

SEÇÃO DE BIOÉTICA

A AVALIAÇÃO ÉTICA DA INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA DE NOVAS DROGAS: A IMPORTÂNCIA DA CARACTERIZAÇÃO ADEQUADA DAS FASES DA PESQUISA*INVESTIGATIONAL NEW DRUGS AND ETHICAL REVIEW: THE ADEQUACY OF CLINICAL RESEARCH PHASES*

José Roberto Goldim

RESUMO

A avaliação prévia por um Comitê de Ética em Pesquisa de todos os projetos de pesquisa envolvendo seres humanos é uma garantia contra eventuais abusos que possam vir a ser propostos. A pesquisa com novas drogas é das que mais requerem cuidados no processo de avaliação, especialmente por que se desenvolvem em diferentes fases conforme o nível de conhecimento sobre aspectos de segurança e eficácia envolvidos. A adequada compreensão sobre as características, finalidades e limites de cada uma das fases da pesquisa farmacológica é fundamental para a adequada avaliação dos projetos.

Unitermos; Pesquisa farmacológica, comitês de ética em pesquisa

ABSTRACT

One of the most important warranties against abusive research procedures is the previous review by a Research Ethics Committee. New drugs research demands special attention in their evaluation, especially by the different phases that are involved in drug research. A comprehensive approach of characteristics, limits and aims of every research Project is fundamental to the evaluation.

Keywords: pharmacological research; research ethics committee

INTRODUÇÃO

Com a finalidade de regular o uso de medicamentos por seres humanos, os diferentes países estabeleceram critérios mínimos de segurança para a liberação de uma nova droga no mercado. As agências reguladoras, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil (1), *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos (2) e a Agência Européia para Avaliação de Produtos Medicinais (EMEA) na Europa (3), são responsáveis pela elaboração de normas técnicas e pela avaliação das novas solicitações de uso específico, pela fiscalização e acompanhamento do uso destes medicamentos dentro de suas indicações. O monitoramento de eventos adversos relatados por médicos e pacientes em situações assistenciais é fundamental para permitir a continuidade de uso, a sua adequação ou a sua retirada do mercado.

Cada medicamento aprovado tem indicações específicas, que permitem o seu uso estritamente nestas condições. Quando um fármaco é utilizado fora de suas indicações recebe a denominação, em língua inglesa, de “*off-label use*” (4, 5).

Para que uma nova droga seja liberada para uso assistencial são exigidos inúmeros estudos que geram as informações necessárias para comprovar a sua segurança e eficácia (6-8). Esta é a segunda forma legal de uma droga ser usada por seres humanos, isto é, como parte de um projeto de pesquisa aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa.

Nos documentos que estabeleceram as diretrizes e normas brasileiras de pesquisa, as Resoluções 01/88 (9), 196/96 (10) e 251/97 (11) do Conselho Nacional de Saúde (CNS), as palavras droga, fármaco e medicamento têm sido utilizadas de forma indistinta.

Após o advento da epidemia de AIDS e da organização de grupos de pacientes e familiares surgiu uma demanda para possibilitar a continuidade de uso pelos participantes após o término dos estudos e o uso assistencial de drogas que ainda estão sendo investigadas por outros pacientes (12). Um dos motivos alegados foi o longo período de tempo necessário para a realização dos diferentes projetos de pesquisas com a nova droga e sua adequada avaliação regulatória por parte das agências. Com isto, surgiram novas possibilidades de acesso especial de drogas ainda em investigação, através de extensões de uso (13), de uso compassivo (14) ou de programas de acesso expandido (15). Por outro lado, em situações especiais, o FDA autoriza que o processo de pesquisa e registro de uma nova droga seja feito em um tempo bem menor, que recebeu a denominação de “*fast track*” (16).

PESQUISAS DE NOVAS DROGAS

A pesquisa com novas drogas tem sido um dos grandes fatores motivadores para a regulamentação das atividades de pesquisa envolvendo seres humanos e animais. A Declaração de Helsinkí (17) é um exemplo de documento que vem sendo periodicamente revisado, atualmente está na sua sexta revisão (18), com a finalidade de

propor medidas que garantam a adequação dos aspectos éticos envolvidos nestas pesquisas. Apesar de ser um documento proposto pela Associação Mundial de Medicina (WMA), sem a força de um tratado ou legislação, a Declaração de Helsinki é utilizada como uma referência fundamental na área da pesquisa em seres humanos.

