

## ESTUDOS CLÍNICOS

### CONCEITOS GERAIS

O uso irracional de medicamentos é um dos maiores problemas em nível mundial. A OMS estima que mais da metade de todos os medicamentos são prescritos, dispensados ou vendidos de forma inadequada e que metade de todos os pacientes não os utiliza corretamente. Exemplos de uso irracional de medicamentos incluem: polifarmácia; uso inadequado de antimicrobianos; excesso de uso de injeções, quando formulações orais seriam mais apropriadas; falta de prescrição, de acordo com as diretrizes clínicas; automedicação inapropriada; não aderência aos tratamentos. Sua ocorrência em hospitais pode levar ao agravamento do quadro clínico dos pacientes internados, surgimento de eventos adversos significativos e prolongamento do período de internação, levando a um aumento nos custos dos tratamentos realizados (BRASIL, 2019).

Paralelo a esta realidade temos o aparecimento de novas patologias e a busca sempre incessante por novos medicamentos e novas gerações de medicamentos já existentes, sempre visando o surgimento de medicamentos mais potentes, com menos efeitos colaterais e com melhor farmacocinética para melhorar a adesão. Este fato possui impacto bastante relevante na sociedade, aumentando a expectativa de vida, melhorando a qualidade de tratamentos e de vidas, além dos benefícios sociais e econômicos que acompanham. (VILAÇA *et al.*, 2020).

Dessa forma, para que as pesquisas de novos medicamentos tenham uma padronização, para verificação de atividade e segurança dos mesmos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) normatiza as pesquisas clínicas e as autoriza, após análise da monografia de tal pesquisa, a comercialização de medicamentos de qualidade, seguros e eficazes (ANVISA, 2020).

### ESTUDOS DE TOXICIDADE PRÉ-CLÍNICA

Um aspecto fundamental na avaliação da segurança dos novos produtos é compreender suas propriedades toxicológicas. Nesse sentido, a legislação brasileira exige testes de toxicidade pré-clínica, conforme consta no guia para a realização de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica, necessários ao desenvolvimento de medicamentos (BRASIL, 2013). Os dados obtidos dos testes são utilizados para determinar

**Grupo de Estudo de Evidências Científicas em COVID-19 – UEM**

Composto por Profissionais da Universidade Estadual de Maringá e Outras Instituições de Ensino do Estado do Paraná

o risco potencial do produto e compreender os riscos potenciais para os seres humanos, comparado a dose em que os efeitos ocorrem em sistemas de modelo animal (LANDEIRA-FERNANDEZ, 2018). Os fatores determinantes serão os efeitos adversos, dos quais a população exposta deverá ser protegida, e o nível de exposição em que tais efeitos ocorrem ou não, ou seja, a dose mais baixa na qual um efeito adverso é observado ou a maior dose em que ela está ausente (JAGGI *et al.*, 2011).

Os estudos mais comumente realizados são (BRASIL, 2013):

- estudos de toxicidade de dose única (agudo): devem ser conduzidos com, no mínimo, duas espécies de mamíferos, podendo ser um roedor. Dose administrada em dose única e observação de efeitos tóxicos de 24 horas a 14 dias após a administração. A dose limite a ser testada será de 1000 mg/kg/dia. Utilizar duas vias de administração: a pretendida para administração em humanos e a parenteral.
- estudos de toxicidade de doses repetidas (crônico): objetivo é obter informações sobre os efeitos tóxicos, identificação de órgãos alvos, efeitos fisiológicos, hematológicas, bioquímicas, anátomo e histopatológicos. Devem ser utilizadas no mínimo duas espécies de mamíferos, incluindo uma espécie não roedora. A amostra deve apresentar igual número de machos e fêmeas. Deve-se utilizar a via a ser administrada em humanos. Geralmente 3 doses são utilizadas: a mais alta, que produzir efeitos tóxicos observáveis no estudo agudo, e as demais estabelecidas em sequencia descendente, sugerindo-se intervalos de 2 a 4 vezes.

Outros estudos também podem ser conduzidos, dependendo da finalidade terapêutica, potencial tóxico, uso em gestantes e via de administração do medicamento, como toxicidade reprodutiva, genotoxicidade, tolerância local e carcinogenicidade, além de estudos de interesse na avaliação da segurança farmacológica e toxicocinética (Administração, Distribuição, Metabolismo e Excreção – ADME) (BRASIL, 2013).

