

COMPREENDENDO AS BASES ELEMENTARES DOS ESTUDOS CLÍNICOS

David P. Brasil

Pós-graduado em Cardiologia pelo CESANTA – 6ª Enfermaria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, RJ; Mestre em Cardiologia pela Fundação Cardiovascular São Francisco de Assis, MG; Pós-Doutorado em Remodelação Vascular pelo Instituto de Ciências Cardiovasculares, Centro de Pesquisas do Hospital Geral St. Boniface, Faculdade de Medicina, Universidade de Manitoba, Canadá; Ex-Cientista de Pesquisas Clínicas da Cangene Corp., Canadá.

Nas últimas décadas, como decorrência da profusão de informações no campo da farmacologia clínica, bem como da necessidade cada vez maior de buscar a efetiva e documentada constatação da eficácia do tratamento médico, vimos fortalecer a tendência de se praticar a Medicina Baseada em Evidências. Estudos clínicos criteriosos têm sido o principal substrato sobre o qual se baseia a ampla coleta de dados, que, após avaliados e compreendidos, constroem as evidências. O conjunto de evidências, uma vez analisado por especialistas, compõe as diretrizes consensuais de conduta clínica que nos orientam em nosso cotidiano.

Nos dias atuais, muito conhecimento é propagado no meio médico sobre a metodologia científica e os resultados dos estudos clínicos. Todavia, o concomitante conhecimento da dinâmica de realização da pesquisa clínica também pode ser útil no entendimento lato dos princípios da Medicina Baseada em Evidências.

Os princípios éticos da pesquisa biomédica devem ser observados de acordo com um código moral consistente. O código moral das Boas Práticas Clínicas (“GCP – Good Clinical Practice”), definido pela Conferência Internacional de Harmonização (“ICH – International Conference of Harmonization”), foi desenvolvido para descartar inconsistências. Seus principais dogmas inferem que estudos clínicos devem ser boa ciência, verificável, acompanhada, bem documentada, e que seja complacente com o mais alto padrão ético. Os princípios de GCP são proteção dos direitos do ser humano, integridade e reprodutibilidade dos dados, além de

transparência de conduta¹. GCP traduz-se acima de tudo por humanismo, disciplina e normatização ético-científica na concepção, condução, manuseio de dados e divulgação de resultados de estudos clínicos que envolvam a participação de seres humanos.

As diretrizes das Boas Práticas Clínicas devem ser rigorosamente seguidas ao gerar dados científicos de estudos clínicos com objetivo de submissão às autoridades reguladoras. No entanto, de modo geral, os mesmos princípios podem ser aplicados a outras investigações e atividades de pesquisa clínica humana que possam exercer impacto sobre a segurança e o bem-estar dos indivíduos participantes. As **diretrizes de GCP da Conferência Internacional de Harmonização** foram desenvolvidas levando-se em consideração as atuais regras das Boas Práticas Clínicas nas três regiões participantes (EUA, União Européia e Japão)², bem como aquelas de Austrália, Canadá, Países Nórdicos e da Organização Mundial de Saúde (OMS)³. Têm desempenhado papel preponderante em benefício dos estudos clínicos conduzidos tanto naquelas como também em muitas outras regiões do mundo.

UNIFORMIZANDO E NORMATIZANDO PROCEDIMENTOS CLÍNICOS EXPERIMENTAIS

De modo geral, Procedimentos Operacionais Padronizados (“SOP – Standard Operating Procedures”) são instruções escritas construídas para uniformizar a performance de uma determinada tarefa. Particularmente no caso de estudos clínicos,



o SOP assume caráter de documento cuja função é descrever detalhadamente as normas e diretrizes de condução das investigações clínicas em uma instituição. Esses documentos devem estar em conformidade com padrões, sistemática e regras de GCP aceitas internacionalmente e deverão ser regularmente atualizados para refletir a evolução da regulamentação vigente. Exige-se que todo o pessoal envolvido com pesquisa clínica em uma determinada instituição esteja apropriadamente familiarizado com os SOPs em vigor e por meio deles são treinados no desempenho de suas funções na condução dos estudos clínicos.

MONITORIZAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS POR AUTORIDADES REGULADORAS

Agências reguladoras são órgãos governamentais que regulamentam, aprovam e controlam o uso de fármacos clínicos/dispositivos médicos em seus respectivos países. São formadas por um corpo profissional gabaritado de autoridades reguladoras competentes com poder de regulamentar, rever dados clínicos submetidos e conduzir inspeções³. Alguns exemplos são:

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – no Brasil;
- FDA (“Food and Drug Administration”) nos EUA, atuando através do CDER – Centro de Avaliação e Pesquisa de Drogas –, unidade responsável pelo controle e regulamentação de drogas humanas;
- HPB (“Health Protection Branch”) no Canadá, atuando através do TPP – Programa de Produtos Terapêuticos;
- EMEA (Agência Européia para Avaliação de Produtos Medicinais) na Europa.

Em estudos que visem à aprovação de fármaco para uso pela população, as autoridades reguladoras poderão conduzir inspeções periódicas das investigações clínicas para se certificar da validade dos dados colhidos, garantir a segurança e proteção dos participantes, assim como avaliar se os procedimentos adotados pelo investigador correspondem ao compromisso previamente acordado quando da submissão do plano de estudo à aprovação da agência reguladora.

TESTES CLÍNICOS COM PRODUTOS FARMACÊUTICOS: ESTUDOS CLÍNICOS

Produto de teste é definido pela Comissão Internacional de Harmonização^{3,4} como qualquer forma farmacêutica de um ingrediente ativo ou placebo sendo testado ou usado como referência em um estudo clínico (“clinical trial”). A definição inclui também qualquer produto já autorizado para consumo quando montado em apresentação ou forma diferente daquela originalmente aprovada ou quando for usado em indicação clínica diversa da(s) previamente autorizada(s) ou, ainda, empregado para obter informações adicionais relacionadas ao uso já regulamentado. *Estudo clínico*^{3,4}, por sua vez, é definido como qualquer estudo sistemático realizado em seres humanos com o objetivo de descobrir ou verificar efeitos clínicos, farmacológicos e/ou farmacodinâmicos de produto(s) de teste, e/ou para identificar qualquer reação adversa, e/ou para estudar absorção, distribuição, metabolismo e excreção desse(s) produto(s) visando à averiguação de sua segurança e/ou eficácia clínica. A investigação clínica é conduzida de acordo com princípios de desenho científico confiáveis, de modo a satisfazer as exigências das autoridades reguladoras.

ENFOQUES METODOLÓGICOS NA CONCEPÇÃO DO DESENHO DO ESTUDO

O controle ou comparativo de um estudo pode ser definido por **ativo** – um fármaco de eficácia reconhecida utilizado como modelo ao qual a droga-teste será comparada –, que contrasta com o controle por **placebo** – substância inativa em apresentação que se assemelha à e tem o mesmo paladar da droga-teste e é prescrita e administrada como se fosse a droga do estudo. O controle **histórico** é obtido pela comparação com dados da história natural documentada da doença em pacientes comparáveis (ou no mesmo paciente) sem tratamento ou com tratamento de regime terapêutico padronizado.

De acordo com o objetivo de avaliação e a fase cronológica do plano de desenvolvimento clínico, a investigação de um fármaco passa por estudos em quatro fases distintas:

- **Fase I.** A ênfase desse primeiro estágio é avaliar se a droga é segura para uso no ser humano e, em caso positivo, determinar a tolerabilidade à mesma. São estudos de farmacologia clínica





usualmente conduzidos em um número restrito de voluntários saudáveis – geralmente menos de 20, extraordinariamente até 100 indivíduos⁵. Avalia toxicidade humana, absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco, via preferencial de administração e margem de segurança das doses, com objetivo de estabelecer um regime posológico seguro. Em decorrência da coleta seriada de amostragens de sangue e urina, assim como da monitorização estrita e intensiva dos sinais e sintomas clínicos dos indivíduos, esses estudos são normalmente conduzidos em unidades ou clínicas especializadas que garantem a vigilante observação dos participantes. São estudos de duração mais curta que os das fases subsequentes do plano de desenvolvimento clínico.