Inúmeros acordos internacionais tem sido estabelecidos com a finalidade de garantir o que foi denominado de Boas Práticas Clínicas, mais conhecidas pela denominação inglesa GCP – *Good Clinical Practice*, nas atividades de pesquisa. No âmbito dos países do MERCOSUL (7) e entre os Estados Unidos, Europa e Japão (6) já existem acordos que harmonizam as diferentes regras nacionais.

No Brasil o estabelecimento de diretrizes para a pesquisa clínica começou na década de 1980 (19), culminando com a aprovação, em 1988, das Normas para Pesquisas em Saúde (9), que foi a primeira resolução do então recém instalado Conselho Nacional de Saúde. Posteriormente, devido a pressões de diferentes segmentos envolvidos com a pesquisa e também pelo pequeno impacto que as Normas vigentes estavam tendo (20), o Conselho Nacional de Saúde propôs, em 1996, as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, através da Resolução CNS 196/96 (10). A pesquisa com novos medicamentos foi considerada uma das oito áreas temáticas especiais que mereciam acompanhamento direto da então criada Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Essa foi a primeira área a merecer normas específicas, estabelecidas na Resolução CNS 251/97 (11). Por outro lado, a crescente participação de pesquisadores e sujeitos de pesquisa em projetos colaborativos internacionais fez com que novos detalhamentos fossem propostos, visando a questão da colaboração internacional (21) e o encaminhamento de projetos multicêntricos (22).

Fases da pesquisa com novas drogas

A pesquisa de novos medicamentos mereceu uma atenção especial por utilizar seres humanos como sujeitos de pesquisa e pela possível repercussão de seus resultados. Esses projetos de pesquisa foram agrupados em etapas e fases, que foram estabelecidas por diferentes documentos e diretrizes, com a finalidade de preservar a integridade e a segurança dos seus participantes (23). No Brasil estas fases foram estabelecidas nas Resoluções CNS 01/88 (9) e 251/97 (11), assim como nas Boas Práticas Clínicas MERCOSUL (7).

A justificativa teórica para a proposta de realizar as pesquisas e, etapas e fases é o Princípio da Precaução. Esse Princípio, baseado nas idéias de Hans Jonas (24), estabelece que a existência de risco de um dano sério ou irreversível requer a implementação de medidas que possam prevenir a ocorrência do mesmo.

Os estudos podem ser classificados em duas etapas: pré-clínica e clínica, sendo a primeira realizada em modelos celulares e animais e a segunda em seres humanos.

Pesquisa pré-clínica

De acordo com a Resolução CNS 251/97, a pesquisa pré-clínica deve gerar informações que permitam justificar a realização de pesquisas em seres humanos. Os relatos dos estudos experimentais devem especificar o método utilizado, os modelos celulares, teciduais ou animais utilizados, os testes laboratoriais, os dados de farmacocinética e toxicologia. Os resultados pré-clínicos devem permitir demonstrar a relevância dos achados, as possíveis aplicações terapêuticas e antever alguns dos riscos com o seu uso.

A avaliação toxicológica pré-clínica de uma nova droga pode ser subdividida em quatro estágios, de acordo com o tempo de exposição: toxicidade aguda, de doses repetidas, sub-crônica e crônica (7). Nesses estudos deverão ser utilizados modelos animais de pelo menos em 3 espécies animais distintas, envolvendo machos e fêmeas (11). A Resolução CNS 01/88 (9) estabelecia que pelo menos uma espécie deveria ser de animais não-roedores. Esta mesma proposta consta atualmente nas Boas Práticas Clínicas do MERCOSUL (7).

A toxicidade aguda é avaliada através da administração de uma única dose do medicamento ou de doses fracionadas ao animal, em um período não superior a 24 horas. A toxicidade de doses repetidas é medida em estudos com período mínimo de 14 dias, quando a droga é administrada em intervalos regulares. Os estudos de toxicidade subcrônica ampliam este período para 30 dias ou mais (11).

