

Tânia Sofia Correia Mateus

**Delineamento de ensaios clínicos em grupos especiais:
pediatria**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Tânia Sofia Correia Mateus

**Delineamento de ensaios clínicos em grupos especiais:
pediatria**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Tânia Sofia Correia Mateus

**Delineamento de ensaios clínicos em grupos especiais:
pediatria**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Mestrado em Ciências Farmacêuticas

Resumo

Os medicamentos, antes de serem introduzidos no mercado (i.e. antes de obterem a Autorização de Introdução no Mercado – AIM), são submetidos a ensaios clínicos para avaliar a sua eficácia, segurança e qualidade. Atendendo à legislação atual, qualquer adulto que utilize um medicamento apresenta garantia que o mesmo satisfaz rigorosos padrões de eficácia, segurança e qualidade. Um panorama diferente verifica-se com a população pediátrica. De acordo com dados publicados em 2008 pela *Food and Drug Administration* (FDA), aproximadamente 50-75% dos medicamentos utilizados em pediatria nos Estados Unidos da América (EUA) não se encontram aprovados para administração nesta população. Na União Europeia, a situação é em tudo semelhante, estimando-se, no mesmo ano, que entre 50-90% dos medicamentos habitualmente utilizados no tratamento de doenças em crianças não foram testados nem autorizados para uso pediátrico.

A utilização incorreta de medicamentos em pediatria pode provocar riscos significativos, tais como falta de eficácia e/ou efeitos adversos inesperados. Desta forma, apesar de bastante controverso, o delineamento de ensaios clínicos neste grupo especial da população é essencial para o progresso da saúde e do bem-estar infantil. Nos últimos tempos, a investigação clínica pediátrica tem sido alvo de iniciativas regulamentares específicas, tornando-se uma área ativa e de crescente pesquisa e desenvolvimento farmacêutico. Com a implementação destas medidas pretende-se que as crianças tenham um acesso mais facilitado às inovações terapêuticas, que sejam tratadas com medicamentos eficazes, na dose adequada e isentos de riscos.

A presente dissertação compila alguns aspetos sobre os ensaios clínicos, nomeadamente quais os principais intervenientes e o seu papel, os tipos e fases destes ensaios. De seguida, aborda as principais características da população pediátrica e a forma como os medicamentos são prescritos nesta faixa etária. Esta dissertação engloba também a importância e a necessidade de se realizar ensaios clínicos em crianças, bem como avaliar questões e fatores importantes antes da sua realização, tendo em conta o tipo e o desenho do estudo. Por fim, refere quais as iniciativas regulamentares realizadas nos Estados Unidos e na União Europeia.

Abstract

Before entering the market the medicines (i.e. before receiving the request for authorisation market) are submitted to clinical trials to evaluate the efficacy, safety and quality. Given the current legislation any adult who uses a drug has guaranteed that it meets rigorous standards of efficacy, safety and quality. A different picture is seen in the pediatric population. According to data published in 2008 by the Food and Drug Administration (FDA), approximately 50-75% of medicines for children in the United States of America (USA) are not approved for administration in this population. In the European Union, the situation is similar in all respects, estimating, in the same year, that between 50-90% of the drugs commonly used to treat diseases in children have not been tested or approved for pediatric use.

The incorrect use of medicines in pediatrics can cause significant risks such as lack of efficacy and/or unexpected adverse effects. Thus, despite highly controversial, the design of clinical trial in this particular population group is essential for the progress of health and child welfare. Lately, pediatric clinical research has been the target of specific regulatory initiatives, becoming an active area of growing research and pharmaceutical development. With the implementation of these measures is intended that children have an easier access to therapeutic innovations, and that they are treated with effective drugs, the appropriate dose and risk-free.

This dissertation compiles some aspects about clinical trials, which are the people involved and their roles, the types and phases of these trials. Then discusses the main characteristics of the pediatric population and how medicines are prescribed in this age group. This dissertation also includes the importance and the need to conduct clinical trials in children and evaluate some issues and important factors before their implementation taking into account the type and design of the study. Finally refer which are the regulatory initiatives performed in the United States and the European Union.

Agradecimentos

À Professora Doutora Carla Martins Lopes, o meu sincero agradecimento pela orientação nesta dissertação. Muito obrigada pela disponibilidade e por todas as sugestões e comentários que muito elevaram os meus conhecimentos e estimularam o desejo de querer saber mais e querer fazer melhor.

Aos meus amigos, em especial à Maria João, ao Rui e ao Paulinho, um muito obrigada pela vossa amizade e pela partilha de bons momentos.

Às minhas meninas, por me terem acompanhado ao longo destes 5 anos. Conseguimos!

À minha família, em especial aos meus pais, ao meu irmão e aos meus avós, um enorme obrigada por todo o apoio e por acreditarem sempre em mim.

Ao Fernando Alberto, um agradecimento especial pelo carinho, pela compreensão e pela transmissão de confiança e de força, em todos os momentos. Por tudo, um enorme obrigada.

Índice

Resumo	V
Abstract.....	VI
Agradecimentos	VII
Índice	VIII
Índice de Figuras	X
Índice de Tabelas	XI
Lista de Abreviaturas.....	XII
Introdução.....	14
Capítulo I – Ensaios Clínicos	15
1. Definição.....	15
2. Principais intervenientes e o seu papel nos ensaios clínicos	16
3. Tipos de ensaios clínicos	19
4. Fases de um ensaio clínico	22
Capítulo II – Medicamentos em Pediatria.....	25
1. População pediátrica	25
2. Medicamentos “não aprovados” e “não padronizados” (“ <i>off-label</i> ”).....	28
3. Adaptação e extrapolação de doses	29
4. Formulações pediátricas	31
5. Barreiras ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos	34
Capítulo III – Ensaios Clínicos na População Pediátrica	38

1. Importância e necessidade dos ensaios clínicos nas crianças	38
2. Questões e fatores importantes a considerar no início de um ensaio clínico pediátrico	39
3. Tipo de estudos	40
4. Desenho do ensaio clínico	42
i. Participantes do ensaio clínico.....	42
ii. Grupo controlo.....	42
iii. Métodos para minimizar as fontes de viés.....	42
iv. Critérios de inclusão e exclusão.....	43
v. Duração do ensaio clínico.....	43
vi. Suspensão/Interrupção do ensaio clínico	43
vii. Tratamento de Resgate	44
5. Questões éticas.....	44
i. Consentimento informado.....	45
ii. Uso de placebo.....	49
Capítulo IV – Iniciativas Regulamentares.....	50
1. Iniciativas Regulamentares nos Estados Unidos	50
2. Iniciativas Regulamentares na União Europeia.....	53
Conclusão	55
Bibliografia.....	56
Anexos.....	62

Índice de Figuras

Figura 1 – Diagrama de um ensaio clínico	16
Figura 2 – Principais <i>stakeholders</i> num ensaio clínico	17
Figura 3 – Diagrama de um ensaio clínico paralelo	20
Figura 4 – Diagrama de um ensaio clínico do tipo cruzado	21
Figura 5 – Classificação da população pediátrica, proposta pela ICH e aceite pela FDA... ..	26
Figura 6 – Opções disponíveis para a administração oral de medicamentos em crianças com dificuldade de deglutição de comprimidos e/ou cápsulas	33
Figura 7 – Representação global do número de ensaios clínicos pediátricos realizados em todo o mundo, baseado em dados de 2008	37
Figura 8 – Esquema de decisão dos estudos pediátricos	41
Figura 9 – Aspectos do consentimento informado e nível de compreensão dos pais	47
Figura 10 – Cronologia das iniciativas regulamentares nos Estados Unidos da América... ..	50

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Diferenças no desenvolvimento de cada grupo etário da população pediátrica.	27
Tabela 2 – Regras e fórmulas para o cálculo das doses pediátricas	29
Tabela 3 – Problemas relacionados com a farmacoterapia para formulações pediátricas.....	30
Tabela 4 – Cronologia de algumas iniciativas regulamentares europeias	35
Tabela 5 – Diferenças no processo de consentimento entre os grupos da população pediátrica... ..	48

Lista de Abreviaturas

ADME – Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

BPCA – *Best Pharmaceuticals for Children Act*

CE – Comissão Europeia

CEC – Comissão de Ética Competente

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CES – Comissão de Ética para a Saúde

CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CNPD – Comissão Nacional de Proteção de Dados

CRO – *Contract Research Organization*

DAF – Departamento de Assistência Farmacêutica

DEFI – Departamento de Ensino Formação e Investigação

EMA – Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

FDAAA – *Food and Drug Administration Amendments Act*

FDAMA – *Food and Drug Administration Modernization Act*

FDASIA – *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act*

FF – Forma Farmacêutica

FI – Folheto Informativo

GCI – Gabinete Coordenador da Investigação

ICH – *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

MS – Ministério da Saúde

NHLBI – *National Heart, Lung, and Blood Institute*

PD – Farmacodinâmica

PDCO – *Pediatric Committee*

PeRC – *Pediatric Review Committee*

PK – Farmacocinética

PIP – Plano de Investigação Pediátrica

PREA – *Pediatric Research Equity Act*

PSP – *Pediatric Study Plans*

PwC – PricewaterhouseCoopers

RAM – Reações Adversas a Medicamentos

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SCTIE – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

WMA – *World Medical Association*

Introdução

Na medicina pediátrica registam-se dificuldades no acesso a medicamentos aprovados para a população pediátrica. Antes de qualquer adulto utilizar um medicamento, tem a garantia de que o mesmo foi estudado, para garantir que é seguro, eficaz e de elevada qualidade, para a sua administração. No caso da população pediátrica, a situação é diferente. Muitos medicamentos utilizados nas crianças são raramente estudados nos diferentes grupos da população pediátrica, o que traz consequências preocupantes.

A presente dissertação, ao longo dos quatro capítulos que a compõe, pretende descrever a problemática associada à realização de ensaios clínicos em pediatria, tanto numa perspetiva científica quanto regulamentar.

O primeiro capítulo refere-se a aspetos sobre os ensaios clínicos, nomeadamente quais os principais intervenientes e o seu papel, os tipos e fases destes ensaios.

O segundo capítulo aborda as principais características da população pediátrica e a forma como os medicamentos são prescritos nesta faixa etária.

O terceiro capítulo engloba a importância e a necessidade de se realizar ensaios clínicos em crianças, bem como avaliar questões e fatores importantes antes da sua realização, tendo em conta o tipo e o desenho do estudo.

O quarto capítulo refere quais as iniciativas regulamentares realizadas nos Estados Unidos e na União Europeia.

Capítulo I – Ensaios Clínicos

1. Definição

De acordo com a Lei n.º46/2004, de 19 de Agosto, um ensaio clínico é definido como:

“Qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva segurança ou eficácia.”

A mesma legislação (Lei n.º46/2004, de 19 de Agosto) define um medicamento experimental, como uma:

“Forma farmacêutica de uma substância activa ou placebo, testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo os medicamentos cuja introdução no mercado haja sido autorizada, mas sejam utilizados ou preparados, quanto à forma farmacêutica ou acondicionamento, de modo diverso da forma autorizada, ou sejam utilizados para uma indicação não autorizada ou destinados a obter mais informações sobre a forma autorizada.”

Os ensaios clínicos são estudos experimentais de investigação clínica realizados em humanos que pretendem determinar a eficácia e/ou segurança de um novo produto ou procedimento médico (e.g. medicamento, dispositivo médico, cirurgia) (Macedo, 2006). Estes ensaios são realizados em condições controladas, nos quais os indivíduos participantes são seleccionados a partir de uma população em estudo (normalmente por sofrerem de uma patologia de interesse) e, posteriormente, são distribuídos em dois grupos: grupo experimental (expostos à intervenção que está a ser testada) ou grupo controlo (submetidos a um placebo ou a um tratamento *standard*). Os resultados são avaliados comparando estes dois grupos em termos de taxas de ocorrências: doença, recuperação, mortalidade ou qualquer evento considerado oportuno (Figura 1) (Roque e Carneiro, 2005).

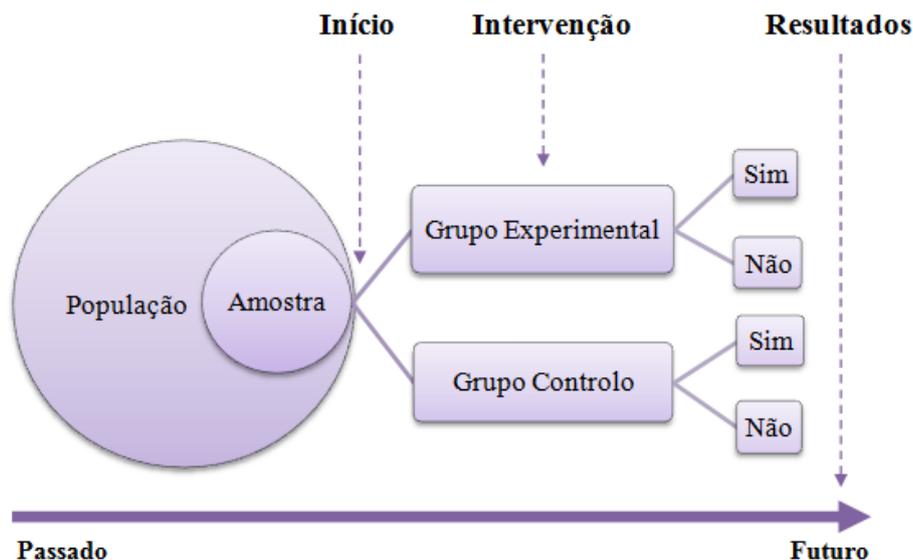


Figura 1. Diagrama de um ensaio clínico (adaptado de Roque e Carneiro, 2005).

No caso de indivíduos com neoplasias, por questões éticas, raramente são utilizados placebos, exceto nos estudos em que não existe tratamento *standard* (DEFI e GCI, 2010).

2. Principais intervenientes e o seu papel nos ensaios clínicos

Na fase dos ensaios clínicos, o processo de investigação e desenvolvimento de novos medicamentos implica o envolvimento de um conjunto diversificado de intervenientes, também designados de *stakeholders*.

Os principais *stakeholders* envolvidos nos ensaios clínicos são: o *sponsor* ou promotor, os centros de ensaio, a *Contract Research Organization* (CRO), a equipa de investigação, as autoridades regulamentares e os participantes, como apresentado na Figura 2 (PwC, 2013).



Figura 2. Principais *stakeholders* num ensaio clínico (adaptado de PwC, 2013).