- **Fase II.** Estudos clínicos conduzidos em um número limitado de pacientes – margem de 50–500, geralmente em torno de 300 – que apresentam a patologia clínica que o fármaco pretende tratar. Pode ser dividida em duas subclasses:

Ila – implica avaliação do tratamento da condição clínica, porém também inclui estudos da dinâmica e do metabolismo do fármaco;

Ilb – avalia terapêutica clínica com ênfase na segurança e eficácia do fármaco.

O objetivo da fase II não é provar que a droga candidata é definitivamente efetiva, como às vezes erroneamente se presume, mas determinar se a condição clínica experimental tem potencial de gerar resultado definitivo na fase III, além de otimizar o regime posológico da droga. Em suma, esta fase se propõe a adquirir dados preliminares de segurança e eficácia.

A medicação é administrada em regime de controle rigoroso que garante ampla avaliação de eventos/reações adversas durante o período do estudo. A fase II marca a introdução do grupo controle e dos recursos metodológicos para maximização da acurácia dos dados. A duração típica de execução desses estudos é de dois anos⁵.

- **Fase III.** Estágio final do plano de desenvolvimento clínico, esses estudos costumam ser mais familiares aos médicos na prática clínica. São de larga escala, envolvendo a participação de amplo número de pacientes – geralmente de 300 a 30.000 – e os resultados invariavelmente ganham evidente notoriedade nos meios de comu-

nicação científica e congressos. Usam metodologia científica exigente (são randômicos e controlados) para ganhar evidências adicionais de eficácia na profilaxia e/ou tratamento de doenças específicas, além de informações precisas sobre segurança no uso diário.

Ao fim dos estudos de fase III, os cientistas que administram o plano de desenvolvimento clínico do fármaco são capazes de identificar pelo menos um grupo beneficiado de pacientes, o tipo de benefício e a melhor via de administração da droga. Essa fase é capaz de confirmar com autoridade que o fármaco realmente funciona e sua conclusão é vital para a definitiva aprovação do medicamento pelas autoridades reguladoras. De modo geral, as agências reguladoras dos EUA e Europa exigem pelo menos dois estudos de fase III de significativa importância para liberar uma nova droga, porém se o resultado do primeiro estudo for suficientemente convincente, as autoridades podem permitir o uso do fármaco para aquela indicação clínica específica. Na prática, muitas primeiras edições de estudos de fase III falham em apontar claramente os benefícios, sendo necessário um segundo ou terceiro fase III, até que as evidências sejam convincentes. São estudos de longa gestação, com duração típica de três anos e meio⁵.

- **Fase IV.** Estudos abertos com largo montante de pacientes e de longa duração realizados após a regulamentação da droga para consumo pela população. Têm como objetivo estabelecer vigilância em torno de experiências adversas que possam ocorrer ao longo do período de uso público da droga ou expandir a experiência da mesma para outras indicações clínicas. Eventualmente servem também para analisar populações que haviam sido inadequadamente avaliadas em estudos anteriores.

ROTEIRO QUE OFICIALIZA E ORIENTA A CONDUÇÃO DO ESTUDO CLÍNICO

O protocolo é o documento que formalmente irá detalhar a condução do estudo e como os dados serão analisados ao final do mesmo. Após a aprovação formal pelas autoridades reguladoras, pelos comitês institucionais de ética e investigadores, esse documento torna-se a pedra fundamental do estudo. Protocolos de estudo devem seguir critérios previamente estabelecidos nos Procedimentos Operacionais Padronizados da instituição, refletin-





do um alto nível de aderência às diretrizes internacionais de GCP. Quaisquer modificações estruturais em um protocolo aprovado só podem ser implementadas mediante procedimento formal de emendas que devem ser previamente comunicadas a todas as partes envolvidas.