Finalmente, quando estes estudos avaliam a administração da droga em intervalos regulares por um período mínimo de 90 dias, o que está sendo avaliado é a toxicidade crônica. Estes estudos devem ser realizados utilizando a via de administração preconizada para uso em seres humanos e ter uma duração de no mínimo 24 semanas (7). Na Resolução CNS 01/88 havia a proposta de que, além da via de administração pretendida, deveriam ser realizados estudos com a administração parenteral da droga em modelos animais (9).

A duração dos estudos pré-clínicos de cada medicamento deve estar relacionada ao período previsto para o seu uso terapêutico. As Boas Práticas Clínicas do MERCOSUL estabelecem que quando o período de administração no ser humano for de uma dose única, ou em pequeno número, a pesquisa em animais deve ser, no mínimo de duas semanas. Quando o período de uso preconizado for até quatro semanas o estudo deverá ser de três a vinte e seis semanas. Para propostas de uso superiores a quatro semanas a avaliação deverá durar, no mínimo, vinte e seis semanas, sem incluir os estudos de carcinogenicidade (7).

Esses estudos de toxicidade, de acordo com as Resoluções CNS 01/88 e 251/97, devem gerar informações sobre possíveis efeitos sobre a fertilidade, embriotoxicidade, mutagenese e oncogênese. Uma dificuldade destes estudos é a transposição dos dados obtidos em modelos de pesquisa celular e animal para os seres humanos (9, 11). Algumas vezes os estudos pré-clínicos recebem a denomi-

nação de estudos de fase 0, por antecederem as fases clínicas, que envolvem seres humanos.

Pesquisa Clínica

A etapa clínica das pesquisas de novas drogas, que é realizada em seres humanos, é subdividida em quatro diferentes fases, denominadas de 1 a 4, de acordo com o nível crescente de conhecimento que se tem sobre os efeitos desta substância em modelos celulares, animais e em seres humanos. Estas fases também se diferenciam pelos objetivos específicos de cada tipo de estudo, pelo tipo de delineamento utilizado e principalmente pelo número e características dos participantes. Estas fases são sucessivas e escalonadas, com níveis crescentes de complexidade e de exposição. Idealmente, os estudos de Fase 2 dependem dos resultados obtidos nos estudos de Fase 1, para serem iniciados, assim como os estudos Fase 3 dos de Fase 2 (25).

Pesquisa Clínica de Fase 1

A pesquisa clínica de Fase 1 é o primeiro tipo de estudo em seres humanos com um novo princípio ativo, ou com uma nova formulação de uma substância. Esta pesquisa é realizada em um pequeno número de pessoas voluntárias, geralmente saudáveis. De acordo com a especialidade e tipo de objetivo da pesquisa os estudos Fase 1 podem ser realizados diretamente com pacientes de grupos específicos, tais como portadores de doenças oncológicas, psiquiátricas ou com função renal alterada (11, 23).

A Resolução CNS 01/88, no item II do art. 55 restringia os estudos de Fase 1 de novas drogas antineoplásticas e de outras com índice terapêutico muito reduzido apenas para “voluntários com a enfermidade específica em estágios avançado, confirmada por métodos diagnósticos adicionais, que não hajam apresentado resposta terapêutica a nenhum outro tratamento disponível e nos quais a nova droga poderá oferecer um benefício terapêutico” (9). Essa proposta configura o que é denominado de uso compassivo, fazendo uma confusão entre acesso assistencial de uma droga ainda experimental com um estudo de Fase 1. A principal diferença é que os resultados obtidos com os pacientes, nas condições preconizadas nesse item II do artigo 55, teriam inúmeros fatores de confusão que dificultariam a adequada avaliação do impacto do uso de uma nova substância em seres humanos. Com a intenção de proteger os pacientes menos graves de uma exposição a um risco desconhecido, estaria sendo gerado um risco adicional a todos os participantes das fases seguintes. O uso compassivo em situações desse tipo é justificável, mas não como substituto de um projeto de pesquisa.

O número de participantes na Fase 1 pode variar de 10 a 80. Habitualmente as amostras neste tipo de estudo não ultrapassam 100 participantes. Estas pesquisas se propõem estabelecer uma evolução preliminar da segurança e da tolerabilidade. Algumas vezes é possível estabelecer características farmacocinéticas e farmacodinâmicas (11, 23).

