave o irreversible*<sup>34</sup> que implica que un grupo sea tratado con placebo (o no intervención) en estudios de eficacia de vacunas con participantes de control, ya sean embarazadas o no, no se aplica la excepción que hace la DoH para el uso de placebo, cuando hay una intervención comprobadamente eficaz.

Además, incluso si la eficacia de una nueva vacuna no ha sido evaluada directamente por el ECA controlado con placebo, el grado de protección de las mujeres embarazadas por este producto inmunizante (es decir, la eficacia de la vacuna en escenarios reales) puede evaluarse por medio de estudios observacionales. Esta confirmación de eficacia y seguridad por estudios epidemiológicos es viable si las mujeres embarazadas son vacunadas con el producto en campañas de inmunización masiva.

Por ejemplo, se realizó un estudio observacional longitudinal que contó con la participación de una gran cohorte de 10.861 mujeres embarazadas vacunadas (vacuna COVID-19 ARNm BNT162b2), emparejado con 10.861 controles de mujeres embarazadas no vacunadas, luego de una campaña

de vacunación masiva en Israel<sup>44</sup>. La eficacia estimada de la vacuna —tras la segunda dosis—, fue del 96% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 89-100%) para cualquier infección sintomática comprobada y del 97% (91-100%) y del 89% (IC 95%, 43-100%) para las hospitalizaciones relacionadas con la infección por SARS-CoV-2, una eficacia comparable a la estimada para la población general<sup>44</sup>.

Los datos producidos por el gran estudio observacional de mujeres inmunizadas con una vacuna COVID-19 ARNm durante el embarazo son consistentes con la opinión presentada aquí de que una fuerte respuesta inmunogénica en una población de mujeres embarazadas, emparejada con una eficacia previamente demostrada para mujeres no embarazadas, predice de forma confiable la eficacia de un producto para mujeres embarazadas<sup>44</sup>. Por lo tanto, es plausible la suposición de que lo mismo se aplica a otras vacunas contra la COVID-19, como el virus inactivado y los agentes inmunizantes basados en vectores adenovirales.

En resumen, el uso de placebos en lugar de comparadores activos es éticamente inaceptable en cualquier ECA si existen tratamientos terapéuticos o profilácticos seguros y efectivos para la enfermedad y si los comparadores inactivos o “sin intervención” conllevan riesgos de daños graves o irreversibles para los participantes. Los estudios de eficacia clínica de las vacunas inevitablemente dejan desprotegidos a los participantes de grupos de control o control con placebo no tratados y, por lo tanto, expuestos a un mayor riesgo de infectarse. Por lo tanto, si está disponible, se debe emplear un comparador activo en estos casos.

Sugerimos que este razonamiento se amplíe para cubrir cualquier uso de placebo en ensayos clínicos de etapa 3 de vacunas durante el embarazo. Sostenemos que una demostración clara de la eficacia de la vacuna para mujeres no embarazadas y hombres, y una respuesta inmunogénica comparable en mujeres embarazadas es suficiente para predecir con seguridad la eficacia para esta población. Una hipótesis altamente plausible que confirmar por estudios observacionales de la eficacia de la vacuna en escenarios de uso real. Además de implicar riesgos de daños graves para los participantes no vacunados, no existen “razones metodológicas convincentes y científicamente sólidas” por las que el uso de placebos sea necesario en este caso.

## Consideraciones finales

Las mujeres embarazadas están subrepresentadas en los estudios clínicos de medicamentos potencialmente beneficiosos, y tal desigualdad en la participación en la investigación ha sido cada vez más cuestionada. En general, cuando un medicamento o método profiláctico (vacuna) está destinado a ser usado tanto por mujeres embarazadas como no embarazadas, primero se prueba clínicamente en la población no embarazada y, si se demuestra que es eficaz y seguro en esta población, se realiza un estudio confirmatorio de etapa 3 con mujeres embarazadas. Se espera que este orden de pruebas proteja mejor a la madre y al nascituro.

Sin embargo, los estudios que cuentan con la participación de la población embarazada presentan un problema ético si la eficacia clínica se determina comparando los datos de un grupo de intervención con los de un grupo de control con placebo. Como se establece explícitamente en la DoH, el uso de un placebo es éticamente inadmisiblesi se dispone de una intervención comprobablemente eficaz y segura para la condición médica que se investiga. En caso afirmativo, se debe usar un comparador activo para verificar la eficacia clínica del producto bajo prueba. La revisión del 2008 de la DoH presenta una excepción que permite el uso de placebo si existe un tratamiento eficaz, si existen razones científicas convincentes para usar un comparador inactivo (o no intervención) en el estudio, y solo si el uso de placebo no implica la exposición de los participantes a riesgos de daño graves o irreversibles.