- Sponsor ou Promotor

O *sponsor* de um ensaio clínico corresponde à pessoa, singular ou coletiva, instituto ou organismo responsável pela conceção, realização, gestão e/ou financiamento dos ensaios clínicos (Lei n.º46/2004, de 19 de Agosto). Os promotores devem garantir que o protocolo do ensaio clínico é cumprido, que a informação recolhida é precisa, que os efeitos adversos são revistos e reportados e que o ensaio clínico respeita toda a regulamentação associada à investigação clínica (Karlberg e Speers, 2010).

- Centros de Ensaio

Os centros de ensaio são organizações de saúde, públicas ou privadas, laboratórios ou outras entidades que apresentem os meios técnicos e humanos adequados à realização dos ensaios clínicos. Os centros de ensaio podem estar localizados em território nacional ou em território de qualquer Estado membro da União Europeia ou de um Estado terceiro (Lei n.º46/2004, de 19 de Agosto).

- Contract Research Organization (CRO)

A CRO representa uma pessoa ou organização (comercial, académica ou de outra natureza) contratada pelo *sponsor* para realizar todas as atividades de desenvolvimento, ou apenas uma parte, nomeadamente as atividades regulamentares, a monitorização dos centros/investigadores, a gestão dos dados ou as atividades de farmacovigilância ao longo do processo (EMEA, 2002; Karlberg e Speers, 2010).

- Equipa de Investigação

A equipa de investigação é constituída por um conjunto de pessoas coletivamente responsáveis pela implementação e realização do ensaio clínico num centro de ensaio. Desta equipa faz parte o investigador principal (i.e. um médico ou outro profissional reconhecido para o exercício da atividade de investigação, devido às habilitações científicas e à experiência na prestação de cuidados a doentes que a mesma exija) que é o responsável pela realização dos ensaios clínicos no centro de ensaio e pela coordenação da equipa técnica envolvida no ensaio clínico. A equipa de investigação é geralmente multidisciplinar, sendo constituída por elementos de diversos serviços do centro de ensaio (médicos, enfermeiros, farmacêuticos, bem como, outros colaboradores responsáveis por atividades laboratoriais e administrativas) (PwC, 2013). O centro de ensaio e o investigador principal asseguram que todos os membros da equipa apresentam habilitações científicas e experiência necessária para participar na investigação clínica e para prestar os cuidados a doentes que participam no ensaio clínico.

- Autoridades Regulamentares

As autoridades regulamentares são responsáveis por rever e aprovar os protocolos dos ensaios clínicos e por assegurar que, durante a sua realização, são respeitadas as *guidelines* internacionais e a regulamentação nacional. Cada país apresenta a sua própria autoridade regulamentar (Karlberg e Speers, 2010). A nível europeu, a autoridade responsável é a Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMEA) e, em Portugal, a responsabilidade é da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de

Saúde I.P. (INFARMED) e ainda de outras entidades, como a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), a Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd), a Comissão de Ética para a Saúde (CES) e a Comissão de Ética Competente (CEC) (Karlberg e Speers, 2010; PwC, 2013).

- Participantes

Os participantes são pessoas que participam no ensaio clínico, quer como recetor do medicamento experimental quer para efeitos de controlo (Lei n.º46/2004, de 19 de Agosto). Os participantes devem apresentar um diagnóstico adequado ao medicamento experimental e participar no ensaio clínico de uma forma voluntária. Os ensaios clínicos de fase I, descritos posteriormente, são realizados em voluntários saudáveis (PwC, 2013).

O Anexo 1 apresenta as principais relações entre os *stakeholders*, não sendo uma representação exaustiva de todas as relações.

3. Tipos de ensaios clínicos

As características de um ensaio clínico intervencional (i.e. uso de grupos de controlo, randomização e *blinding*¹) são extremamente importantes para que os resultados obtidos sejam credíveis. Atualmente, os princípios básicos do desenho e da análise de um ensaio clínico estão perfeitamente definidos na *guideline* “E9-ICH – Statistical Principles for Clinical Trials” (ICH, 1998).

Nos ensaios clínicos, a seleção dos participantes e a sua distribuição pelos grupos pode ser aleatória (i.e. randomizada) ou não aleatória (DEFI e GCI, 2010). Um ensaio não aleatorizado é o menos indicado, uma vez que pode haver tendências na distribuição dos participantes pelos grupos, provocando alterações nos resultados. Por exemplo, se um grupo de doentes tratados com um fármaco para o controlo da hipertensão arterial obtivesse piores resultados (i.e. por exemplo, menos tempo de vida) do que o grupo

¹ *Blinding* – estudo com ocultação. Evita subjetividades, tendenciosidades e preconceitos que podem introduzir vieses num ensaio clínico. Rodrigues, M. L. (2000). Estudos “cegos” ou “mascarados”? *Revista Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto*, 33(1), pp. 1-2.

controle, poderia concluir-se que o fármaco em questão não teria interesse na prática clínica. Contudo, ao analisar o desenho do ensaio clínico, se se verificar que os doentes que tomaram esse fármaco foram de uma faixa etária mais elevada, fumadores e diabéticos, enquanto os doentes do grupo controle apresentavam uma faixa etária mais baixa e com menos fatores de risco associados, certamente ter-se-ia dúvidas em relação às conclusões a retirar do estudo (Roque e Carneiro, 2005). Os ensaios aleatorizados ou randomizados, como a distribuição dos participantes por grupos de tratamentos é feita de um modo aleatório, permitem minimizar eventuais fontes de viés² quando comparados com os ensaios citados anteriormente, proporcionando a comparação entre os dois grupos e, posteriormente, uma análise estatística (Hochman *et al.*, 2005).

Os ensaios clínicos, do ponto de vista do desenho do estudo, podem ser do tipo paralelo ou cruzado (Macedo, 2006). A maioria dos ensaios clínicos é do tipo paralelo, nos quais, como referido anteriormente, os participantes são distribuídos aleatoriamente em dois grupos (experimental ou controle) ao mesmo tempo e cada grupo recebe apenas uma intervenção, tratamento ou placebo, respetivamente (Figura 3) (Foz *et al.*, 2011). Neste ensaio, todos os doentes são tratados em paralelo.

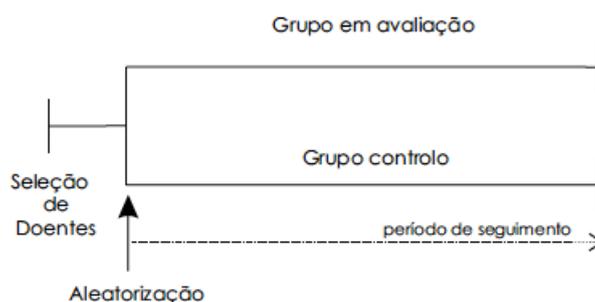


Figura 3. Diagrama de um ensaio clínico do tipo paralelo (adaptado de Macedo, 2006).

² Fonte de Viés – ou erro sistemático, pode ser definido como qualquer tendenciosidade na distribuição dos participantes, análise e interpretação dos dados, que induz a conclusões que sistematicamente não são verdadeiras. Carvalho, A. P., Silva, V. e Grande, A. (2013). Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Revista Diagnóstico & Tratamento* 18(1), pp. 38-44.

Nos ensaios clínicos do tipo cruzado, todos os participantes recebem os dois tratamentos em estudo (experimental e controlo), por ordem aleatória, em dois tempos diferentes (i.e. por inversão de tratamentos). Entre os dois tratamentos ativos ocorre um período de *wash-out*³, para que a primeira intervenção não interfira com os resultados da segunda. Após este período, ocorre uma inversão dos grupos, em que o primeiro grupo passa a receber o placebo e o segundo grupo o tratamento em estudo, como se pode constatar na Figura 4 (Hochman *et al.*, 2005). Este tipo de ensaios é o menos utilizado principalmente por demorar o dobro do tempo em relação aos ensaios do tipo paralelo, uma vez que ambos os grupos recebem a intervenção experimental e o controlo em momentos diferentes (Foz *et al.*, 2011).

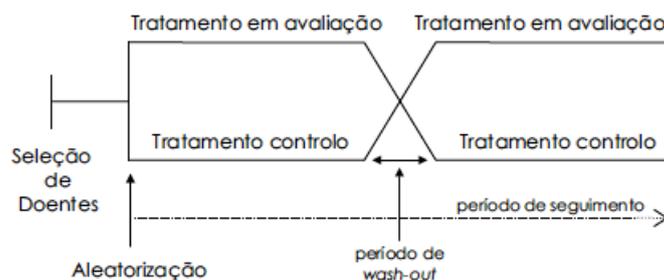


Figura 4. Diagrama de um ensaio clínico do tipo cruzado (adaptado de Macedo, 2006).

Adicionalmente, os ensaios clínicos podem ainda ser classificados como abertos ou em ocultação. Nos ensaios clínicos abertos, tanto o participante como o investigador conhecem qual a intervenção que está a ser realizada. Nos ensaios clínicos em ocultação simples (*single-blinded*), o participante é o único que não tem informação relativamente à intervenção que recebe, todos os outros intervenientes do ensaio conhecem a intervenção a ser efetuada. Nos ensaios clínicos em dupla ocultação (*double-blinded*), nem o participante nem o investigador sabem qual a intervenção aplicada. Os ensaios

³ Período de *wash-out* – “período de tempo entre dois tratamentos ativos durante o qual o doente não recebe qualquer tratamento para a indicação em estudo e em que se procura eliminar o efeito de um tratamento antes da administração do seguinte. Período de limpeza.” Macedo, A. (2006). Tipos de Estudos em Investigação Clínica. *For all Points*. [Em linha]. Disponível em <<http://forpoint.grupokeypoint.pt/?action=newsletters>>. [Consultado em 7/12/2013].

clínicos são denominados em tripla ocultação (*triple-blinded*), quando os farmacêuticos desconhecem qual a medicação fornecida e/ou os responsáveis pela monitorização da análise dos dados não sabem qual a intervenção que os participantes receberam (DEFI e GCI, 2010).

4. Fases de um ensaio clínico

Um novo fármaco para ser desenvolvido passa por um processo de investigação bastante moroso e exigente que se divide em duas etapas: descoberta e desenvolvimento (PwC, 2013).

Na etapa de descoberta, os investigadores estudam uma determinada doença e identificam os seus alvos terapêuticos, procurando descobrir moléculas ou compostos capazes de atuarem sobre o alvo terapêutico e alterarem o percurso dessa doença. Posteriormente, realizam-se um conjunto de procedimentos e testes (físico-químicos e farmacológicos) sobre a nova molécula para garantir uma avaliação correta da sua segurança e melhorar as propriedades. De seguida, efetuam-se testes pré-clínicos, onde o novo fármaco é testado em linhas celulares e em animais, permitindo a recolha de dados essenciais e suficientes referentes à segurança para a passagem à fase clínica. Estes testes podem ter uma duração variável entre três a seis anos (PwC, 2013).

A etapa de desenvolvimento refere-se aos ensaios clínicos. Cada fase do processo de aprovação de um fármaco é considerada um ensaio clínico individual. Os ensaios clínicos, de acordo com o Anexo 2, são divididos em quatro fases e podem ter uma duração de seis a sete anos (PwC, 2013).

As várias fases dos ensaios clínicos diferenciam-se quer nos objetivos quer no desenho do estudo.

Os ensaios de fase I são os primeiros estudos farmacológicos a serem realizados em seres humanos e têm uma duração média de ano e meio. Os ensaios nesta fase envolvem uma população reduzida de voluntários saudáveis (normalmente entre 10 a 100 indivíduos). Os objetivos principais são a avaliação da segurança e da tolerância (efeitos ou reações adversas) do medicamento experimental e o estabelecimento do perfil

farmacocinético (i.e. absorção, distribuição, metabolização e excreção – ADME) e, se possível, farmacodinâmico. Nesta fase, também se tenta determinar a dose terapêutica do medicamento experimental, que corresponde àquela que apresenta uma melhor relação risco-benefício, ou seja, maior benefício com o mínimo de toxicidade (processo denominado por *dose-ranging*) (Medeiros, 2013). Os ensaios podem ser controlados e abertos ou randomizados e em ocultação com o intuito de potenciar a validade das observações (PwC, 2013). Tal como referido anteriormente, geralmente os ensaios clínicos de fase I são realizados em voluntários saudáveis, no entanto podem ser conduzidos em doentes com patologias graves, tais como doença oncológica ou doentes com a síndrome de imunodeficiência adquirida.

Os ensaios clínicos de fase II, para além de continuarem a avaliar a segurança do medicamento experimental, também avaliam a sua potencial eficácia terapêutica. Estes ensaios abrangem um número superior de voluntários doentes (entre 100 a 600), com patologia ou condição para os quais o medicamento experimental possa ser benéfico, e decorrem num período de tempo de aproximadamente dois anos (PwC, 2013). Os doentes que participam na fase II são selecionados através de critérios rigorosos, conduzindo a uma população relativamente homogênea sujeita a uma monitorização cuidada. Estes ensaios clínicos podem ser subdivididos em duas fases, ou seja, a fase II-a e a fase II-b. A fase II-a, designada como estudo-piloto, é realizada num período de tempo pequeno (não superior a duas semanas), envolvendo um número reduzido de doentes para avaliar a eficácia terapêutica do medicamento experimental. A fase II-b envolve um número maior de participantes com a finalidade de determinar a dose terapêutica adequada (Medeiros, 2013; Roche, 2014a; Sádaba *et al.*, 2011). Desta forma, os objetivos principais dos ensaios clínicos de fase II são a determinação da dose e da dosagem mais adequadas, procurando estabelecer uma relação dose-resposta e privilegiando o conceito de dose mínima eficaz em detrimento da dose máxima tolerável (DEFI e GCI, 2010). Como objetivos adicionais, os ensaios de fase II pretendem avaliar os *endpoints*⁴ possíveis do estudo, o regime terapêutico (i.e. a dose e a frequência de administração, incluindo medicação conjunta) e populações alvo para os

⁴ *Endpoints* – “Resultado ou desfecho que se pretende quantificar através de um ensaio clínico desenhado para esse fim. A taxa de resposta e a sobrevivência são exemplos de *endpoints*.” Roche. (2014b). Glossário. [Em linha]. Disponível em <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao_ps/glossario/glossario-e>. [Consultado em 30/07/2014].

ensaios seguintes (EMA, 1998). Os ensaios clínicos de fase II são geralmente randomizados e em dupla ocultação.