Nas Boas Práticas Clínicas do MERCOSUL é feita a recomendação de que a dose máxima a ser administrada nos estudos de Fase 1 seja 1/10 da dose considerada segura nos estudos pré-clínicos. Esta segurança deve ser resultante de estudos realizados na espécie que haja demonstrado ser mais sensível, ou naquela com mais estreita semelhança biológica ao ser humano, do perfil farmacocinético e, quando possível, do perfil farmacodinâmico. Outra recomendação, é que as pessoas incluídas nesta fase não sejam expostas a mais de três doses do fármaco em pesquisa. O aumento da dose deverá ser realizado de maneira cautelosa, não superando o dobro da dose anteriormente utilizada (7).

As informações desses estudos são fundamentais para permitir a realização de estudos de Fase 2 e 3, especialmente no estabelecimento da faixa de variação de doses a serem utilizadas e o regime de administração (23).

Pesquisa Clínica de Fase 2

O objetivo dos estudos de Fase 2 é avaliar a eficácia terapêutica e a segurança de um novo produto farmacêutico. Os estudos Fase 2 podem ser utilizados para avaliar novas drogas ou novas indicações para drogas já liberadas para outros usos (7, 23).

Os estudos fase 2 iniciais, também conhecidos como Fase 2a, utilizam doses já testadas como seguras em estudos Fase 1. São estudos para avaliar a utilidade deste novo produto. As amostras utilizadas nestes estudos são pequenas, com grandes medidas de controle e envolvem, habitualmente, apenas uma única dose do produto (23).

Os estudos Fase 2 avançados, ou Fase 2b, são conduzidos em amostras maiores de pacientes, com critérios de inclusão cuidadosamente definidos, com a finalidade de estabelecer as doses que poderão ser utilizadas nos estudos Fase 3. São estudos que podem envolver amostras com menos de 100 sujeitos de pesquisa até 1000 participantes (26). Nestes estudos já é possível verificar a ocorrência de alguns eventos adversos, apesar do curto período de tempo de acompanhamento. Os estudos Fase 2 são fundamentais para estabelecer a relação dano-benefício imprescindível para a realização dos estudos Fase 3 (7, 11, 23).

Os estudos Fase 2 requerem importantes cuidados em termos de condições adequadas para a sua realização, especialmente de recursos humanos e instalações de apoio, para o atendimento de eventos adversos, acompanhamento e monitoramento dos participantes.

Pesquisa Clínica de Fase 3

Os estudos de Fase 3 somente deveriam ocorrer quando os estudos de Fase 1 e 2 demonstrassem, de forma clara, quais são os riscos associados a nova droga, a sua segurança e o seu efeito terapêutico potencial. Os estudos Fase 3 buscam avaliar se os efeitos terapêuticos demonstrados nos estudos de Fase 2 têm significância estatística e relevância clínica, para uma indicação e para um grupo específico de pacientes (7, 11).

Quando a indicação estiver associada a uma doença rara ou for de uma “droga órfã”, o tamanho de amostra de um estudo Fase 3 pode ser pequeno (23). Entende-se por

“droga órfã” as medicações para doenças ou condições raras. São drogas que tem pouca expectativa de ganhos financeiros pelas indústrias farmacêuticas, recebendo, em decorrência disso, poucos investimentos em pesquisa (4).

Habitualmente, os estudos de Fase 3 envolvem grandes amostras, podendo ser superiores a 3000 participantes (23). Esses estudos seguem um protocolo único, mesmo quando realizados em diferentes locais e executados por vários grupos de pesquisadores. Quando são realizados de maneira uniforme e em vários locais, esse tipo de projeto de pesquisa recebe a denominação de estudo multicêntrico (4).

Os estudos multicêntricos, em uma parcela muito significativa são propostos e patrocinados por indústrias farmacêuticas, que tem interesse econômico direto no desenvolvimento desta nova droga. Muitas vezes, os pesquisadores dos diferentes centros envolvidos em um estudo multicêntrico patrocinado podem apenas executar o projeto, sem terem tido participação no planejamento do estudo nem na futura elaboração das análises e documentos que serão gerados. De forma justa, podem receber uma remuneração específica pelos procedimentos realizados. Esta forma de participação poderia ser caracterizada como uma forma de prestação de serviços em pesquisa. Este tipo de vínculo deve ser considerado quando da avaliação deste tipo de estudo pelos Comitês de Ética em Pesquisa, pois o pesquisador local tem pouca, ou nenhuma, autonomia para acatar eventuais alterações sugeridas pelo Comitê. Por outro lado, se cada centro participante incluir modificações que alterem as características do projeto original, o mesmo perde a sua finalidade multicêntrica, que é a de permitir a sobreposição dos dados a serem coletados. Um importante desafio para a avaliação de grandes estudos internacionais é garantir a adequação local sem perder as características globais do próprio estudo.