Cuando se realiza un estudio para investigar la eficacia clínica de una vacuna, las participantes asignadas a un grupo de control con placebo, embarazadas o no, están inevitablemente expuestas al agente infeccioso —quedan desprotegidas— y,

en consecuencia, expuestas a riesgos de daños graves e irreversibles. Por lo tanto, si existen vacunas comprobablemente eficaces y seguras, el uso de un comparador activo en lugar de uno inactivo es un procedimiento éticamente obligatorio.

En este artículo, defendemos que existe una preocupación ética sobre el uso de placebo, incluso si no existe una vacuna que haya demostrado ser clínicamente eficaz en mujeres embarazadas. Como parte de una investigación clínica por etapas, la eficacia clínica de un producto inmunizante en el embarazo se produce después de que estudios anteriores hayan confirmado su eficacia y seguridad para mujeres no embarazadas. Además, cuando comienzan las pruebas en mujeres embarazadas, ya se ha demostrado la eficacia clínica y la seguridad para mujeres no embarazadas y hombres, así como se dispone de datos clínicos y no clínicos sobre la seguridad para mujeres embarazadas, y sobre la magnitud de la respuesta inmunogénica inducida en esta población, un predictor sustituto confiable de la eficacia clínica general.

En estas circunstancias, surge una pregunta: ¿Sería éticamente aceptable exponer a un grupo de mujeres embarazadas tratadas con placebo a daños graves/irreversibles solo para confirmar lo que los datos clínicos obtenidos previamente indicaban con firmeza?

El hecho de que algunas infecciones prevenibles por vacunas representen mayores riesgos para la salud de las mujeres embarazadas que para las mujeres no embarazadas refuerza el argumento de que el uso de placebo en los estudios sobre la eficacia de las vacunas durante el embarazo es antiético.

Por último, cabe resaltar que la eficacia y la seguridad de una vacuna para mujeres embarazadas pueden evaluarse de forma confiable mediante estudios observacionales realizados después de usar el producto en campañas de vacunación masiva que no excluyan a esta población<sup>45</sup>.

## Referencias

1. Nowogrodzki A. Clinical research: inequality in medicine. *Nature* [Internet]. 2017 [acceso 10 jan 2023];550(7674):18-9. DOI: 10.1038/550S18a
2. Fleurbaey M, Schokkaert E. Unfair inequalities in health and health care. *J Health Econ* [Internet]. 2009 [acceso 10 jan 2023];28(1):73-90. DOI: 10.1016/j.jhealeco.2008.07.016