Os ensaios clínicos de fase III são os mais demorados, com uma duração de aproximadamente três anos, e envolvem entre 1000 a 5000 voluntários doentes. O tamanho da amostra depende de vários fatores entre os quais a magnitude da diferença esperada entre tratamentos, o número de eventos previstos e o desenho do estudo. São estudos comparativos necessários para completar as informações sobre a segurança, a eficácia e o benefício terapêutico do medicamento experimental. Através da comparação do medicamento experimental com o tratamento *standard* e/ou com o placebo realiza-se uma avaliação do risco-benefício, estabelece-se o valor terapêutico do medicamento experimental e caracteriza-se as reações adversas mais frequentes (uma vez que alguns dos efeitos adversos surgem apenas quando o fármaco é usado num grupo envolvendo um maior número de pessoas ou durante períodos de tempo mais longos) (PwC, 2013). Geralmente, os estudos desta fase são multicêntricos (i.e. são realizados em vários centros de ensaio e em mais do que um país, de acordo com um único protocolo), em dupla ocultação e randomizados (DEFI e GCI, 2010).

Os estudos destas várias fases dos ensaios clínicos são necessários para a submissão às Autoridades Regulamentares – o INFARMED a nível nacional, a EMA ao nível europeu ou a *Food and Drug Administration* (FDA) no caso dos Estados Unidos da América (EUA) – do pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) para a comercialização de novo medicamento (PwC, 2013).

Os ensaios de vigilância pós-comercialização dos medicamentos, também designados de ensaios clínicos de fase IV ou de farmacovigilância, são realizados após a aprovação e a comercialização do medicamento e estão relacionados com a indicação aprovada. Estes ensaios têm como objetivo principal analisar o comportamento do medicamento quando utilizado nas condições de prática clínica real (como por exemplo, avaliar o aparecimento de novas reações adversas) (PwC, 2013; DEFI e GCI, 2010). Desta forma, ensaios de fase IV não são necessários para a aprovação do medicamento, mas são importantes para a otimização do seu uso (Medeiros, 2013).

Capítulo II – Medicamentos em Pediatria

Os medicamentos para uso humano, antes de serem introduzidos no mercado, são submetidos a ensaios clínicos para avaliar a sua eficácia, segurança e qualidade (INFARMED, 2009).

De acordo com o atual sistema de regulação de medicamentos, ao contrário do que acontece com a população pediátrica, qualquer adulto que utilize um medicamento tem garantia que o mesmo apresenta elevados padrões de segurança, qualidade e eficácia. De acordo com diversos autores (Rosa *et al.*, 2006; Rocchi e Tomasi, 2011; Paula *et al.*, 2011; Maia *et al.*, 2011), uma grande parte dos medicamentos utilizados em pediatria não foram testados em crianças durante a sua fase de desenvolvimento.

Segundo a FDA, cerca de 50-75% dos medicamentos utilizados em pediatria nos EUA não se encontram aprovados para administração neste grupo etário (Duarte e Fonseca, 2008). Na União Europeia, a situação é muito semelhante, entre 50-90% dos medicamentos habitualmente utilizados no tratamento de crianças não foram testados nem autorizados para uso pediátrico (Pinto e Barbosa, 2008). Considerando esta situação, a União Europeia, em 2006, publicou o Regulamento (CE) n.º1901/2006 que estabelece as regras relativas ao desenvolvimento de medicamentos específicos em pediatria. Este regulamento tem como objetivos facilitar o desenvolvimento e o acesso a medicamentos pediátricos, garantir que estes medicamentos pediátricos sejam alvo de uma investigação de elevada qualidade e melhorar a informação disponível sobre o uso dos medicamentos pediátricos nos diferentes grupos da população pediátrica (INFARMED, 2009).

1. População pediátrica

As crianças, segundo Rocchi *et al.* (2010), representam mais de 20% da população Europeia. Em termos de características gerais, a população pediátrica não é uma população homogénea, podendo ser dividida, com base na idade, em diferentes sub-populações. Como as crianças apresentam uma grande variabilidade individual durante o seu desenvolvimento (fisiológico, cognitivo e psicossocial), existem na literatura várias classificações para este grupo etário. Um esquema de classificação possível,

proposto pela *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) e aceite pela FDA, é apresentado na Figura 5 (Rocchi e Tomasi, 2011; Research, 2013a).

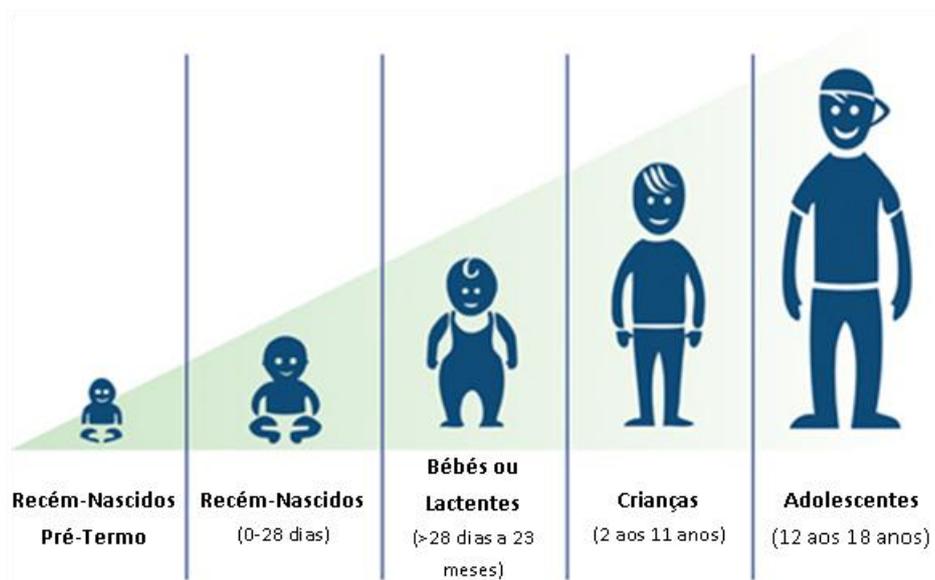


Figura 5. Classificação da população pediátrica, proposta pela ICH e aceite pela FDA (adaptado de NHLBI, 2012).

Tal como as crianças diferem dos adultos, os vários grupos da população pediátrica diferem uns dos outros (Tabela 1). A população pediátrica apresenta uma maturação orgânica especial e “incompleta” nos diferentes sistemas de órgãos, sendo considerada uma população dinâmica devido às alterações rápidas dos processos fisiológicos que determinam a interação com um medicamento (Duarte, 2007). Outro aspeto a considerar é a ocorrência de patologias específicas nas crianças e outras cujo desenvolvimento é consideravelmente diferentes do verificado no adulto. Estas diferenças, por si só, justificam que o desenvolvimento e a investigação de medicamentos diretamente relacionados com a idade sejam aspetos particularmente fulcrais.

Tabela 1 – Diferenças no desenvolvimento de cada grupo etário da população pediátrica (adaptado de Research, 2013a).

<u>Grupos etários</u>	<u>Diferenças no desenvolvimento</u>
Recém-nascidos pré-termo	Apresentam desafios especiais devido à sua fisiopatologia e respostas à terapêutica. Considerações importantes incluem o seu baixo peso ao nascer, imaturidade dos mecanismos de compensação renal e hepática, doenças neonatais exclusivas, complicações respiratórias e órgãos subdesenvolvidos. A quantidade de sangue que pode ser recolhida com segurança é mínima.
Recém-nascidos (0-28 dias)	Desenvolvimento rápido dos órgãos. Apresentam uma barreira hematoencefálica imatura. A absorção oral é imprevisível neste grupo.
Bébé ou Latentes (> 28 dias a 23 meses)	Continuam a apresentar desafios devido ao seu rápido desenvolvimento. Além disso, a adesão à terapêutica pode ser difícil nestes três primeiros grupos e são necessárias muitas vezes formulações especiais.
Crianças (2 aos 11 anos)	São doentes difíceis para os médicos – muitas crianças nesta faixa etária têm medo dos médicos e das agulhas. Do ponto de vista médico, este grupo exige um acompanhamento do seu desenvolvimento (ganho de peso, desenvolvimento cognitivo, crescimento).
Adolescentes (12 aos 18 anos)	Têm muito mais independência e podem não concordar com a realização do ensaio clínico. Este grupo necessita de ser monitorizado para efeitos adversos associados ao desenvolvimento reprodutivo e alterações hormonais que podem influenciar os resultados do ensaio.

Para prescrever um medicamento de forma eficaz e segura na população pediátrica importa considerar as características fisiológicas da criança, de acordo com o seu período de desenvolvimento, e os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos do fármaco (Domingos *et al.*, 2010). Desta forma, o desenvolvimento de medicamentos pediátricos apresenta uma série de particularidades quando comparado com o desenvolvimento de medicamentos para adultos. Essas particularidades podem estar relacionadas com as crianças ou com a realização dos ensaios clínicos nas crianças. Relativamente às crianças, como são um grupo etário bastante diversificado, as propriedades farmacocinéticas dos fármacos alteram-se rapidamente à medida que a criança se desenvolve. As respostas terapêuticas e as reações adversas aos

medicamentos podem variar substancialmente entre adultos e crianças, mas também entre crianças de diferentes idades (Santos, 2009). As particularidades na realização dos ensaios clínicos em pediatria serão abordadas no ponto 5 do presente capítulo.

2. Medicamentos “não aprovados” e “não padronizados” (“*off-label*”)

A maioria dos medicamentos utilizados em pediatria não inclui informação relativa à segurança e eficácia nesta população (Duarte, 2006). Nestas circunstâncias, os medicamentos são considerados “não aprovados” ou “não padronizados” (“*off-label*”) para estas faixas etárias.

Um medicamento é considerado “não aprovado” quando está contra-indicado ou não autorizado (sem AIM) em crianças, produzido ou manipulado em ambiente hospitalar, ou sem dosagem específica para pediatria (Duarte e Fonseca, 2008; Duarte, 2007).

Segundo Duarte e Fonseca (2008), um medicamento é considerado “não padronizado” (“*off-label*”) quando:

“Prescrito de forma diferente da preconizada na informação que acompanha o medicamento (RCM – Resumo das Características do Medicamento e FI – Folheto Informativo), em relação à faixa etária, dose e posologia, via de administração ou indicação terapêutica para uso em crianças.”

A utilização de medicamentos “não aprovados” e/ou “não padronizados” está associada a um risco maior de aparecimento de reações adversas, em relação aos medicamentos autorizados (Duarte, 2006). Segundo a mesma autora (2007), o problema da utilização de medicamentos “não padronizados” nas crianças é mais grave, em termos de risco de toxicidade medicamentosa, do que o da utilização dos medicamentos “não aprovados”.

A prescrição destes medicamentos nas diferentes sub-populações pediátricas baseia-se em extrapolações de doses e/ou em modificações das formulações para adultos (Duarte e Fonseca, 2008).

Geralmente, a dose de fármaco utilizado no tratamento de uma determinada patologia é estabelecida com base nos resultados obtidos em ensaios clínicos. Contudo, em pediatria, a complexidade associada ao recrutamento e à aleatorização dos doentes, o planeamento dos estudos nas diferentes sub-populações pediátricas e, sobretudo, as

questões de índole ética constituem importantes obstáculos para a realização de ensaios clínicos em crianças (Duarte, 2007; Pinto e Barbosa, 2008).

3. Adaptação e extrapolação de doses

Tal como referida anteriormente, quando não existem posologias pediátricas específicas, a dose de fármaco a administrar é calculada com base em equações matemáticas tendo em conta a idade, o peso e/ou a superfície corporal da criança e ainda a dose usada no adulto, como apresentado na Tabela 2 (Duarte, 2007; Pinto e Barbosa, 2008).

Tabela 2 – Regras e fórmulas para o cálculo das doses pediátricas (adaptado de Domingos *et al.*, 2010; Duarte, 2007).

<u>Nome da Regra ou Fórmula</u>	<u>Particularidade da Regra</u>	<u>Fórmula</u>
Clark	<i>Peso Corporal < 30 Kg</i>	$DP = \frac{P}{70} \times DA$
Superfície Corporal	$SC = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (Kg)}}{3600}}$	$DP = \frac{SCP}{SCA} \times DA$
Law	< 1 ano de idade	$DP = \frac{I}{150} \times DA$
Fried	< 2 anos de idade	$DP = \frac{I \times 12}{150} \times DA$
Young	1 a 12 anos de idade	$DP = \frac{I}{I + 12} \times DA$
Augsberger	> 1 ano de idade	$DP = \frac{4 \times I + 20}{100} \times DA$

Legenda: DA – Dose Adulta; DP – Dose Pediátrica; I – Idade (anos); P – Peso (Kg); SCA – Superfície Corporal Adulto (m²); SCP – Superfície Corporal Pediátrica (m²)

O estabelecimento das doses pediátricas com base nas fórmulas/regras apresentadas, apesar de frequente, deve constituir o último recurso devido às diferenças na

farmacocinética, na farmacodinâmica, na biodisponibilidade, na eficácia e nos efeitos adversos entre os adultos e as crianças (Santos, 2011). Adicionalmente, as diferenças de idade, maturação de órgãos e doença também contraindicam a utilização das fórmulas entre os sub-grupos da população pediátrica (Rosa *et al.*, 2006).

Para além da falta de medicamentos aprovados com indicação para uso nas diferentes sub-populações pediátricas, existem outros problemas relacionados com a farmacoterapia das formulações pediátricas, os quais estão indicados na Tabela 3 (Rosa *et al.*, 2006).

Tabela 3 – Problemas relacionados com a farmacoterapia para formulações pediátricas (adaptado de Rosa *et al.*, 2006).