Outras vezes, os estudos de Fase 3 são propostos e elaborados por um grupo de pesquisadores independentes, que podem receber o apoio de uma indústria farmacêutica ou fornecedor, através da doação de drogas ou outros produtos laboratoriais. Esta participação poderia ser qualificada como um apoio ao projeto, mas não como patrocínio. Uma outra possibilidade é a de uma efetiva colaboração de pesquisa entre investigadores independentes e indústria, que assume o financiamento do estudo.

O adequado entendimento do tipo de relação existente entre os pesquisadores e os patrocinadores é fundamental. Cada um desses tipos de relação tem diferentes repercussões em termos de direitos e deveres, principalmente pelas possíveis repercussões em termos de propriedade intelectual dos dados gerados na pesquisa (27).

Os estudos Fase 3 sempre devem comparar o novo produto com o tratamento reconhecido como sendo padrão para esta situação, independentemente do local onde o estudo irá se realizar. Esta é a determinação da atual versão VI da Declaração de Helsinki (18). Alterar esta proposta de melhor tratamento existente para melhor tratamento disponível em cada local propiciaria o estabelecimento de padrões éticos diferentes para diferentes locais, o que caracte-

rizaria o que ficou denominado de Duplo Standard (*Double Standard*). Caso isso fosse aceito, nos países onde o melhor tratamento já está disponível a comparação é feita contra ele, nos demais não. Esta alteração tem grandes repercussões sobre o próprio entendimento sobre a vulnerabilidade dos eventuais participantes em diferentes locais a serem estudados, que pode ser abordada com medidas de exclusão protetora ou como uma necessidade de proteção adicional a estes indivíduos (28).

Não havendo tratamento padrão, é possível realizar o estudo de Fase 3 comparativamente a um placebo. Esta situação deve estar adequadamente descrita no projeto e explicitamente expressa no procedimento de consentimento que será conduzido com os participantes. Todos devem ser adequadamente informados de que podem ser alocados, por meio de procedimentos aleatórios, a um grupo que não receberá a droga que está sendo estudada (7, 11, 18, 23, 29).

O uso de placebo não pode ser descartado por definição. Sempre que houver dúvida sobre o potencial efeito terapêutico, sobre o risco associado a nova droga e não existir um tratamento comprovado e aceito para este tipo de situação, a possibilidade metodológica de uso do placebo deve ser considerada. Novamente a confusão entre uso assistencial e em pesquisa pode estar presente. Utilizar placebo em assistência é eticamente inadequado, pois configura uma situação de engano deliberado frente a uma necessidade do paciente. Na pesquisa, o uso de placebo não implica em engano deliberado, mas sim em uma das possibilidades previstas e informadas aos participantes. O paciente é adequadamente informado sobre a possibilidade de uso de placebo, e consente com isto. O pesquisador sabe, de antemão, dos riscos e benefício do uso de placebo nestas condições. Algumas vezes isto pode ser avaliado como uma desvantagem, quando analisado na perspectiva do benefício potencial, em outras, uma vantagem, quando o risco de dano associado à nova droga é enfocado prioritariamente. Vale lembrar que caso os dados da pesquisa indicarem alguma tendência importante no sentido de benefício ou dano para um dos grupos, ainda que mantido o cegamento das intervenções, os Comitês de Ética em Pesquisa e os Comitês de Monitoramento e Segurança dos Dados do próprio estudo têm poderes para propor a interrupção ou o encerramento do estudo (4, 10, 18). O importante é não assumir uma posição preconceituosa frente a esta situação.

O monitoramento clínico continuado destes estudos é fundamental para permitir o acompanhamento adequado do processo de recrutamento e seleção dos participantes, a fidedignidade e qualidade dos dados, o acompanhamento dos participantes e a avaliação dos eventos adversos. Isto é especialmente importante para os eventos adversos graves, por envolverem o prolongamento de hospitalizações, a necessidade de hospitalização ou o óbito de participantes de um projeto (30).