A complacência do protocolo aos padrões das Boas Práticas Clínicas providencia garantias públicas de que os direitos, segurança e bem-estar dos participantes do estudo estão protegidos, consistentes com os princípios que tiveram sua origem na Declaração de Helsinque, e que os dados colhidos do estudo são confiáveis³. O investigador deve conduzir a pesquisa clínica estritamente de acordo com o protocolo aprovado e sua aceitação formal às regras expostas no documento é obtida por escrito. O nível de organização estrutural interna e o compromisso de aderência ao protocolo de pesquisa clínica é vital para que uma instituição seja cogitada como opção no momento da escolha dos sítios que irão fazer parte de um projeto de investigação clínico-científica.

PROTEGENDO OS ASPECTOS ÉTICOS

O *comitê de ética* é um corpo independente (um conselho institucional, regional, nacional ou supranacional), constituído de profissionais médicos/cientistas e membros não-médicos/não-cientistas cuja responsabilidade é garantir a proteção dos direitos e o bem-estar dos seres humanos envolvidos em um estudo e providenciar garantia pública daquela proteção, por, entre outras coisas, rever, aprovar e prover revisão contínua do protocolo do estudo e das emendas, além dos métodos e material utilizados para obter e documentar o consentimento informado dos indivíduos participantes^{3,4}.

O patrocinador da pesquisa tem a responsabilidade primordial de facilitar a revisão inicial e contínua do estudo através da submissão de toda a documentação necessária ao comitê de ética. Quaisquer informações e/ou eventos em potencial que venham a representar impacto sobre a avaliação de risco para os indivíduos participantes devem ser trazidos à atenção dos comitês de ética dos respectivos sítios do estudo. O patrocinador, por sua vez, deve obter da instituição pesquisadora documentação em que constem nomes, sumários curriculares, qualificação acadêmica e profissional, bem como agenda de procedimentos de trabalho e atribuições dos membros do comitê independente de ética. Isso garantirá a inexistência de conflitos

de interesse de quaisquer membros do comitê e a capacitação dos mesmos para realizar uma revisão médico-científica e de aspectos ético-legais suficientemente qualificada. O comitê deve operar estritamente de acordo com as diretrizes de GCP no melhor interesse do bem-estar e segurança dos indivíduos envolvidos no estudo.

Os participantes só podem entrar num estudo clínico depois de terem sido oficial e devidamente informados pelo(s) investigador(es) de todos os aspectos do estudo, incluindo todos os detalhes operacionais e riscos envolvidos. Com a finalidade de documentar amplamente o consentimento formal pessoal do indivíduo em participar no estudo clínico, um formulário de consentimento informado ("informed consent form") deve ser preenchido e assinado pelos interessados após satisfeitos os procedimentos de esclarecimento acima citados. As **Diretrizes Harmonizadas da Tríplice Conferência Internacional de Harmonização para as Boas Práticas Clínicas**³ definem uma série de outros requisitos legais para o processo de consentimento informado. É mister salientar, no entanto, que antes do início do estudo, o investigador deve ter por escrito aprovação e opinião favorável do comitê independente de ética em relação ao formulário de consentimento informado redigido e a qualquer outra informação escrita a ser providenciada aos indivíduos participantes³.

Em todo estudo envolvendo teste de fármaco que ainda não tenha sido licenciado pelas autoridades reguladoras para uso no mercado, o patrocinador providenciará antecipadamente a apostila do investigador ("investigator brochure"), documento atualizado com todos os detalhes sobre processo de síntese química, resultados de testes em animais, toxicologia animal, além de resultados de testes clínicos anteriores (se realizados).