<p>Falta de formulações adequadas</p>	<p>Muitas especialidades farmacêuticas só estão disponíveis em formas farmacêuticas sólidas, destinadas a adultos, e que não podem ser facilmente reformuláveis. O uso de comprimidos ou cápsulas para a preparação de formulações líquidas adequadas para a pediatria é um risco na ausência de informações sobre a estabilidade físico-química e microbiológica e a biodisponibilidade.</p>
<p>Excipientes não referidos e/ou indesejáveis nos medicamentos</p>	<p>Existem especialidades farmacêuticas que contêm na sua formulação excipientes não referidos ou indesejáveis em pediatria. Alguns desses excipientes, como por exemplo, o álcool benzílico, o fenol, o propilenoglicol, os sulfitos, são referidos como causadores de efeitos adversos em crianças.</p>
<p>Falta de medicamentos com concentrações adequadas</p>	<p>Grande parte dos medicamentos comercializados em formulações líquidas só existem em concentrações inadequadas para uma medição rigorosa de pequenos volumes, correspondentes à dose requerida para pediatria, obrigando a etapas de diluições suscetíveis de originar erros graves de medição. Por outro lado, relativamente às concentrações de medicamentos orais e injetáveis, importa considerar a osmolaridade para evitar efeitos adversos relacionados com a hiperosmolaridade a nível do trato gastrointestinal e no local de injeção (flebitis).</p>

A utilização incorreta de medicamentos em pediatria pode provocar riscos significativos, tais como falta de eficácia e/ou o aparecimento de efeitos adversos

inesperados (Duarte, 2006). A identificação e a notificação das reações adversas a medicamentos (RAM), i.e. a farmacovigilância, segundo Rosa *et al.* (2006), é particularmente importante na população pediátrica porque:

“A acção dos fármacos e a sua farmacocinética nas crianças é diferente da dos adultos; a natureza e curso das doenças e as RAM podem diferir entre adultos e crianças; as doenças crónicas requerem tratamento crónico e a susceptibilidade às RAM pode variar durante a vida da criança com a idade, crescimento e desenvolvimento; os dados de segurança na população pediátrica não podem ser extrapolados dos dados do adulto, porque certas RAM podem manifestar-se apenas nas crianças; as crianças podem não ser capazes de expressar claramente as RAM, por isso muitas reacções podem não ser detectadas.”

Muitas vezes, os pediatras vêem-se confrontados com o dilema de prescreverem medicamentos sem informação suficiente sobre a sua segurança, ou deixar os seus doentes sem uma terapêutica possivelmente eficaz e, por vezes, essencial (Paula *et al.*, 2011).

Os riscos associados à utilização de medicamentos “não aprovados” e/ou “não padronizados” em crianças vão continuar a existir, até que a indústria farmacêutica disponibilize medicamentos com características adequadas a esta faixa etária, permitindo uma administração mais segura e eficaz na população pediátrica (Duarte, 2006).

4. Formulações pediátricas

Como descrito anteriormente, de todos os medicamentos disponibilizados pela indústria farmacêutica é frequente a inexistência de formulações, quer com as dosagens adequadas quer apresentadas sob as formas farmacêuticas mais apropriadas, para administração em pediatria (Pinto e Barbosa, 2008).

A seleção das vias de administração mais adequadas para cada grupo pediátrico exige um trabalho pré-clínico que, na maior parte das vezes, é subestimado. Nesta seleção há alguns fatores a considerar, como a idade, a doença, a dosagem, o desenvolvimento físico, a duração do tratamento e a frequência de administração (Premier Research, 2013a).

Para auxiliar na seleção da forma farmacêutica mais adequada à idade, foi desenvolvida uma matriz que combina as diferentes faixas etárias, vias de administração e formas farmacêuticas. Esta matriz foi criada com base num questionário realizado a aproximadamente 40 pessoas de vários países europeus, principalmente médicos pediatras, farmacêuticos e pais (CHMP, 2006).

Nesta matriz o código usado foi o seguinte:

- Para as idades mais novas, o código indica principalmente a aplicabilidade da via de administração e da forma farmacêutica:
 - 1 – Não aplicável
 - 2 – Aplicável mas com problemas
 - 3 – Provavelmente aplicável, mas não é o de preferência
 - 4 – Boa aplicação
 - 5 – Melhor e preferida

- Para as idades mais avançadas, todas as formas farmacêuticas podem ser aplicáveis, mas com o aumento da idade, as preferências das crianças torna-se mais importante:
 - 1 – Não aceite
 - 2 – Aceite, mas com reserva
 - 3 – Aceitável
 - 4 – Mais aceitável
 - 5 – Forma farmacêutica de eleição

O resultado do questionário está representado no Anexo 3. Esta matriz não se destina ao desenvolvimento de uma forma farmacêutica específica para cada sub-população pediátrica, apenas reflete alguns aspetos gerais da aceitação das várias formas farmacêuticas (CHMP, 2006).

Tal como acontece para os adultos, a administração de medicamentos por via oral é a preferida em pediatria. Existe uma variedade de formas farmacêuticas de administração oral (*per os*), tais como: soluções, pós, grânulos, gomas, comprimidos mastigáveis, comprimidos efervescentes, mini-comprimidos, comprimidos e cápsulas (Santos, 2011).

Contudo, muitas crianças, principalmente com idade inferior a 6 anos, não conseguem engolir comprimidos inteiros ou cápsulas, sendo necessário a manipulação destas formas sólidas em suspensões ou pó (Vale, 2010). A Figura 6 apresenta um fluxograma com as opções disponíveis quando se pretende administrar oralmente um medicamento em crianças com dificuldade de deglutição de comprimidos e/ou cápsulas (Pinto e Barbosa, 2008).

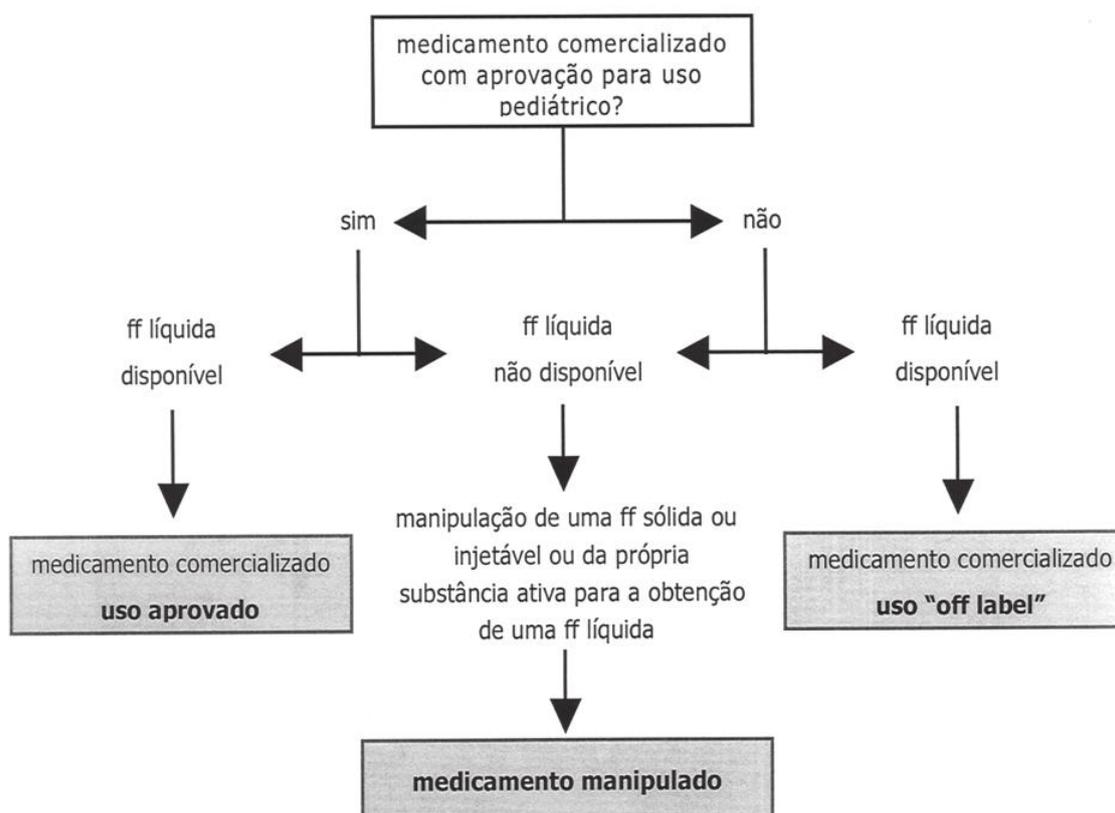


Figura 6. Opções disponíveis para a administração oral de medicamentos em crianças com dificuldade de deglutição de comprimidos e/ou cápsulas (adaptado de Pinto e Barbosa, 2008).

Legenda: ff – forma farmacêutica

As formas farmacêuticas líquidas, como soluções, suspensões e emulsões, são as mais utilizadas nos recém-nascidos, nos bebês e nas crianças, mas apresentam um grande desafio devido às características do paladar e da estabilidade (Premier Research, 2013a). Estas preparações devem apresentar um sabor atrativo, embora não exageradamente atrativo (pois pode acarretar riscos de automedicação e intoxicação), para a criança

aderir ao tratamento (Vale, 2010; Rocha *et al.*, 2011). Outro problema destas formulações relaciona-se com a maior quantidade de excipientes que normalmente requerem em relação às formas farmacêuticas sólidas. Muitos destes excipientes estão contraindicados em recém-nascidos e em bebés devido à imaturidade das suas funções renal e hepática (Premier Research, 2013a).

A administração dos medicamentos juntamente com alimentos ou bebidas pode melhorar a aceitação da terapêutica por parte da criança, mas a compatibilidade, a estabilidade e a biodisponibilidade devem ser aspetos investigados durante o seu desenvolvimento (Premier Research, 2013a).

Na população pediátrica, a frequência de administração também pode ser um problema, essencialmente em crianças em idade escolar (Premier Research, 2013a). Nestas situações, importa evitar a necessidade de administração do fármaco durante o horário escolar, optando-se, se possível, por formas farmacêuticas de libertação prolongada. Na adolescência, os jovens tornam-se responsáveis pela administração dos próprios medicamentos, preferindo formas farmacêuticas mais fáceis de transportar (Santos, 2011).

O facto de uma criança estar doente também pode influenciar a preferência de uma forma farmacêutica em detrimento de outra. Por exemplo, uma criança doente tem tendência a ser menos cooperativa, essencialmente se apresentar febre ou dor, sendo preferível a administração de formas farmacêuticas líquidas. Em caso de vómito, aconselha-se a optar pela administração rectal ou injetável (Santos, 2011).

Resumindo, na população pediátrica aconselha-se a optar sempre por uma forma farmacêutica que seja agradável para a criança, de administração fácil e que permita o ajuste, de um modo simples e rápido, das doses a administrar durante o tratamento.

5. Barreiras ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos

Compilando alguma informação já apresentada, é possível constatar que a falta de investigação nas diferentes sub-populações pediátricas surge da combinação de diversos fatores. A principal razão desta situação relaciona-se com questões económicas, porque

se trata de um mercado reduzido – como foi referido anteriormente, a população pediátrica representa apenas 20% da população europeia – e ainda, o facto de esta ser maioritariamente uma população saudável (Duarte, 2006). Adicionalmente, a necessidade de equipamentos e técnicas apropriados para pediatria, a falta de especialistas em farmacologia pediátrica, as dificuldades no desenho de estudo (i.e. pequeno número de doentes e a falta de controlos da mesma idade), o longo período de tempo que pode levar um ensaio pediátrico (prolongando, conseqüentemente, todo o processo de aprovação de um novo medicamento) e as dificuldades em realizar ensaios clínicos pediátricos devido a questões éticas também constituem obstáculos adicionais para a investigação clínica nesta área (Rosa *et al.*, 2006; Carvalho *et al.*, 2012). Desta forma, o desenvolvimento de medicamentos em pediatria torna-se ainda menos apetecível para a indústria farmacêutica, não investindo nos tratamentos específicos em pediatria, ou não adaptando medicamentos existentes às necessidades da população pediátrica (Duarte, 2006).

Contudo, existem alguns esforços que visam contrariar esta tendência e a investigação clínica pediátrica europeia tem sido alvo de iniciativas regulamentares específicas nos últimos tempos. Na Tabela 4 encontram-se resumidas, por ordem cronológica, algumas dessas iniciativas.

Tabela 4 – Cronologia de algumas iniciativas regulamentares europeias (EMEA, 2007; Duarte, 2007).

<u>Data</u>	<u>Iniciativa Regulamentar</u>
Março 1997	Publicação da norma orientadora relativa a ensaios clínicos em crianças: “CPMP/EWP/462/95 – <i>Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children</i> ”.
1998	A Comissão Europeia apoia a necessidade de uma discussão internacional sobre a condução de ensaios clínicos em crianças, no contexto da ICH, sendo esta a origem da <i>guideline</i> publicada posteriormente.

<p>Julho 2000</p>	<p>Aprovação da norma orientadora relativa a ensaios clínicos em crianças: “CPMP/ICH/2711/99 – ICH Topic E 11 – Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population”. Os objetivos desta norma são incentivar e facilitar, em tempo útil, o desenvolvimento de medicamentos pediátricos a nível internacional, fornecer um esboço de questões críticas no desenvolvimento de medicamentos pediátricos e abordagens para um ensaio clínico seguro, eficaz e ético.</p>
<p>Abril 2001</p>	<p>Aprovação da Diretiva (2001/20/CE) que estabelece as boas práticas clínicas nos ensaios clínicos. Esta Diretiva apresenta algumas preocupações específicas na realização de ensaios clínicos com crianças e estabelece critérios para a proteção das crianças nestes ensaios.</p>
<p>Julho 2002</p>	<p>Entrada em vigor da norma orientadora “CPMP/ICH/2711/99 – ICH Topic E 11 – Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population”.</p>
<p>Mai 2004</p>	<p>Entrada em vigor da Diretiva 2001/20/CE – Boas Práticas Clínicas.</p>
<p>Outubro 2006</p>	<p>A Comissão Europeia divulgou o documento “Ethical considerations for clinical trials performed in children – Recommendations of the Ad Hoc Group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use”. Este documento tem como objetivo principal fornecer recomendações sobre diversos aspetos éticos dos ensaios clínicos realizados em crianças, com a intenção de contribuir para a proteção das crianças como objeto de ensaios clínicos. Também faz uma abordagem harmonizada dos ensaios clínicos em todos os Estados-Membros da UE, considerando que a aprovação de ensaios clínicos, incluindo aprovação ética, é essencialmente uma competência nacional, facilitando assim a realização de ensaios clínicos na União Europeia.</p>
<p>Dezembro 2006</p>	<p>Entrada em vigor do Regulamento (CE) n.º1901/2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.º1768/92, a Diretiva 2001/20/CE, a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004. Este regulamento estabelece um quadro harmonizado de regras relativas ao desenvolvimento de medicamentos para uso humano, a fim de dar resposta às necessidades terapêuticas específicas da população pediátrica sem submeter essa população a ensaios clínicos, ou outros, que sejam desnecessários.</p>
<p>Janeiro 2007</p>	<p>Entrada em vigor do Regulamento Pediátrico, composto pelo Regulamento (CE) n.º1901/2006 e pelo Regulamento (CE) n.º1902/2006. Este regulamento tem como objetivos melhorar a saúde das crianças na Europa, facilitar o desenvolvimento e a disponibilidade de medicamentos para as crianças, garantir que os medicamentos usados em crianças são de alta qualidade, investigados de acordo com as questões éticas e autorizados de forma adequada.</p>

As medidas legislativas e regulamentares referidas visam incentivar a pesquisa de medicamentos pediátricos, proteger as crianças no decurso de um ensaio clínico e facilitar o acesso a medicamentos inovadores. Apesar destas iniciativas, o número de ensaios clínicos realizados é considerado ainda insuficiente para colmatar as necessidades reais de estudos sobre muito dos fármacos essenciais ao tratamento de patologias em crianças. A Figura 7 representa o número de ensaios clínicos pediátricos realizados em todo o mundo, baseado em dados de 2008 (Smit-Marshall, 2010).