Os estudos Fase 3 propiciam informações sobre efeitos colaterais ou adversos encontrados em grandes amostras, que serão utilizadas nas instruções de uso assistencial da nova droga (7, 23, 31). A fragmentação das grandes amostras dos estudos de Fase 3, ou seja, o estudo como um

todo tem um grande número de participantes, porém cada centro pode recrutar uma pequena parcela desse total. Isto dificulta a valorização local da ocorrência de eventos adversos, que ficarão pulverizados. Da mesma forma, o grande tamanho amostral gera um grande número de relatos de eventos adversos, que são comunicados a todos os pesquisadores e Comitês de Ética em Pesquisa dos centros participantes. O monitoramento local destes estudos acarreta uma sobrecarga enorme às instituições, especialmente aos Comitês (32). O ideal seria que os relatos de eventos adversos fossem encaminhados com uma pré-análise sobre as suas repercussões, tipo de relação possível com o uso da nova droga e fossem enviados na forma de um relatório consolidado.

A análise dos eventos adversos depende do conhecimento adequado das informações pregressas sobre riscos associados. Os riscos importantes deveriam estar descritos e, quando possível, quantificados, em todos os documentos relativos ao projeto de pesquisa. Na realidade, alguns riscos estão descritos no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na maioria das vezes sem uma quantificação nem caracterização adequada. Outros estão presentes no próprio projeto de pesquisa, habitualmente em menor número e com pouca descrição. O manual do investigador é o documento que mais informações tem sobre os riscos do uso da nova droga. Porém, na grande maioria das vezes, estes riscos estão dispersos ao longo do documento, apresentados de forma não consolidada. Estes dados são difíceis de cotejar com as intervenções propostas. Muitas vezes estas informações são incompletas e não congruentes (33). O ideal seria que no manual do investigador estas informações fossem apresentadas em um quadro consolidado de riscos já conhecidos e suas respectivas faixas de ocorrência previstas. Infelizmente, este é um documento pouco frequente.

O monitoramento clínico destes estudos de Fase 3, que é uma tarefa com altos custos para o patrocinador, agrega, sem dúvida alguma, qualidade a todas as demais pesquisas realizadas nas diferentes instituições. Os cuidados estabelecidos pelas Boas Práticas Clínicas (6, 7) acabam sendo transpostos a todos os demais projetos, mesmo que não envolvam novas drogas ou procedimentos.

Os estudos de Fase 3 foram subdivididos, recentemente, em Fase 3a e 3b. A Fase 3a tem como objetivo avaliar a eficácia de drogas já testadas em estudos Fase 1 e 2. Os estudos Fase 3b são realizados durante o período de tramitação da solicitação de registro de uma nova droga. Estes novos estudos são executados com o objetivo de ampliar o número de pessoas ou aumentar o período de observação dos efeitos desta nova substância.

Pesquisa Clínica de Fase 4

Os projetos de Fase 4 são pesquisas realizadas depois que a droga experimental se torna um medicamento comercializável. Estes estudos se restringem a utilização às indicações autorizadas. A finalidade dos estudos Fase 4 é confirmar o valor terapêutico do novo medicamento em grandes grupos de pacientes que utilizam este produto em situação menos controlada que a estabelecida nos estudos de

fase 3 (7, 11). Outros objetivos destes estudos são estabelecer a incidência de reações adversas já conhecidas, ou documentar e acompanhar as que ainda não tenham ocorrido nos estudos de fases anteriores, especialmente a toxicidade, e as estratégias de tratamento, incluindo as interações medicamentosas e a segurança de uso (7). Outra finalidade dos estudos de Fase 4 pode ser a realização de estudos de custo-efetividade da nova droga frente as demais opções existentes (34).