PRINCIPAIS TIPOS DE ESTUDOS QUE PODEM SER UTILIZADOS EM PESQUISA CLÍNICA (NEDEL; SILVEIRA, 2016; AUGUSTO, *et al.*, 2017)

### ESTUDOS EXPERIMENTAIS

Os estudos experimentais baseiam-se em uma intervenção do pesquisador, que deverá observar o efeito e o desfecho da mesma. O principal tipo desse estudo é o: Ensaio clínico randomizado (ECR) - Estudo com intervenção e prospectivo. Ao menos dois grupos, os mais homogêneos possível, são selecionados randomicamente. Um dos grupos recebe a intervenção e o outro não, para comparação do desfecho. O ideal é ser duplo-cego, ou seja, nem os integrantes dos grupos nem o avaliador sabem quem está sofrendo a intervenção. Tem a desvantagem de ser caro e, se não for duplo-cego, pode ter influência no resultado. Deve apresentar fatores de inclusão e exclusão na seleção dos pacientes para garantir a homogeneidade dos grupos e não ter influência de fatores individuais nos resultados esperados. Ex: análise de um novo medicamento.

### ESTUDOS DE PREVALÊNCIA (TRANSVERSAIS)

Medidas de fatores de risco e desfechos analisados concomitantemente em um grupo específico de pacientes com as mesmas características epidemiológicas, submetidos todos ao mesmo risco. Ex: avaliar a obesidade em homens e mulheres.

### CASO-CONTROLE

Observacional, longitudinal e retrospectivo. Compara-se duas populações, uma com uma característica a ser estudada (caso) e outra não (controle), para observar se essa característica interfere no desfecho pesquisado. Ex: Estudar uma população que fuma e outra que não, para ver o risco de câncer de pulmão de quem fuma.

### ESTUDOS DE COORTE

Observacional, longitudinal, prospectivo ou retrospectivo. Uma população submetida a uma exposição é acompanhada durante um período específico de tempo para observar se essa exposição leva a algum desfecho. Ex: nascimento de gêmeos em mulheres com reprodução assistida.

## ESTUDOS CLÍNICOS

Os ensaios clínicos são realizados em seres humanos com o objetivo de comprovar a atividade farmacológica ou terapêutica demonstrada nos estudos “in vitro” ou em animais, caracterizar a farmacocinética (absorção, distribuição, metabolização e excreção) e farmacodinâmica (ação) dos medicamentos, além de observar a segurança dos mesmos, através do aparecimento ou não de efeitos colaterais ou reações adversas (ANVISA, 2020).

Esses ensaios clínicos constituem a etapa final, porém mais importante da avaliação de novos medicamentos. São regulamentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, através das Resoluções nº 196/96 – que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos –, nº 251/97 – que aprova as normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos (BRASIL, 1996, 1997), e pela resolução que regula os ensaios clínicos no Brasil, a RDC nº 09/2015 – que dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

De acordo com a Resolução nº 09/2015, no art. 2, “Esta Resolução é aplicável a todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro”. E complementa em seu parágrafo:

“Ensaios clínicos com medicamentos registrados no Brasil devem seguir todas as disposições desta Resolução quando fornecerem subsídios para: I – nova indicação terapêutica; II – nova via de administração; III – nova concentração; IV – nova forma farmacêutica; V – ampliação de uso; VI – nova posologia; VII – novas associações; ou VIII – qualquer alteração pós-registro que requeira dados clínicos, incluindo renovação de registro”.

Os ensaios clínicos se dividem em 4 fases (ANVISA, 2020; CPC, 2020):

- Fase I – Primeiros ensaios em voluntários sadios para avaliação da segurança em curto prazo e toxicidade do fármaco (dose máxima tolerada), sendo realizados em uma amostra pequena, que pode variar de 20 a 100 voluntários saudáveis. Além da segurança, também podem já ser estabelecidos perfis de farmacocinética e farmacodinâmica. Nesta fase serão avaliadas diferentes vias de administração e diferentes doses.

A segurança será investigada e estabelecida em todas as fases, através de exames clínicos e laboratoriais, antes e depois do uso do medicamento estudado. Os exames serão

estabelecidos de acordo com a indicação terapêutica do medicamento e da via utilizada. O tempo de exposição também varia de acordo com estes parâmetros.