VIGILÂNCIA CLÍNICA DAS EXPERIÊNCIAS ADVERSAS DURANTE O ESTUDO

Preocupação de suma importância durante a realização de estudos clínicos é a coleta e avaliação de todos os **eventos/experiências adversas** (EA) que ocorrem no decorrer do estudo. A Comissão Internacional de Harmonização^{3,4} define como EA qualquer ocorrência médica desfavorável em um paciente/indivíduo saudável sendo submetido a uma investigação clínica, ao qual tenha sido administrado um produto farmacêutico. Essa ocorrência mé-





dica não necessariamente tem que ter relação causal com o tratamento administrado. Um EA pode ser, portanto, qualquer sinal desfavorável e inesperado (clínico ou achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associada com o uso do produto medicinal sob investigação, tendo relação ou não com o mesmo. Se, no entanto, a relação causal entre o EA nocivo e inesperado e o uso do produto medicinal em investigação (em qualquer dose) não puder ser descartada, então estaremos diante de uma **reação adversa à droga (RAD)**.

Eventos adversos sérios (EAS) são qualquer experiência adversa ocorrida durante o estudo (com qualquer dose da droga) que resulte em um ou mais dos seguintes resultados: morte, risco de vida, internação hospitalar do paciente ou prolongamento de internação hospitalar, incapacitação física significativa ou persistente ou uma anomalia congênita. Eventos adversos clinicamente importantes que não resultem em morte, risco de vida ou internação hospitalar podem ser considerados EAS desde que, de acordo com julgamento médico apropriado, possam pôr em risco o paciente, exigindo intervenção clínica ou cirúrgica para prevenir um dos desdobramentos previamente listados nessa definição^{3,4}. Como exemplo, podemos citar experiências como o broncoespasmo alérgico exigindo cuidados intensivos em sala de emergência ou em domicílio, discrasia sangüínea ou convulsões que não resultem em internação, ou ainda o desenvolvimento de farmacodependência.

EAS devem ser imediatamente relatados ao patrocinador do estudo para garantir pronto relato às autoridades externas (ex.: autoridades reguladoras e comitês de ética) e aos indivíduos participantes do estudo. Assim, fica garantida a capacidade de o estudo avaliar continuamente o risco do tratamento. O patrocinador, por seu turno, é responsável por garantir que todos os eventos relacionados à segurança dos indivíduos participantes de um estudo clínico sejam completa e pormenorizadamente descritos pelo(s) investidor(es).

CONCLUSÃO

Desde que nenhum fármaco é perfeito em termos de eficiência no tratamento da(s) doença(s) para a(s) qual(is) está indicado, nem desprovido de efeitos colaterais, estudos clínicos solidamente baseados nos princípios ético-morais e de confiabilidade das Boas Práticas Clínicas (GCP) permanecem como instrumento de avaliação da segurança e eficácia de novas drogas, bem como de contínua monitorização e análise de novas indicações para medicamentos já aprovados para uso pela população. Diante dessa perspectiva, o conhecimento dos princípios internacionais de GCP e a contínua atualização acerca dos mesmos torna-se condição imperativa, desde os primórdios da formação acadêmica, a todas as carreiras biomédicas relacionadas à investigação clínico-científica. ■

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Dongen AJ. Good Clinical Practice, a transparent way of life. A review. *Comput Med Imaging Graph*, 2001; 25(2): 213–6.
2. Dixon JR Jr. The International Conference on Harmonization Good Clinical Practice Guideline. *Qual Assur*, 1998; 6(2): 65–74.
3. ICH Harmonised Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice. Richmond, Surrey, UK: Brookwood Medical Publications Ltd, , 1997.
4. M. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline For Good Clinical Practice. *J Postgrad Med*, 2001; 47(1): 45–50.
5. Zivin JA. Understanding Clinical Trials. *Scientific American*, 2000; April; 69–75.