3. Steinberg JR, Turner BE, Weeks BT, Magnani CJ, Wong BO, Rodriguez F *et al.* Analysis of female enrollment and participant sex by burden of disease in us clinical trials between 2000 and 2020. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 [acceso 10 jan 2023];4(6):e2113749. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.13749
4. Blehar MC, Spong C, Grady C, Goldkind SF, Sahin L, Clayton JA. Enrolling pregnant women: issues in clinical research. *Womens Health Issues* [Internet]. 2013 [acceso 10 jan 2023];23(1):39-45. DOI: 10.1016/j.whi.2012.10.003
5. Foulkes MA, Grady C, Spong CY, Bates A, Clayton JA. Clinical research enrolling pregnant women: a workshop summary. *J Womens Health (Larchmt)* [Internet]. 2011 [acceso 10 jan 2023];20(10):1429-32. DOI: 10.1089/jwh.2011.3118
6. van der Graaf R, van der Zande ISE, den Ruijter HM, Oudijk MA, van Delden JJM, Oude Rengerink K *et al.* Fair inclusion of pregnant women in clinical trials: an integrated scientific and ethical approach. *Trials* [Internet]. 2018 [acceso 10 jan 2023];19(1):78. DOI: 10.1186/s13063-017-2402-9
7. Kaye DK. The moral imperative to approve pregnant women's participation in randomized clinical trials for pregnancy and newborn complications. *Philos Ethics Humanit Med* [Internet]. 2019 [acceso 10 jan 2023];14(1):11. DOI: 10.1186/s13010-019-0081-8
8. Lavallaz JF, Sticherling C. Obstacles for enrollment of women in clinical trials. In: Malik M, editor. *Sex and cardiac electrophysiology: differences in cardiac electrical disorders between men and women*. London: Academic Press; 2020. p. 903-14.
9. Schardein JL, Schwetz BA, Kenel MF. Species sensitivities and prediction of teratogenic potential. *Environ Health Perspect* [Internet]. 1985 [acceso 10 jan 2023];61:55-67 DOI: 10.1289/ehp.856155
10. Lassi ZS, Majeed A, Rashid S, Yakoob MY, Bhutta ZA. The interconnections between maternal and newborn health-evidence and implications for policy. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2013 [acceso 10 jan 2023];26 suppl 1:3-53. DOI: 10.3109/14767058.2013.784737
11. Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction* [Internet]. 2013 [acceso 10 jan 2023];146(5):151-62. DOI: 10.1530/REP-13-0232
12. Megli CJ, Coyne CB. Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021 [acceso 10 jan 2023];20(2):67-82. DOI: 10.1038/s41579-021-00610-y
13. Goldstein JA, Gallagher K, Beck C, Kumar R, Gernand AD. Maternal-fetal inflammation in the placenta and the developmental origins of health and disease. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [acceso 10 jan 2023];11:531543. DOI: 10.3389/fimmu.2020.531543
14. Schantz-Dunn J, Nour NM. Malaria and pregnancy: a global health perspective. *Rev Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 [acceso 10 jan 2023];2(3):186-92. Disponible: <https://bit.ly/3JkpqVf>
15. Carlson A, Thung SF, Norwitz ER. H1N1 Influenza in pregnancy: what all obstetric care providers ought to know. *Rev Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 [acceso 10 jan 2023];2(3):139-45. Disponible: <https://bit.ly/3DU6uKq>
16. O'Donnell KJ, Meaney MJ. Fetal origins of mental health: the developmental origins of health and disease hypothesis. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2017 [acceso 10 jan 2023];174(4):319-28. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16020138
17. Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, Weinberger DR, Bernier R *et al.* The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 [acceso 10 jan 2023];221(6):549-62. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.06.013
18. Arima Y, Fukuoka H. Developmental origins of health and disease theory in cardiology. *J Cardiol* [Internet]. 2020 [acceso 10 jan 2023];76(1):14-7. DOI: 10.1016/j.jjcc.2020.02.003
19. Copelon R, Zampas C, Brusie E, Devore J. Human rights begin at birth: international law and the claim of fetal rights. *Reprod Health Matters* [Internet]. 2005 [acceso 10 jan 2023];13(26):120-9. DOI: 10.1016/S0968-8080(05)26218-3
20. Evans DP, Narasimhan S. A narrative analysis of anti-abortion testimony and legislative debate related to Georgia's fetal "heartbeat" abortion ban. *Sex Reprod Health Matters* [Internet]. 2020 [acceso 10 jan 2023];28(1):1686201. DOI: 10.1080/26410397.2019.1686201