- Fase II – São os ensaios realizados para verificar a efetividade do produto num pequeno número de pacientes (100 a 300 pacientes). O objetivo é determinar a dose terapêutica e a formulação mais adequada (relação dose-resposta - estudos terapêuticos ou profiláticos de exploração).

Nesta fase os pacientes devem possuir a patologia para qual o medicamento será indicado. O grupo tratado deve ser comparado com grupos controles, incluindo grupos tratados com medicamentos já disponíveis no mercado para comparação.

- Fase III – É semelhante à fase anterior, mas o número de pacientes é significativamente maior, podendo chegar a 10.000 pessoas. É avaliada a eficácia e segurança do medicamento, sendo que a amostra maior permite a aprovação generalizada do medicamento e a exploração de reações adversas mais frequentes.

Nesta fase, o voluntário poderá receber ou não o novo tratamento ou o tratamento habitual (ou placebo). O objetivo é comparar os tratamentos e estabelecer a superioridade de um sobre o outro. Os testes de fase III devem fornecer todas as informações necessárias para a elaboração do rótulo e da bula do medicamento.

Após esta fase, a indústria pode entrar com o pedido de registro do medicamento junto a ANVISA e, se tudo estiver em ordem, receber a autorização para comercializá-lo.

- Fase IV – Realizado no período de pós-comercialização. A farmacovigilância realizada em um grande número de pacientes adiciona informações sobre a eficácia e segurança do fármaco. Permite avaliar reações adversas mais raras ou desconhecidas até então e estratégias de tratamento.

### PAPEL DO FARMACÊUTICO

O farmacêutico possui papel fundamental na promoção do uso racional de medicamentos. São muito bem fundamentados e ganham cada vez mais força os argumentos de que a redefinição do seu papel pode servir aos interesses, tanto dos pacientes individuais, quanto do público em geral. O farmacêutico também é fundamental na organização dos serviços públicos de saúde, sua participação é essencial, para que se tenha

atenção à saúde de qualidade, o que se torna impossível de conseguir sem uma gestão eficiente dos medicamentos (CFF, 2017).

## REFERÊNCIAS

VILAÇA, Marcia Milena Oliveira et al. Novos medicamentos para tratamento de fibromialgia. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 3, p. 25, 2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. Uso Racional de Medicamentos [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <http://saude.gov.br/saude-de-a-z/uso-razional-de-medicamentos>.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regularização de Empresas-Medicamentos. Pesquisa Clínica [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/pesquisa-clinica>.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Brasília. Ministério da Saúde, 2013.

LANDEIRA-FERNANDEZ, Jesus. **Efeitos do benzodiazepínico midazolam no labirinto em cruz elevado em linhagens de ratos com traços altos ou baixos de ansiedade**. 2018. Tese de Doutorado. PUC-Rio.

JAGGI, Amteshwar Singh et al. A review on animal models for screening potential anti-stress agents. **Neurological Sciences**, v. 32, n. 6, p. 993-1005, 2011.

NEDEL, Wagner Luis; SILVEIRA, Fernando da. Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 28, n. 3, p. 256-260, 2016.

AUGUSTO, Amanda Luiza Dias dos Santos et al. Ensaio clínico patrocinado com uso de medicamentos: atos normativos e processos. 2017.



BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Conselho Nacional De Saúde. Resolução N° 196. Aprova As Diretrizes E Normas Regulamentadoras De Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Conselho Nacional De Saúde. Resolução N° 251. Aprova as normas de pesquisa envolvendo 90 seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.. Resolução N° 09. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil., 2015.

CPC - Centro de Pesquisa Clínica. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Acessado em 03/07/2020 em <https://www.fcm.unicamp.br/fcm/centro-de-pesquisa-clinica-cpc>.

Conselho Federal de Farmácia. Farmacêutico na saúde pública gera economia para o SUS [Internet]. Brasília (DF): Conselho Federal de Farmácia, 13/01/2017. Disponível em:<http://www.cff.org.br/noticia.php?id=4282&titulo=Farmac%C3%AAutico+na+sa%C3%BAde+p%C3%ABblica+gera+economia+para+o+SUS>.

Os autores informam que devido às crescentes atualizações sobre o tema COVID-19, este texto poderá ser atualizado e substituído no site.

Maringá, 15 de julho de 2020