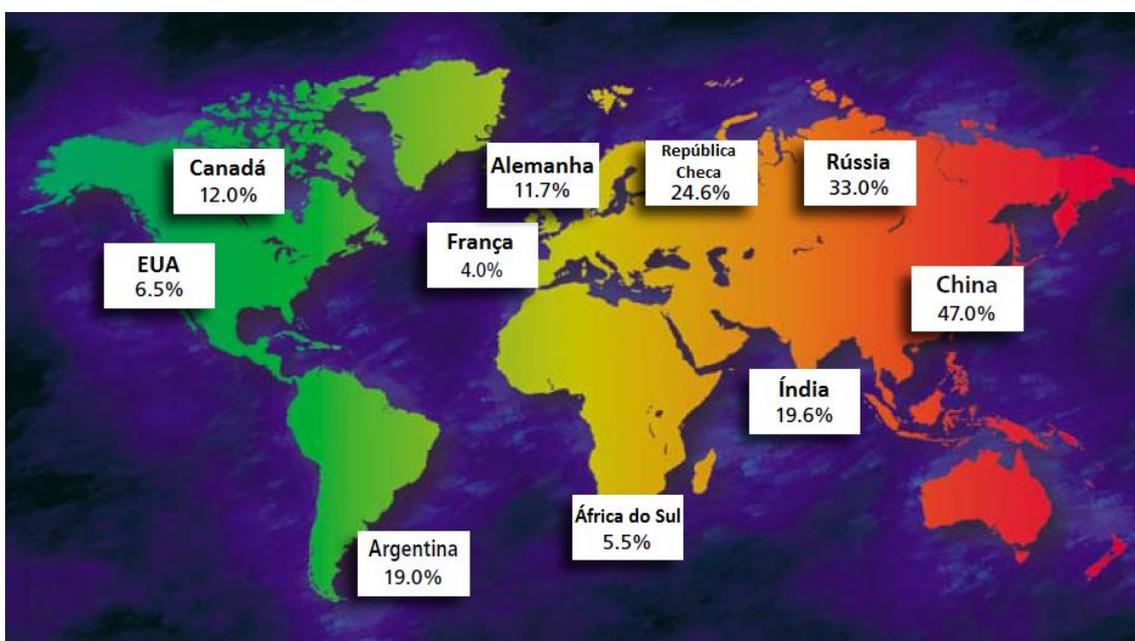


Figura 7. Representação global do número de ensaios clínicos pediátricos realizados em todo o mundo, baseado em dados de 2008 (Smit-Marshall, 2010).

Capítulo III – Ensaios Clínicos na População Pediátrica

1. Importância e necessidade dos ensaios clínicos nas crianças

A realização de ensaios clínicos em crianças é essencial para o progresso da saúde e o bem-estar infantil. A adaptação, ou mesmo transposição, dos resultados obtidos em ensaios clínicos com populações adultas para a população pediátrica não é considerada científica nem eticamente correta, pelas seguintes razões, algumas das quais já exploradas anteriormente (Vale, 2010):

- as crianças não podem ser consideradas pequenos adultos;
- a população pediátrica é muito heterógena, como referido anteriormente;
- a patologia infantil difere da dos adultos (existindo algumas doenças muito raras nas crianças, designadas por doenças orfãs⁵), e;
- a farmacocinética de muitos medicamentos varia com a idade da criança.

As terapêuticas dirigidas à população pediátrica devem satisfazer as necessidades reais desta população, tornando a investigação clínica em crianças essencial para alguns autores, uma vez que é importante reconhecer simultaneamente (Vale, 2010):

- as especificidades de dosagem eficaz, vias de administração, sabor e consistência adequadas em pediatria, e;
- as especificidades da farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos usados em pediatria.

Com o intuito de não submeter crianças a ensaios desnecessariamente, os ensaios clínicos devem ser realizados nas faixas etárias em que o medicamento será utilizado ou indicado, excluindo todos os outros grupos da população pediátrica (Premier Research, 2013a).

⁵ Doenças orfãs – doenças com uma prevalência de 1 doente em cada 1500 pessoas nos EUA, de 1 doente em cada 2500 pessoas no Japão, de 1 doente em cada 9100 pessoas na Austrália e de 5 doentes em cada 10000 pessoas na União Europeia. Sepodes, B. e Mota-Filipe, H. (2012). Doenças Raras e Medicamentos Órfãos. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 1(2), pp. 73-78.

2. Questões e fatores importantes a considerar no início de um ensaio clínico pediátrico

No início de um ensaio clínico pediátrico é necessário responder às três questões principais (WHO, 2011):

- O ensaio pediátrico é necessário?
- O ensaio está de acordo com os princípios éticos, principalmente, com aqueles que são diretamente aplicáveis nos ensaios pediátricos?
- O ensaio é cientificamente correto?

Segundo a *guideline* “E11-EMA – *Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population*”, para responder a estas questões fundamentais é essencial considerar os seguintes aspetos:

- prevalência da doença a ser tratada na população pediátrica;
- gravidade da doença a ser tratada;
- disponibilidade e adequação de outros tratamentos alternativos para a doença na população pediátrica, incluindo a eficácia e o perfil dos efeitos adversos (mesmo questões específicas de segurança pediátrica) desses tratamentos;
- se o medicamento é novo ou de uma classe de compostos com propriedades conhecidas;
- se há indicações pediátricas exclusivas para o medicamento;
- necessidade de desenvolver *endpoints* específicos para pediatria;
- sub-populações pediátricas que possam ser tratados com o medicamento;
- necessidade de desenvolver uma formulação pediátrica.

De todos estes aspetos, o mais importante é a presença de uma doença grave ou com risco de vida, para a qual o desenvolvimento de um medicamento representaria um avanço potencialmente importante na terapia (EMA, 2001).

3. Tipo de estudos

Durante o desenvolvimento de um medicamento são realizados diversos estudos, tais como farmacocinéticos, farmacodinâmicos, de eficácia e de segurança.

Considerando os medicamentos de ação sistêmica, os dados de eficácia obtidos num ensaio clínico realizado em adultos podem ser extrapolados, em determinadas situações, para os doentes pediátricos, bem como entre doentes pediátricos de faixas etárias diferentes. Esta extrapolação de dados depende da semelhança dos seguintes fatores (EMEA, 2006):

- da etiologia e da evolução da doença;
- da indicação terapêutica, e;
- do mecanismo de ação do medicamento.

Se os fatores referidos forem semelhantes entre adultos e crianças, a extrapolação dos dados relativos à eficácia para as crianças pode ser efetuada (Duarte, 2007). Nestes casos, é necessário realizar estudos farmacocinéticos em todas as faixas etárias pediátricas que possam receber o tratamento para determinar as doses terapêuticas que produzem níveis sanguíneos semelhantes aos observados nos adultos. Adicionalmente, importa realizar estudos de segurança para avaliar os efeitos adversos relacionados com a dose (Figura 8) (EMEA, 2001). O mesmo critério é utilizado para a extrapolação de dados de eficácia entre diferentes grupos da população pediátrica.

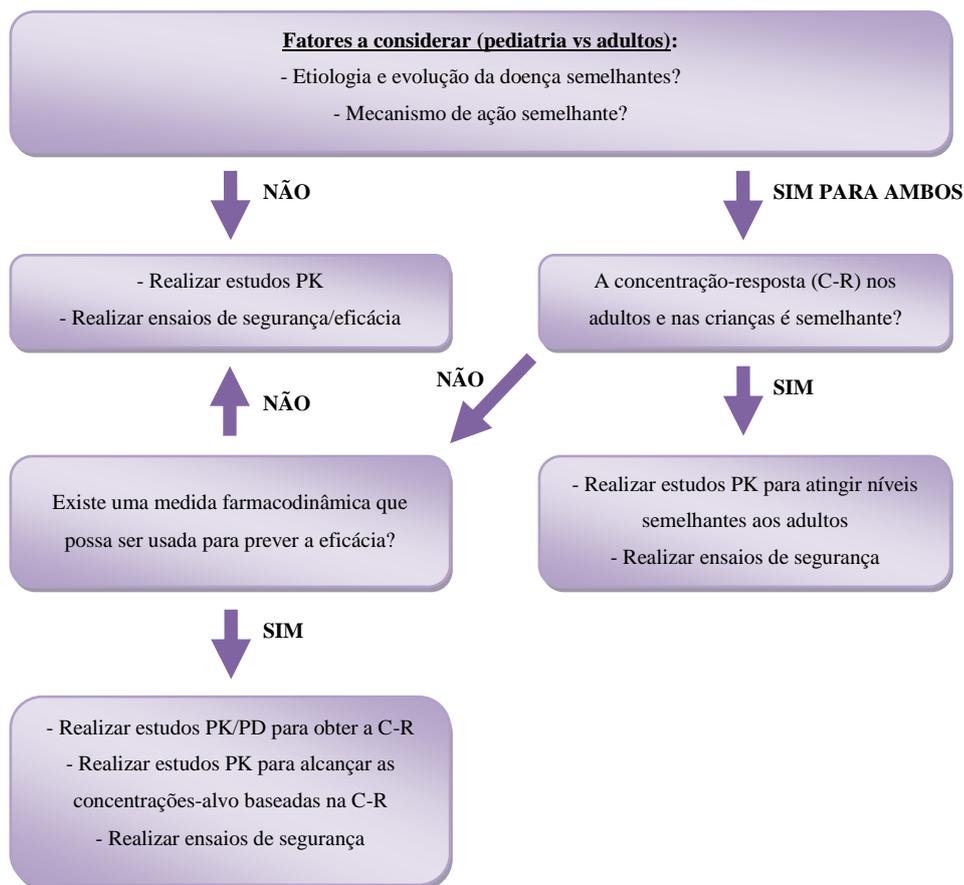


Figura 8. Esquema de decisão dos estudos pediátricos (adaptado de Premier Research, 2013b)

Legenda: C-R – Concentração-Resposta; PD – Farmacodinâmicos; PK – Farmacocinéticos

Quando existem semelhanças na evolução da doença e no mecanismo de ação do medicamento entre doentes adultos e pediátricos, mas estes últimos apresentam uma relação concentração-resposta diferentes, os estudos farmacocinéticos tornam-se insuficientes. Nestas circunstâncias, o efeito farmacológico (i.e. dose e concentração necessária) deve ser estudado recorrendo à avaliação dos efeitos farmacodinâmicos relacionados com a eficácia clínica (EMEA, 2001). Desta forma, uma correlação PK/PD associada com estudos de segurança podem evitar a necessidade de ensaios de eficácia clínica em pediatria (Figura 8).

Quando não se verifica uma correlação farmacocinética entre adultos e crianças (e.g. medicamentos de utilização tópica), não é possível fazer a extrapolação de dados, sendo necessário desenvolver um ensaio clínico (Duarte, 2007).

4. Desenho do ensaio clínico

i. Participantes do ensaio clínico

Como referido anteriormente, os ensaios clínicos devem ser realizados nas subpopulações pediátricas em que o medicamento será utilizado, para garantir que as crianças não são submetidas a ensaios desnecessariamente.

O protocolo do ensaio clínico deve descrever o grupo etário, o sexo, o estado nutricional, o aleitamento materno (se for o caso), as características demográficas, o peso dos participantes em estudo e eventuais patologias (WHO, 2011).

O número de participantes em estudo depende da doença a ser investigada, do objetivo e dos *endpoints* do estudo (EMEA, 1998).

ii. Grupo controlo

Um ensaio clínico deve apresentar um grupo controlo adequado (EMEA, 1998), sendo constituído por participantes da mesma faixa etária do grupo experimental. Esta exigência representa um dos principais obstáculos à realização dos ensaios clínicos em pediatria (Carvalho *et al.*, 2012). Ao grupo controlo é administrado um placebo ou um tratamento *standard*.

iii. Métodos para minimizar as fontes de viés

O protocolo do ensaio clínico deve especificar quais os métodos adotados para reduzir as fontes de viés: aleatorização (i.e. randomização) e/ou *blinding* (i.e. ocultação). A aleatorização assegura a comparabilidade dos grupos e minimiza a possibilidade de viés de seleção. O *blinding* minimiza o risco de resultados tendenciosos (EMEA, 1998).

iv. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão definem as características dos participantes pediátricos que podem participar no ensaio clínico. O objetivo é ter um grupo razoavelmente homogéneo no que diz respeito às faixas etárias, ao estado nutricional e à patologia. Os ensaios clínicos que apresentem critérios de inclusão muito rigorosos, normalmente, apresentam um tempo de recrutamento muito longo, tornando muitas vezes o ensaio inviável. Por outro lado, caso os critérios de inclusão não sejam suficientemente rigorosos, os grupos serão mais heterogéneos (i.e. com maior variabilidade), podendo comprometer a interpretação dos resultados do ensaio (WHO, 2011).

Os critérios de exclusão definem as características, ou os assuntos, dos participantes pediátricos que não podem participar no ensaio clínico, quer seja por não serem suscetíveis de concluir o ensaio clínico quer seja por apresentarem resultados difíceis de interpretar. Os ensaios clínicos pediátricos podem apresentar como critérios de exclusão a participação em ensaios múltiplos, crianças com tempo de vida curto e, a menos que o medicamento seja adequado para estas condições, crianças com cancro e imunossupressão (WHO, 2011).

v. Duração do ensaio clínico

A duração de um ensaio clínico pediátrico depende do tratamento em estudo, do tipo de doença e dos dados de segurança e eficácia de tratamentos alternativos. Desta forma, o ensaio clínico deve ser o suficientemente longo para demonstrar um efeito clinicamente relevante e deve coincidir com a duração do tratamento recomendado em crianças. Se o ensaio clínico incluir várias fases, a sua duração deve ser especificada por fase (EMEA, 2001).

vi. Suspensão/Interrupção do ensaio clínico

As regras para interrupção e/ou suspensão de um ensaio clínico pediátrico são importantes com o intuito de salvaguardar as crianças envolvidas no ensaio clínico.