21. Breborowicz GH. Limits of fetal viability and its enhancement. *Early Pregnancy (Cherry Hill)* [Internet]. 2001 [acceso 10 jan 2023];5(1):49-50. Disponible: <https://bit.ly/3Xju0aH>
22. Farrell R, Michie M, Pope R. Pregnant women in trials of Covid-19: a critical time to consider ethical frameworks of inclusion in clinical trials. *Ethics Hum Res* [Internet]. 2020 [acceso 10 jan 2023];42(4):17-23. DOI: 10.1002/eahr.500060
23. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion n° 646: ethical considerations for including women as research participants. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 [acceso 10 jan 2023];126:e100-7. Disponible: <https://bit.ly/3DW3hKF>
24. Food and Drug Administration. Draft guidance for industry: pregnant women: scientific and ethical considerations for inclusion in clinical trials guidance for industry [Internet]. 2018 [acceso 10 jan 2023]. p. 5. Disponible: <https://bit.ly/3DU8q5E>
25. Varkey B. Principles of clinical ethics and their application to practice. *Med Princ Pract* [Internet]. 2021 [acceso 10 jan 2023];30(1):17-2. DOI: 10.1159/000509119
26. Markel H. "I Swear by Apollo": on taking the hippocratic oath. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 [acceso 10 jan 2023];350(20):2026-9. DOI: 10.1056/NEJMp048092
27. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* [Internet]. 1987 [acceso 10 jan 2023];317(3):141-5. DOI: 10.1056/NEJM198707163170304
28. Paumgartten FJR. Equipoise, placebo in clinical trials and Brazilian Code of Medical Ethics. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2021 [acceso 10 jan 2023];67(4):490-5. DOI: 10.1590/1806-9282.20200929
29. World Health Organization. WMA Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *WMA* [Internet]. 2013 [acceso 9 fev 2023]. Disponible: <https://bit.ly/3AITQj1>
30. Wendler D, Rid A. In defense of a social value requirement for clinical research. *Bioethics* [Internet]. 2017 [acceso 10 jan 2023];31(2):77-86. DOI: 10.1111/bioe.12325
31. Food and Drug Administration. Op. cit. p. 4.
32. Food and Drug Administration. Op. cit. p. 6.
33. Landes M. Can context justify an ethical double standard for clinical research in developing countries? *Global Health* [Internet]. 2005 [acceso 10 jan 2023];1(1):11. DOI: 10.1186/1744-8603-1-11
34. Paumgartten. Op. cit. p. 491.
35. Conselho Federal de Medicina. Código de ética médica. Resolução CFM n° 2.217/2018. Brasília: CFM; 2019 [acceso 10 jan 2023]. p. 80. Disponible: <https://bit.ly/3RT7V10>
36. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ *et al.* Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1985 [acceso 10 jan 2023];63(6):1055-6. Disponible: <https://bit.ly/3RT8qsl>
37. Oliveira ACAX, Paumgartten FJR. Ethical issues in placebo-controlled trials of covid-19 vaccines. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2021 [acceso 10 jan 2023];37(6):e00007221. DOI: 10.1590/0102-311X00007221
38. Food and Drug Administration. Additional protections for pregnant women, human fetuses and neonates involved in research. *FDA* [Internet]. 2018 [acceso 23 dez 2021]. Disponible: <https://bit.ly/3HOx0WV>
39. Steensels D, Pierlet N, Penders J, Mesotten D, Heylen L. Comparison of SARS-CoV-2 antibody response following vaccination with BNT162b2 and mRNA-1273. *JAMA* [Internet]. 2021 [acceso 10 jan 2023];326(15):1533-5. DOI: 10.1001/jama.2021.15125
40. Cromer D, Steain M, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA *et al.* Neutralising antibody titres as predictors of protection against SARS-CoV-2 variants and the impact of boosting: a meta-analysis. *Lancet Microbe* [Internet]. 2021 [acceso 10 jan 2023];3(1):e52-61. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00267-6
41. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA *et al.* Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* [Internet]. 2021 [acceso 10 jan 2023];27(7):1205-11. Disponible: <https://go.nature.com/3RLruZE>
42. Flannery DD, Gouma S, Dhudasia MB, Mukhopadhyay S, Pfeifer MR, Woodford EC *et al.* Assessment of maternal and neonatal cord blood SARS-CoV-2 antibodies and placental transfer ratios. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2021 [acceso 10 jan 2023];175(6):594-600. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.0038

43. Subbaraman N. Pregnancy and covid: what the data say. *Nature* [Internet]. 2021 [acceso 10 jan 2023];591(7849):193-5. DOI: 10.1038/d41586-021-00578-y
44. Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Key C, Kohane IS et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med* [Internet]. 2021 [acceso 10 jan 2023];27(10):1693-5. DOI: 10.1038/s41591-021-01490-8
45. Shook LL, Fallah PN, Silberman JN, Edlow AG. Covid-19 vaccination in pregnancy and lactation: current research and gaps in understanding. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 [acceso 10 jan 2023];11:735394. DOI: 10.3389/fcimb.2021.735394

**Francisco José Roma Paumgarten** – Doctor – paum@ensp.fiocruz.br

 0000-0002-6207-0149

**Ana Cecilia Amado Xavier de Oliveira** – Doctora – anacpaum@hotmail.com

 0000-0002-5798-2258

#### Correspondencia

Francisco J.R. Paumgarten – Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública. Av. Brasil, 4036, salas 101-104, 913 CEP 21040-361. Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

#### Participación de los autores

Ambos autores diseñaron el artículo, revisaron el texto y aprobaron la versión enviada del manuscrito. Francisco J. R. Paumgarten escribió un primer borrador del manuscrito. Ana Cecilia Amado Xavier de Oliveira realizó una extensa investigación bibliográfica sobre temas bioéticos y científicos, revisó el texto en cuanto al estilo científico e introdujo cambios para mejorar su claridad y legibilidad.

**Recibido:** 4.1.2022

**Revisado:** 11.1.2023

**Aprobado:** 13.1.2023