Os projetos de pesquisa de Fase 4 seguem as mesmas diretrizes éticas e cuidados científicos aplicados a todas as investigações em seres humanos. Qualquer estudo que utilize uma droga já autorizada para comercialização fora das indicações, para as quais foi aprovada pelo órgão regulador de um determinado país, deve novamente realizar estudos a partir da Fase 2 (11). Uma exceção possível ocorre quando a própria agência reguladora, como o FDA, por exemplo, quer testar diferentes doses e esquemas de administração não avaliadas em estudos de Fase 2, assim como o uso desta droga em outros tipos de populações de pacientes ou outros estágios da doença, ou ainda, por períodos mais longos. Nesse caso, a agência solicita a concordância do fabricante e ela própria propõe um estudo Fase 4 para estudar estas questões (34).

Extensão do Uso de Drogas Experimentais Após o Término de Estudo

Muitas vezes os participantes de um projeto de pesquisa de uma nova droga aparentemente se beneficiam com esta nova terapêutica medicamentosa, que ainda é experimental e necessita de mais informações para avaliar a sua segurança e real eficácia (13).

Em várias diretrizes internacionais sobre pesquisa em seres humanos existe a prerrogativa de que os participantes tenham garantia de continuidade de acesso às drogas utilizadas nestes projetos de pesquisa. Na Declaração de Helsinkí, em seu item C.30, existe a proposta de que “ao final da pesquisa, todos os pacientes que participam no estudo devem ter a certeza de que contarão com os melhores métodos preventivos, diagnósticos e terapêuticos disponíveis, identificados pelo estudo” (18). Na décima diretriz ética para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos propostas pelo CIOMS/OMS é feito um comentário de que “se uma droga experimental demonstrou ser benéfica, o patrocinador deve continuar a fornecê-la aos participantes após a conclusão do estudo, e aguardando a sua aprovação pela autoridade regulatória de drogas”(35).

No Brasil, a Resolução 251/97, em seu item IV.1.m, estabelece claramente que o protocolo de pesquisa deve “assegurar por parte do patrocinador ou, na sua inexistência, por parte da instituição, pesquisador ou promotor, acesso ao medicamento em teste, caso se comprove sua superioridade em relação ao tratamento convencional” (11).

Esta situação não pode ser analisada de forma simplificada. A superioridade de uma nova droga totalmente inovadora ou frente ao tratamento convencional somente será comprovada com a avaliação estatística dos dados da pesquisa. Muitas vezes existe a proposta de que se realizem

análises interinas, evitando-se que os resultados sejam disponibilizados somente após o término do estudo. Esta situação tem a sua complexidade ampliada pelos aspectos metodológicos dos estudos de Fase 3, que habitualmente são duplo-cegos. Muitas vezes, quando os estudos terminam o mascaramento, ou cegamento, utilizado não é aberto imediatamente e os seus dados adequadamente analisados. Nem todos os participantes de um grupo de um mesmo projeto têm fatores de exposição absolutamente semelhantes, devido à falta de adesão e ocorrência de outros eventos. A própria análise de dados pode incorporar ou não estas situações, como estudos com análise de intenção-de-tratar (“intent-to-treat”) (25). Algumas vezes os benefícios individuais não têm respaldo de resultados obtidos no estudo como um todo (36).

As questões de risco associado ao uso continuado podem ainda não estar devidamente estabelecidas em estudos de fases iniciais, quando a droga é administrada e seus efeitos são acompanhados por pequenos períodos de tempo (37). Mesmo existindo Comitês de Monitoramento de Segurança dos Dados esta questão não fica adequadamente resolvida, pois o objetivo destes comitês é avaliar a segurança dos participantes durante o andamento do estudo e não após o seu encerramento (4, 18).

Outra questão importante que muitas vezes dificulta ou até mesmo impede a eficácia do proposto no item 4.1.m na Resolução CNS 251/97, se deve ao fato da maioria desses estudos com novas drogas serem patrocinados por uma indústria farmacêutica. O patrocinador apresenta o projeto para o pesquisador, que o submete ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Após obter a aprovação, executa o projeto, na maioria das vezes, nessa mesma instituição. Quando o estudo é encerrado é feita uma contabilização completa da droga fornecida (6, 7). Desta forma, nem o pesquisador, nem a instituição tem mais acesso à droga que estava sendo investigada. Se a indústria não fornecer esta droga nova, o pesquisador e a instituição onde o projeto se realizou não tem qualquer possibilidade de garantir o acesso previsto.