Estas regras podem ser aplicadas apenas a um participante do ensaio clínico, a uma parte do ensaio clínico, ou em todo o ensaio clínico (WHO, 2011):

- Regra aplicada apenas a um participante do ensaio clínico – por exemplo, se num ensaio clínico em que se avalia a eficácia do antibiótico numa infecção bacteriana, a febre da criança não desaparecer num período de 24 horas, suspende-se o ensaio clínico nessa criança. A criança passa a ser tratada com a administração de outro antibiótico com eficácia comprovada.
- Regra aplicada a uma parte do ensaio clínico – por exemplo, num ensaio clínico em que se comparam três doses, e uma dessas doses apresenta efeitos adversos inaceitáveis⁶, suspende-se uma parte do ensaio clínico continuando com a comparação das outras duas doses.
- Regra aplicada a todo o ensaio clínico – por exemplo, quando se conclui que um ensaio clínico não apresenta segurança para os participantes, suspende-se e/ou interrompe-se todo o ensaio clínico.

vii. Tratamento de Resgate

Um tratamento de resgate deve ser incluído no protocolo de um ensaio clínico para evitar que a criança seja mantida numa situação de terapia ineficaz por muito tempo. Por exemplo, num ensaio clínico de tratamento da dor aguda, o protocolo deve permitir um tratamento de resgate, tal como o uso adicional de analgésicos, para produzir o alívio da dor, caso o medicamento em avaliação falhe o objetivo (WHO, 2011).

5. Questões éticas

O processo de revisão do protocolo de um ensaio clínico inclui três considerações diferentes: ciência, ética e qualidade dos dados. Qualquer estudo clínico com má

⁶ Efeitos adversos inaceitáveis – efeito adverso “major”; efeito adverso angustiante. Exemplos: coma, perda de movimentos, dificuldades respiratórias, aumento da dor, distúrbios visuais, entre outros. Carnes, D., Mullinger, B. e Underwood, M. (2010). Defining adverse events in manual therapies: A modified Delphi consensus study. *Manual Therapy*, 15(1), pp. 2-6.

ciência, má ética ou má qualidade dos dados expõe os participantes a riscos desnecessários e, provavelmente, será rejeitado pelas autoridades regulamentares (Karlberg e Speers, 2010).

Em 1964, a *World Medical Association* (WMA – Associação Médica Mundial) elaborou a Declaração de Helsínquia como um enunciado de princípios éticos com a finalidade de proteger os direitos humanos na investigação clínica. A Declaração de Helsínquia foi revista sete vezes (conduzindo quase sempre a alterações mínimas), sendo a última revisão realizada em 2013. Este documento tornou-se numa orientação de referência internacional na realização de ensaios clínicos (Medeiros, 2013; WMA, 2013).

A ética na investigação em seres humanos refere-se à relação entre o reconhecimento de potenciais benefícios e a necessidade de proteger os participantes dos riscos relacionados com a investigação clínica (i.e. relação risco-benefício). Esta relação garante que os participantes não sejam expostos a riscos desnecessários (Karlberg e Speers, 2010).

A revisão ética de um ensaio clínico é realizada pela CEIC e CES, na União Europeia, e pela IRB (*Institutional Review Board*) e IEC (*Independent Ethics Committee*), nos EUA. Estas entidades devem atribuir uma classificação da relação risco-benefício a cada protocolo de um ensaio clínico (EMEA, 2001; Vale e Oliveira, 2009).

Sendo a população pediátrica um grupo bastante vulnerável, é necessário adotar medidas para proteger os direitos das crianças nos ensaios de investigação clínica e protegê-las de riscos indevidos (EMEA, 2001).

A participação das crianças num ensaio clínico deve ocorrer com consentimento informado do próprio participante e/ou dos pais/tutores.

i. Consentimento informado

Segundo a *guideline* “E6-EMA – *Guideline for Good Clinical Practice*”, o consentimento informado é um processo pelo qual um indivíduo confirma a sua disposição, voluntária, para participar num ensaio clínico, após ter sido devidamente

informado sobre todos os aspetos do ensaio clínico (i.e. objetivos, riscos, benefícios, duração, entre outros) que são relevantes na tomada de decisão. O consentimento informado deve ser documentado de forma escrita, assinado e datado (EMEA, 2002).

Esta definição de consentimento informado aplica-se a ensaios clínicos realizados em adultos que são capazes de dar o seu consentimento pessoalmente. Contudo, existem ensaios clínicos em que é necessário adaptar esta definição, como os ensaios que envolvem pessoas mentalmente incapacitadas e ensaios realizados em crianças. Nestas situações, o processo de consentimento é mais complexo, envolvendo tanto os pais como as crianças (Gross, 2010).

A lei considera menor “...toda a criança ou jovem com idade inferior a 18 anos” e, portanto, as crianças com menos de 18 anos não têm autoridade ou competência legal para prestar consentimento informado, sendo essa função assumida pelos pais ou tutores. Do ponto de vista exclusivamente ético e na maioria dos casos é suficiente o consentimento de um dos pais, desde que seja claro que o sentido da decisão seja efetuado no melhor interesse da criança (Vale e Oliveira, 2009). Do ponto de vista jurídico, e segundo Vale e Oliveira (2009), o consentimento informado rege-se pelas seguintes normas jurídicas:

“Durante o casamento dos pais

1. Os dois pais exercem o poder paternal e, portanto, ambos têm de consentir na participação do menor.
2. Se não estiverem de acordo, qualquer deles pode pedir ao tribunal que decida qual das opiniões prevalece, devendo ser ouvido o menor que tenha mais de 14 anos.

Em caso de separação dos pais – quer por divórcio quer por separação de facto, não formalizada – deve haver Regulação judicial do Exercício do Poder Paternal.

1. Se a decisão atribuir o exercício do poder paternal aos dois pais, ambos têm de consentir na participação do menor, como se fossem casados. O desacordo resolve-se da mesma maneira.
2. Normalmente, um dos pais fica com a guarda e com o exercício do Poder Paternal e, portanto, só este é que decide a participação do menor no ensaio.

Se os pais não forem casados:

1. Se viverem em união de facto e declararem no Registo Civil que querem exercer em comum o poder paternal, o regime é igual ao dos pais casados.

2. Se não cumprirem aqueles requisitos, a lei presume que a mãe tem a guarda do filho e, portanto, é ela que decide. Se o outro progenitor quiser mostrar que tem a guarda e é ele que deve decidir, tem de provar isto em tribunal.”

Num consentimento informado, a divulgação da informação deve ser redigida numa linguagem clara, honesta e direta (Gross, 2010). Smit-Marshall (2010) concluiu que os pais entendem melhor quais os objetivos do estudo, os riscos, os benefícios e a voluntariedade do que qual o protocolo, o tratamento alternativo e a duração da participação (Figura 9).

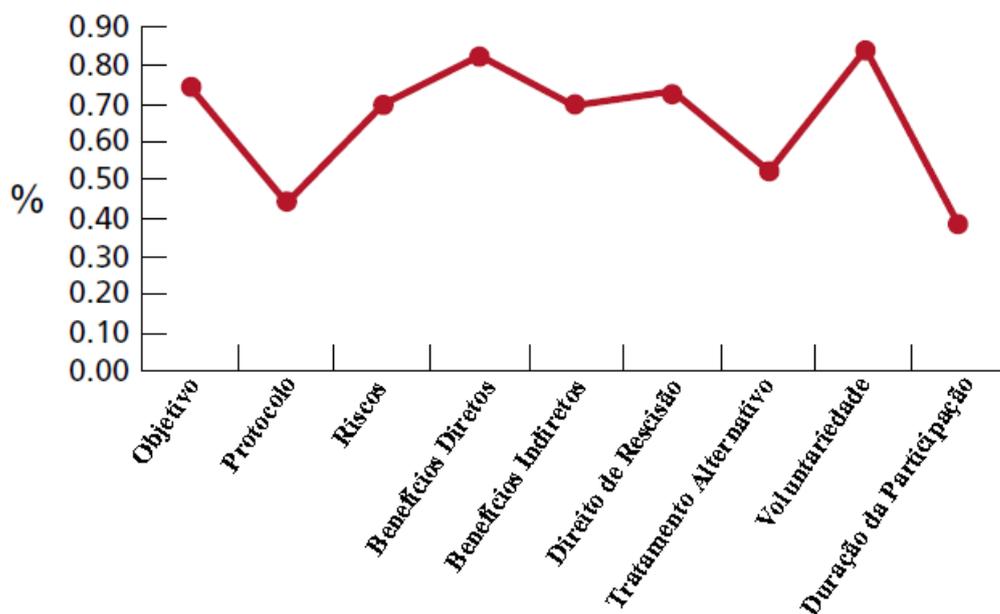


Figura 9. Aspetos do consentimento informado e nível de compreensão dos pais (adaptado de Smit-Marshall, 2010).

No caso de recém-nascidos e de latentes, o consentimento informado parental será o suficiente. Para crianças em idade pré-escolar e escolar deve ser-lhes explicado o propósito e o significado do ensaio clínico, atendendo às capacidades que as crianças apresentam. Os pré-adolescentes e os adolescentes devem ser tratados praticamente como adultos. A informação deve ser divulgada de forma clara, utilizando linguagem acessível a este grupo etário através de exemplos facilmente perceptíveis (Roth-Cline *et*

al., 2011). A Tabela 5 resume as diferenças no processo de consentimento entre os grupos da população pediátrica.

Tabela 5. Diferenças no processo de consentimento entre os grupos da população pediátrica (adaptado de Gross, 2010).

<u>Grupo Etário</u>	<u>Conteúdo do Consentimento</u>	<u>Manifestação da vontade da criança em participar</u>
Recém-nascidos pré-termo Recém-nascidos Bébés ou Latentes	Consentimento informado parental suficiente	Avaliar sinais de sofrimento indevido
2 – 5 anos	Consentimento informado parental suficiente, mas divulgar os procedimentos do ensaio clínico à criança, se possível através de fotos e/ou vídeos	Avaliar sinais de sofrimento indevido e falta de vontade da criança em participar no ensaio clínico
6 – 8 anos	Informar a criança sobre os procedimentos através de fotos, banda-desenhada, vídeos	Avaliar sinais de sofrimento indevido e perguntar à criança qual a sua vontade em participar no ensaio clínico
9 – 11 anos	<ul style="list-style-type: none"> - Informações básicas ilustradas em fotos - Forma de consentimento simples e curto - Linguagem apropriada à idade - Considerar um acordo escrito para a criança assinar 	Perguntar à criança qual a sua vontade em participar no ensaio clínico. As crianças mais velhas devem assinar um acordo quando concordam com os procedimentos do ensaio clínico. A idade mínima para assinar um consentimento informado depende dos requisitos da Comissão Europeia.
12 – 17 anos	<ul style="list-style-type: none"> - Podem simular/imitar o consentimento informado dos pais - Linguagem adequada à idade (para adolescentes mais jovens) - Acordo escrito para o adolescente assinar 	Obter um acordo oral e escrito (assinatura em forma de parecer favorável) do adolescente para participar no ensaio clínico

Quando há diferenças de opinião entre a criança e os pais, o procedimento a seguir é dialogar com ambas as partes envolvidas separadamente e tentar considerar o melhor interesse da criança, independentemente da opinião parental. Se o conflito não for ultrapassado, é importante analisar criteriosamente e objetivamente o benefício direto para a criança e ponderar os motivos de quem se opõe à inclusão da criança no ensaio clínico. No caso de não existir benefício direto para a criança, esta não deve ser incluída no ensaio clínico (Vale e Oliveira, 2009).

Em todas as circunstâncias, os pais ou tutores devem estar cientes dos direitos de recusar a participação da criança num ensaio clínico e têm direito de rescindir livremente o seu consentimento informado, sem necessidade de apresentar razões. Os pais devem assegurar que, ao retirar a criança do ensaio clínico, não a prejudica nem afeta o tratamento (Roth-Cline *et al.*, 2011).

ii. Uso de placebo

O uso de placebo nos grupos controlo de ensaios clínicos pediátricos é um tema bastante controverso. Os pais/tutores expressam um maior interesse em ensaios clínicos controlados com um tratamento *standard* (ativo) do que com um tratamento placebo (Premier Research, 2013b).

Esta controvérsia gera-se, essencialmente, quando se pretende comprovar um novo fármaco com placebo, quando já existe um tratamento eficaz. Desta forma, o placebo é eticamente aceitável quando não existe nenhum tratamento *standard* com eficácia e efetividade comprovadas. Não é considerado ético a utilização de placebo, por exemplo, em crianças com asma, visto que existem tratamentos seguros e eficazes nesta doença (Vale e Oliveira, 2009).

Capítulo IV – Iniciativas Regulamentares

1. Iniciativas Regulamentares nos Estados Unidos

Tal como referido anteriormente, a maioria dos medicamentos utilizados em pediatria não incluem informação relativa à segurança e eficácia nesta população, sendo administrados às crianças em regime “*off-label*”. Para ultrapassar esta situação problemática, a FDA criou uma série de iniciativas regulamentares no sentido de garantir que os medicamentos comercializados são avaliados, em termos de segurança e eficácia, para utilização em crianças (Tabor, 2009).

A primeira iniciativa data de 1994 com a edição da *Pediatric Labeling Rule*, permitindo a rotulagem dos medicamentos com base na extrapolação para crianças dos dados relativos à eficácia dos medicamentos obtidos em ensaios clínicos com adultos (Figura 10). Estes dados de eficácia são normalmente complementados com outros estudos (e.g. farmacocinéticos, farmacodinâmicos e de segurança) em crianças. Esta regra aplica-se quando os adultos e as crianças apresentam semelhanças na progressão da doença e na resposta ao tratamento (Zisowsky *et al.*, 2010).

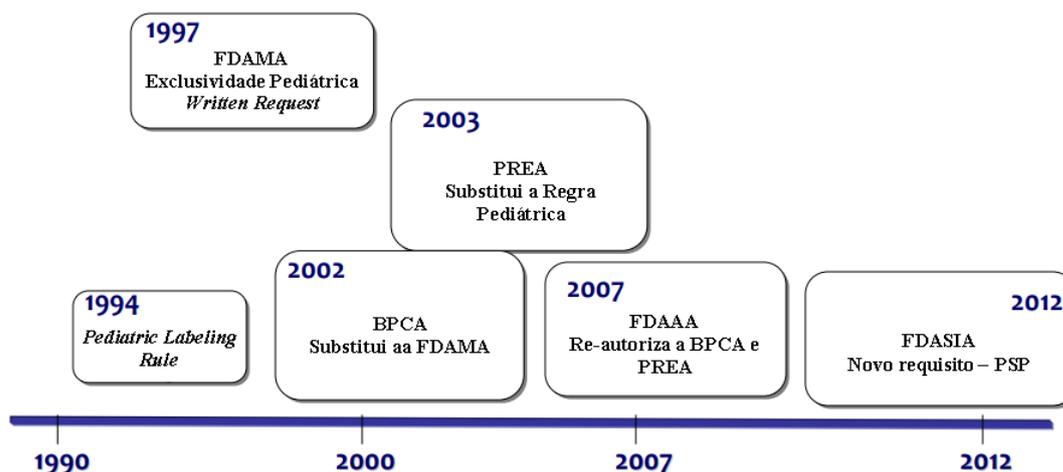


Figura 10. Cronologia das iniciativas regulamentares nos Estados Unidos da América (adaptado de Tassinari, 2012).

Legenda: BPCA – *Best Pharmaceuticals for Children Act*; FDAAA – *Food and Drug Administration Amendments Act*; FDAMA – *Food and Drug Administration Modernization Act*; FDASIA – *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act*; PREA – *Pediatric Research Equity Act*; PSP – *Pediatric Study Plans*

Em 1997, a *Food and Drug Administration Modernization Act* (FDAMA) incentivou a indústria farmacêutica a realizar ensaios clínicos em crianças de medicamentos que são utilizados por estas, oferecendo uma extensão da patente por mais seis meses (no caso da patente estar ainda ativa) ou seis meses de exclusividade no mercado (exclusividade pediátrica) (Figura 10) (Tabor, 2009). A exclusividade pediátrica, segundo Duarte (2007), não se aplica apenas ao medicamento que foi estudado em crianças por uma determinada indústria farmacêutica, mas também a todas as formas farmacêuticas (com a mesma substância ativa e com proteção de patente) desenvolvidas por essa mesma indústria. Para obter a extensão da patente, a indústria farmacêutica deve realizar os estudos de acordo com os critérios e as condições detalhadas no designado *Written Request* (Pedido Escrito) da FDA (Duarte, 2007).

No entanto, até 1998, os ensaios clínicos em crianças eram ainda realizados voluntariamente e os incentivos de exclusividade oferecidos pela FDAMA não aumentou o número de ensaios clínicos pediátricos, pelo menos, tanto quanto a FDA pretendia (Tabor, 2009). Em 1998, a FDA emitiu a Regra Pediátrica (*Pediatric Rule*) proposta em 1997 (Figura 10). Esta legislação obriga as indústrias farmacêuticas responsáveis pelo desenvolvimento de medicamentos prováveis de ser utilizados em crianças, a estudar a segurança e a eficácia na população pediátrica relevante. De acordo com a Regra Pediátrica, a FDA pode solicitar a realização de uma avaliação pediátrica nas áreas que considera relevantes e necessárias (e.g. indicação terapêutica, dosagem, forma de administração), em todas as faixas etárias da população pediátrica. Caso seja necessário, a indústria farmacêutica pode ser obrigada a desenvolver uma forma farmacêutica adaptada à população pediátrica alvo (Duarte e Fonseca, 2008). Esta regra foi suspensa em 2002 por ordem do Tribunal, que excede a autoridade legal da FDA (Tabor, 2009).

A legislação *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA), aprovada em 2002, implementou uma série de medidas para melhorar os dados relativos ao uso de medicamentos e vacinas em crianças (Figura 10). A BPCA substituiu a FDAMA, renovando os incentivos de exclusividade pediátrica e criou financiamentos públicos destinados a ensaios clínicos de medicamentos não protegidos por patente, bem como para outros ainda com a patente ativa, em que não existia interesse do titular em conduzir os ensaios clínicos em crianças (Zisowsky *et al.*, 2010).

Em 2003, foi aprovada a *Pediatric Research Equity Act* (PREA), com o objetivo de codificar a Regra Pediátrica de 1998, sendo o seu conteúdo idêntico (Figura 10). As principais alterações introduzidas foram (Duarte, 2007):

- Requerer ensaios clínicos em todas as faixas etárias da população pediátrica relevantes para o medicamento (sendo, ou não, de origem biológica);
- Os ensaios clínicos pediátricos são obrigatórios (enquanto na BPCA eram voluntários), e;
- Criar um *Pediatric Advisory Committee* (Comité de Aconselhamento Pediátrico), constituído por peritos na área de pediatria.

A *Food and Drug Administration Amendments Act* (FDAAA), em 2007, re-autorizou e atualizou a BPCA e a PREA (Figura 10). A FDAAA destacou a necessidade de transparência na avaliação dos medicamentos pediátricos sendo necessário o seguinte (Tabor, 2009):

- Todos os resultados dos ensaios clínicos devem estar descritos na RCM do medicamento, mesmo que os resultados sejam negativos ou inconclusivos, e;
- O número de ensaios clínicos pediátricos, tipos de estudos, número de doentes estudados, alterações da RCM resultantes dos estudos devem ser publicados no site da FDA.

Para além disto, a FDAAA introduziu o *Pediatric Review Committee* (PeRC – Comité de Revisão em Pediatria). O PeRC inclui membros da FDA, com experiência em pediatria, farmacologia clínica, estatística, química, questões legais e éticas pediátricas e competências em relação ao medicamento em análise. Este comité analisa todos os *Written Requests* (Pedidos Escrito) para garantir a qualidade e consistência do ensaio clínico (Zisowsky *et al.*, 2010).

Em 2012, foi aprovada a *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act* (FDASIA) (Figura 10). A FDASIA apresenta um novo requisito, *Pediatric Study Plans* (PSP), que consiste na apresentação, pelos promotores, de planos no final dos ensaios clínicos de fase II. Estes planos devem incluir um esboço do ensaio clínico pediátrico com a informação dos objetivos do estudo, dos grupos (experimental e controlo), da

idade dos participantes, dos *endpoints* relevantes e abordagem estatística, e qualquer pedido de diferimento, isenção parcial ou renúncia do ensaio clínico (Tassinari, 2012).

2. Iniciativas Regulamentares na União Europeia

As iniciativas regulamentares nos EUA serviram de exemplo para a União Europeia. Desta forma, a EMEA percebeu a necessidade de regulamentos para as indústrias farmacêuticas realizarem ensaios clínicos em crianças.

Em 1997, a Comissão Europeia organizou uma reunião na EMEA com especialistas, para discutir as necessidades de melhorar a informação e o conhecimento, a nível europeu, sobre os medicamentos para crianças. Os participantes presentes na reunião concluíram que havia necessidade de reforçar a legislação, criando incentivos à realização de ensaios clínicos pediátricos a nível europeu (Zisowsky *et al.*, 2010).

Em 1998, a Comissão Europeia apoiou a necessidade de uma discussão internacional sobre a condução de ensaios clínicos em crianças, no âmbito da ICH, sendo esta a origem da *guideline* “CPMP/ICH/2711/99 – ICH Topic E 11 – Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population”, aprovada em 2000 e entrada a vigor em 2002 (EMEA, 2007).

Em 14 de Dezembro de 2000, o Conselho Europeu de Ministros da Saúde solicitou à Comissão Europeia a elaboração de propostas para resolver o problema do uso de medicamentos não autorizados para a população pediátrica. Um dos primeiros passos da Comissão Europeia para abordar esta problemática dos medicamentos pediátricos foi a elaboração do documento “*Better medicines for children — proposed regulatory actions on paediatric medicinal products*” publicado em Fevereiro de 2002 (Duarte, 2007).

Posteriormente, surgiu o Regulamento Pediátrico que entrou em vigor em Janeiro de 2006 e é composto pelo Regulamento (CE) n.º1901/2006 e pelo Regulamento (CE) n.º1902/2006. Os objetivos do Regulamento Pediátrico são: melhorar a saúde das crianças na Europa; facilitar o desenvolvimento e a disponibilidade de medicamentos para as crianças; garantir que os medicamentos usados em crianças são de alta

qualidade, investigados de acordo com as questões éticas e autorizados de forma adequada (EMA, 2007).

Para atingir estes objetivos o Regulamento Pediátrico baseia-se nos seguintes pilares (Zisowsky *et al.*, 2010):

- *Pediatric Committee* (PDCO)

O PDCO, equivale ao PeRC dos EUA, é constituído por: cinco membros do CHMP; um membro de cada Estado-Membro que não esteja representado através de membros do CHMP; seis membros nomeados pela Comissão Europeia, que representa os profissionais de saúde e as organizações dos doentes. A principal responsabilidade do PDCO é avaliar o conteúdo de um “Plano de Investigação Pediátrica” (PIP) e aprová-lo de acordo com o Regulamento Pediátrico.

- “Plano de Investigação Pediátrica” (PIP)

O PIP é um plano de investigação e desenvolvimento que visa garantir resultados que permitam (ou não) determinar as condições de autorização (AIM), para a população pediátrica, de um determinado medicamento. O PIP, como referido, é avaliado pelo PDCO e é sempre necessário para um novo medicamento, uma nova indicação, uma nova fórmula farmacêutica e uma nova via de administração. Este plano deve ainda especificar o tempo e as medidas propostas para avaliar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento em todas as faixas etárias da população pediátrica (Vale, 2010).

Com as várias medidas regulamentares pretende-se que as crianças tenham um acesso mais facilitado às inovações terapêuticas, que sejam tratadas com medicamentos eficazes, na dose adequada e isentos de riscos (Duarte, 2007).

Conclusão

A investigação clínica em crianças é uma questão bastante complexa que envolve as autoridades regulamentares, a ética, a ciência, a política e também a opinião pública. Não há dúvidas da necessidade de se realizar ensaios clínicos em crianças com o intuito de garantir que os medicamentos que se usam nesta população vulnerável são eficazes e seguros para ela.

Os medicamentos administrados às crianças devem apresentar uma Autorização de Introdução ao Mercado (AIM) específica para a população pediátrica. Este facto implica o cumprimento dos critérios de qualidade, segurança e eficácia, tal como é obrigatório para os medicamentos aprovados para os adultos.

A indústria farmacêutica é por vezes relutante em investir em medicamentos específicos para crianças, porque o seu mercado é relativamente pequeno, não compensando em termos económicos. Os incentivos para desenvolver novos medicamentos e estudar os já existentes nas crianças são realmente importantes.

As iniciativas regulamentares aprovadas, quer na União Europeia quer nos Estados Unidos da América, têm como objetivos incentivar e criar condições necessárias ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos.

A saúde e o bem-estar das crianças devem ser uma preocupação fundamental em todas as sociedades, pois elas são o seu futuro.

“Não existe revelação mais nítida da alma de uma sociedade do que a forma como esta trata as suas crianças”

Nelson Mandela

Bibliografia

- Carnes, D., Mullinger, B. e Underwood, M. (2010). Defining adverse events in manual therapies: A modified Delphi consensus study. *Manual Therapy*, 15(1), pp. 2-6.
- Carvalho, A. P., Silva, V. e Grande, A. (2013). Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Revista Diagnóstico & Tratamento*, 18(1), pp. 38-44.
- Carvalho, C. G., *et al.* (2012). Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *Jornal de Pediatria*, 88(6), pp. 465-470.
- CHMP. (2006). *Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population*. EMEA.
- DEFI e GCI. (2010). Ensaios Clínicos. *In: DEFI e GCI. (Eds.). Guia de Boas Práticas em Investigação Clínica do Centro Hospitalar do Porto (CHP)*. 1 ed. Porto, Centro Hospitalar do Porto, pp. 67-76.
- Domingos, J. L., *et al.* (2010). Medicamentos em Crianças. *In: MS, SCTIE e DAF. (Eds.). Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010*. 2 ed. [Em linha]. Brasília, Ministério da Saúde, pp. 30-40. Disponível em <<http://hdl.handle.net/10482/12972>>. [Consultado em 21/01/2014].
- Duarte, D. (2006). Medicamentos para Crianças: A Realidade Actual na União Europeia. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*, 3(1), pp. 9-18.
- Duarte, D. (2007). *Desenvolvimento Não Clínico de Fármacos para Utilização Pediátrica: Relevância de Estudos Pré-Clínicos em Animais Jovens como Modelos de Desenvolvimento Humano*. Mestrado, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.
- Duarte, D. e Fonseca, H. (2008). Melhores Medicamentos em Pediatria. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 39(1), pp. 17-22.

- EMA. (1998). ICH Topic E8 General Considerations for Clinical Trials [Em linha]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002877.pdf. [Consultado em 30/07/2014].
- EMA. (2001). ICH Topic E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. [Em linha]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf. [Consultado em 10/08/2014].
- EMA. (2002). ICH Topic E6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice [Em linha]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=documents/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.sjsp. [Consultado em 10/08/2014].
- EMA. (2006). Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population. [Em linha]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003066.pdf. [Consultado em 30/08/2014].
- EMA. (2007). The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation. [Em linha]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/09/WC500003693.pdf. [Consultado em 30/08/2014].
- Farmacopeia Portuguesa 9.0. (2008). Ministério da Saúde, INFARMED.
- Foz, A. M., *et al.* (2011). Delineamento de Ensaios Clínicos em Pesquisas Odontológicas. *Brazilian Society of Periodontology*, 21(4), pp. 46-54.
- Gross, T. (2010). Challenges and practicalities of obtaining parental consent and child assent in paediatric trials. *Regulatory Rapporteur*, 7(6), pp. 15-18.
- Hochman, B., *et al.* (2005). Desenhos de Pesquisa. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 20(2), pp. 2-9.

- ICH. (1998). E9 Statistical Principles for Clinical Trials. [Em linha]. Disponível em <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf>. [Consultado em 30/07/2014].
- INFARMED. (2009). Medicamentos Pediátricos. *Saiba Mais Sobre*. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA MAIS SOBRE/SAIBA MAIS ARQUIVO/12_Medicamentos_Pediatricos.pdf>. [Consultado em 28/08/2014].
- Karlberg, J. P. e Speers, M. A. (2010). Clinical Trial Players and Their Responsibilities. In: Karlberg, J. P. e Speers, M. A. (Eds.). *Reviewing Clinical Trials: A Guide for the Ethics Committee*. Hong Kong.
- Lei n.º46/2004, de 19 de Agosto, Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, INFARMED.
- Macedo, A. (2006). Tipos de Estudos em Investigação Clínica. *For all Points*. [Em linha]. Disponível em <<http://forpoint.grupokeypoint.pt/?action=newsletters>>. [Consultado em 7/12/2013].
- Maia, R., *et al.* (2011). Uso (ou Abuso) de Fármacos na Idade Pediátrica. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 42(4), pp. 144-148.
- Medeiros, A. (2013). *Ensaio Clínicos em Portugal e no Contexto Europeu*. Mestrado, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias de Lisboa.
- NHLBI. (2012). Why Clinical Studies are Important. [Em linha]. Disponível em <<http://www.nhlbi.nih.gov/childrenandclinicalstudies/whyclinical.php>>. [Consultado em 14/07/2014].
- Paula, C. S., *et al.* (2011). Uso Off Label de Medicamentos em Crianças e Adolescentes. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 32(2), pp. 217-223.
- Pinto, S. e Barbosa, C. M. (2008). Medicamentos Manipulados em Pediatria: Estado Actual e Perspectivas Futuras. *Arquivos de Medicina*, 22(2/3), pp. 75-84.

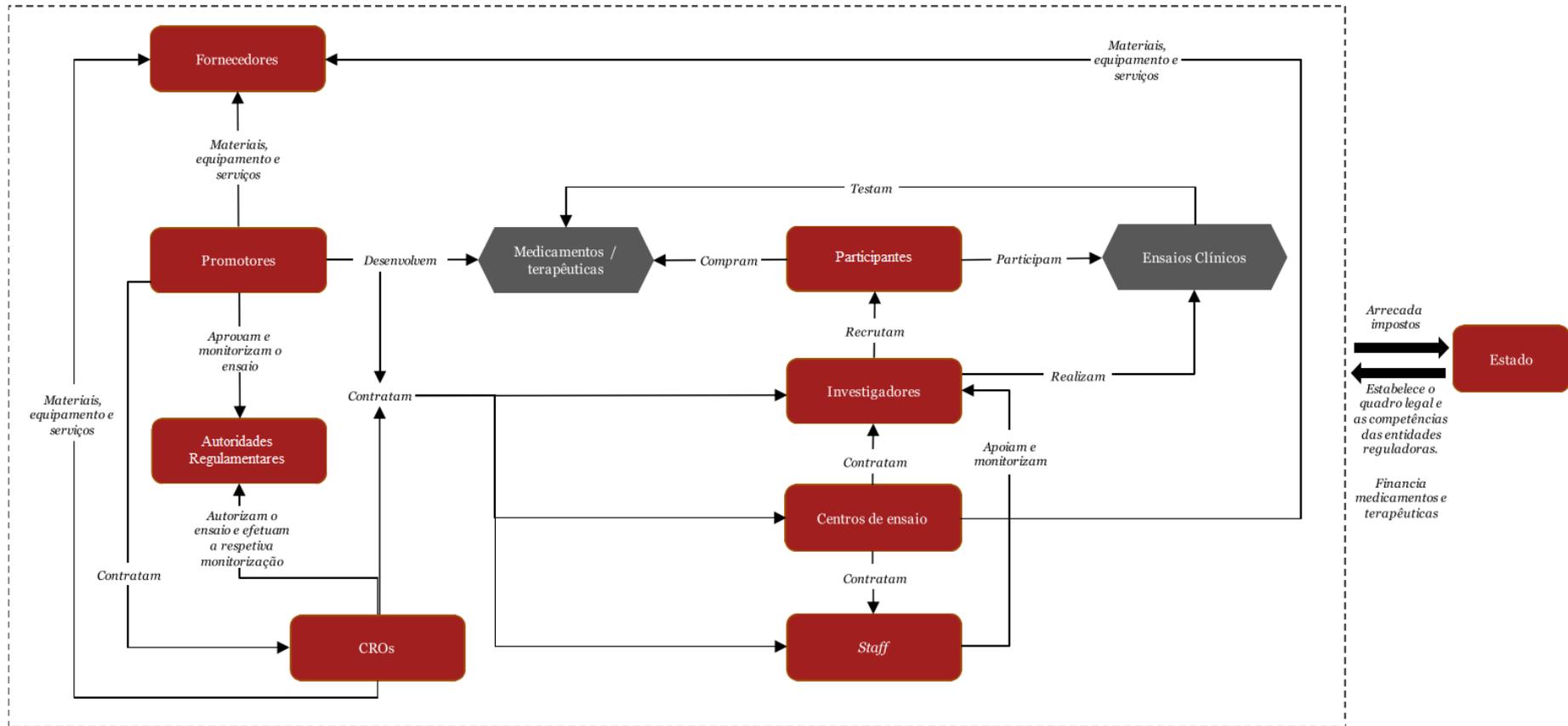
- Premier Research. (2013a). Developing Pediatric Studies Part 1: Patient Population Considerations. [Em linha]. Disponível em <<http://premier-research.com/resources/white-papers/category/year-2014>>. [Consultado em 12/12/2013].
- Premier Research. (2013b). Developing Pediatric Studies Part 2: Biostatistical and PK Considerations. [Em linha]. Disponível em <<http://premier-research.com/resources/white-papers/category/year-2014>>. [Consultado em 12/12/2013].
- PwC. (2013). Ensaios Clínicos: Enquadramento Global. In: PwC. (Ed.). *Ensaios Clínicos em Portugal*. [Em linha]. pp. 14-20. Disponível em <<http://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Paginas/EnsaiosCl%C3%ADnicosemPortugal.aspx>>. [Consultado em 14/12/2013].
- Regulamento (CE) n.º1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.º1768/92, a Diretiva 2001/20/CE, a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º726/2004.
- Rocchi, F., *et al.* (2010). The European Paediatric Legislation: Benefits and Perspectives. *Italian Journal of Pediatrics*, 36(1), pp. 56-62.
- Rocchi, F. e Tomasi, P. (2011). The Development of Medicines for Children: Part of a Series on Pediatric Pharmacology, Guest Edited by Gianvincenzo Zuccotti, Emilio Clementi, and Massimo Molteni. *Pharmacological Research*, 64(3), pp. 169-175.
- Rocha, H. V. A., Ferreira, V. L. O. e Oliveira, D. L. (2011). O impacto regulatório no desenvolvimento de formulações farmacêuticas – estudo de caso de um medicamento pediátrico. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 32(1), pp. 181-191.
- Roche. (2014a). Fases dos Ensaios Clínicos. [Em linha]. Disponível em <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao_ps/investigacao_ps/fases-ec/>. [Consultado em 30/07/2014].

- Roche. (2014b). Glossário. [Em linha]. Disponível em <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao_ps/glossario/glossario-e>. [Consultado em 30/07/2014].
- Rodrigues, M. L. (2000). Estudos “cegos” ou “mascarados”? *Revista Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto*, 33(1), pp. 1-2.
- Roque, A. e Carneiro, A. V. (2005). Tipos de Estudos Clínicos. IV. Ensaio Clínicos. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 24(12), pp. 1539-1556.
- Rosa, M. L., Albuquerque, M. I. e Oliveira, M. F. (2006). Medicamentos e Pediatria. *Boletim do Centro de Informação do Medicamento*, pp. 1-2.
- Roth-Cline, M., *et al.* (2011). Ethical Considerations in Conducting Pediatric Research. *In: Seyberth, H. W., Rane, A. e Schwab, M. (Eds.). Pediatric Clinical Pharmacology*. 1 ed., Springer, pp. 219-244.
- Sádaba, B., Fernández, V. e Honorato, J. (2011). Metodología y Tipos de Ensayos Clínicos con Medicamentos. [Em linha]. Disponível em <<http://2011.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema19-20-21/ec2.htm>>. [Consultado em 30/07/2014].
- Santos, L. (2009). *Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso off label em prescrições pediátricas de um hospital universitário*. Pós-Graduação, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Santos, C. S. (2011). *Medicamentos Manipulados Pediátricos: Desenvolvimento de Formulações de Ranitidina e Clindamicina*. Mestrado, Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.
- Sepodes, B. e Mota-Filipe, H. (2012). Doenças Raras e Medicamentos Órfãos. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 1(2), pp. 73-78.
- Smit-Marshall, P. (2010). Pediatric Trials: A Worldview. *Applied Clinical Trial*, 19(1).
- Tabor, E. (2009). FDA Requirements for Clinical Studies in Pediatric Patients. *Regulatory Focus*, 14, pp. 16-21.

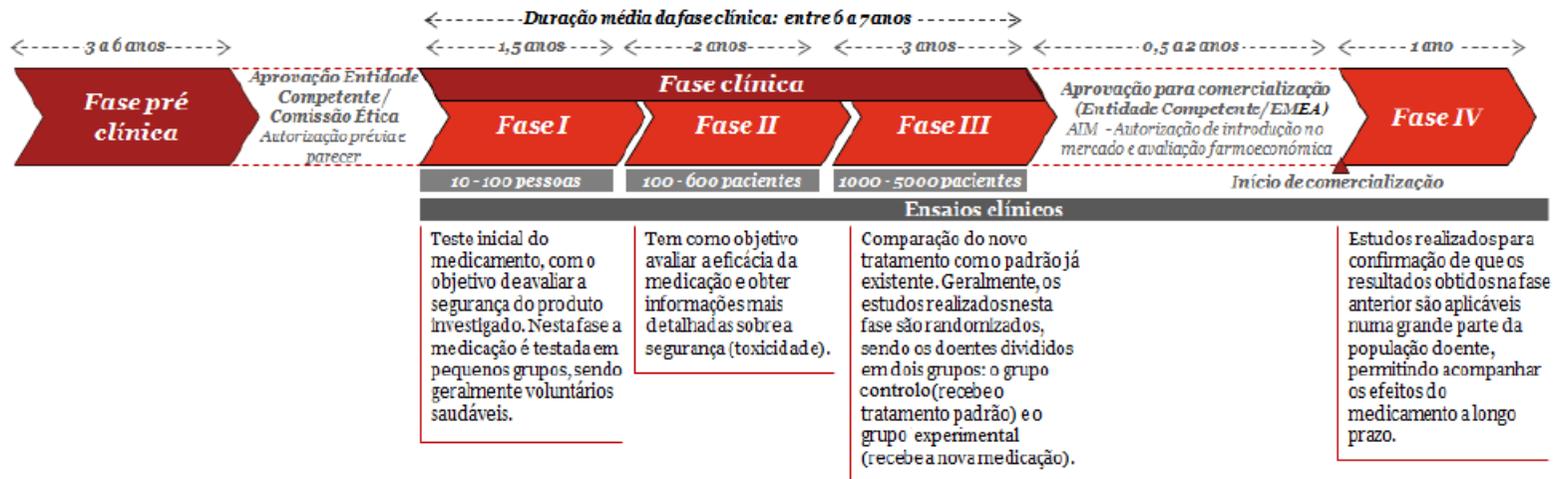
- Tassinari, M. S. (2012). Pediatric Regulations 2012: Permanent Laws and New Provisions under FDASIA. [Em linha]. Disponível em <<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM332078.pdf>>.
[Consultado em 1/09/2014].
- Vale, M. C. (2010). Ensaio Clínico em Crianças. In: CEIC. (Ed.). *Livro de Documentação das I Jornadas CEIC*. [Em linha]. pp. 83-93. Disponível em <<http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/Jornadas>>. [Consultado em 7/12/2013].
- Vale, M. C. e Oliveira, G. (2009). Consentimento Informado em Menores. [Em linha]. Disponível em <http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/Documentos/DOCUMENTOS_REFLEXAO/Consent%20Inf%20Menores%20Eu%20e%20GO%20CEIC.pdf>.
[Consultado em 10/10/2013].
- WHO. (2011). Paediatric Clinical Trials Guidance for Assessors. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/childmedicines/CTguidance/en/>>.
[Consultado em 20/07/2013].
- WMA. (2013). Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [Em linha]. Disponível em <<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>>. [Consultado em 10/09/2014].
- Zisowsky, J., Krause, A. e Dingemans, J. (2010). Drug Development for Pediatric Populations: Regulatory Aspects. *Pharmaceutics*, 2(4), pp. 364-388.

ANEXOS

Anexo 1. Relações entre os stakeholders (adaptado de PwC, 2013).



Anexo 2. Classificação das diferentes fases dos ensaios clínicos (PwC, 2013).



Anexo 3. Matriz de relação entre a idade e a via de administração/forma farmacêutica (Santos, 2011).

Legenda: DPI – *Dry Powder Inhaler* (Inalador de Pó Seco); FF – forma farmacêutica; I.M. – Intramuscular; I.V. – Intravenosa; MDI – *Metered Dose Inhaler* (Inalador Pressurizado Dosimetrado) S.C. – Subcutânea

Subpopulação pediátrica		Recém-nascidos	Lactentes e Crianças pequenas		Crianças		Adolescentes
Via	FF	Prematuro	0-27 dias	1-23 Meses	2-5 ano	6-11 anos	12-16/18 anos
Per os	Solução/Gotas	2	4	5	5	4	4
	Emulsão/Suspensão	2	3	4	5	4	4
	FF Efervescentes	2	4	5	5	4	4
	Pós e Multiparticulas	1	2	2	4	4	5
	Comprimidos	1	1	1	3	4	5
	Cápsulas	1	1	1	2	4	5
	FF Orodispersíveis	1	2	3	4	5	5
Nasal	Comprimidos Mastigáveis	1	1	1	3	5	5
	Solução	3	4	4	4	4	4
Rectal	FF Semisólidas	2	3	3	4	4	4
	Supositórios	4	5	5	4	3	2
	Enemas Rectais	5	4	4	3	3	2
Tópica e transdérmica	Cápsulas rectais	2	3	4	4	4	3
	Pomada/creme/gel	4	4	4	5	5	5
	Formas Líquidas	4	4	4	5	4	4
Parenteral	Patch Transdérmicos	1	2	2	4	4	5
	Soluções I.V.	5	4	4	4	4	3
	I.M.	3	3	3	4	4	3
	S.C.	4	4	4	4	4	3
Pulmonar	Sistemas de bomba	5	4	4	4	4	3
	Nebulizadores	2	3	4	5	4	3
	MDI/bomba expansora	1	3	4	5	4	4
Ocular	DPI	1	1	3	4	5	5
	Gotas	3	4	4	4	5	5
	FF semi-sólidas	2	3	4	4	4	4