Uma estratégia utilizada pela indústria é o encaminhamento de projetos de extensão de uso da droga após o término do estudo farmacológico original, oferecendo, desta forma, a possibilidade de continuidade aos participantes. Estes projetos mantêm o mesmo patrocinador e garantem, por um período de tempo, esse acesso. Estas propostas devem ser encaminhadas formalmente aos Comitês de Ética em Pesquisa para avaliação sobre a sua adequação (13).

Em dezembro de 2006, o FDA colocou em discussão pública uma proposta de normativa que permitirá cobrar dos participantes os custos, atualmente arcados pelo patrocinador, com as drogas utilizadas em projetos de pesquisa e em programas de extensão (38). Esta nova modificação nas regras básicas de condução de projetos de pesquisa poderá ter grande repercussão em outros países, e não apenas nos Estados Unidos. Os estudos com novas drogas sempre foram reconhecidos como sendo parte de uma política de investimento em pesquisa e desenvolvimento das indústrias farmacêuticas (39). Com a comercialização dos

novos produtos durante a etapa de investigação estas empresas terão os custos das pesquisas recuperados através dos lucros obtidos na comercialização e licenciamento, pois estes produtos terão a proteção do mecanismo de patentes, que foi instituído justamente neste sentido (27, 40). Esta nova abordagem transforma a pesquisa em mais uma fonte de receitas. A participação de seres humanos em projetos de pesquisa na área farmacológica sempre se baseou na justificativa humanitária (18), de agregar conhecimentos que possibilitem a melhoria das condições de vida das pessoas, em especial dos portadores de doenças ou outras condições de saúde que gerem sofrimento (41). Caso seja possível cobrar o uso de drogas aos participantes das pesquisas esta justificativa fica prejudicada, pois os interesses da sociedade, como um todo, se desloca apenas para o interesse econômico de algumas empresas. Os participantes de um projeto de pesquisa não têm uma relação de consumo com a empresa farmacêutica. Eles são recrutados para participarem da pesquisa, ou seja, o interesse primário pela pesquisa é do patrocinador. Esta situação fica agravada quando da realização de estudos com mascaramento. Caso haja a cobrança das drogas a serem utilizadas, no caso de estudos comparativos os preços são bastante diferentes, no caso de comparação de uma droga nova com o medicamento de um tratamento padrão ou, pior ainda, com o custo de produção de um placebo, a preservação deste mascaramento fica inviabilizada. Se houver a cobrança pelo uso das drogas, toda a questão da vulnerabilidade dos participantes deverá ser revista, exigindo novas reflexões sobre a adequação das próprias pesquisas, das formas de realizá-la e especialmente do processo de obtenção do consentimento informado (42).

Processo “fast track”

A partir de 1997, o FDA aceitou a possibilidade de permitir “fast track”, ou seja, aprovações em curtíssimo espaço de tempo, com estudos de diferentes fases se sobrepondo, e não mais sendo feitos de forma escalonada. Esta possibilidade foi uma resposta às pressões de grupos organizados de pacientes portadores de HIV/AIDS no sentido de permitir um prazo menor entre a pesquisa e a liberação de uma droga nova para uso assistencial (12). De 1997 a 2005 foram dadas 500 autorizações neste sentido. Dos estudos envolvendo HIV/AIDS houve uma ampliação para a área de câncer, de ameaças de pandemias, de doenças negligenciadas e para situações de bioterror. Atualmente mais de 100 doenças podem receber este tipo de autorização. Cerca de 40% dos estudos na área de câncer receberam autorização neste sentido (16).

As aprovações de “fast track” romperam com a lógica do sistema de avaliação de novas drogas, pois alguns estudos de Fase 3 são propostos sem que os resultados dos estudos de Fases 1 e 2 tenham sido adequadamente discutidos por parte da comunidade científica. Esta indisponibilidade de informações dificulta a avaliação dos projetos por parte dos Comitês de Ética em Pesquisa que não tem como verificar adequadamente a segurança dos procedimentos propostos. Desta forma, os futuros participantes dessas

pesquisas poderão ser expostos a riscos ainda não adequadamente avaliados. A autorização para o procedimento “fast track” é dada pelo FDA, porém tem repercussões em todos os demais países onde um estudo multicêntrico internacional irá ser realizado.

A incerteza sobre os riscos reais também poderá ser transferida aos pacientes que utilizarão assistencialmente os medicamentos aprovados por este processo rápido de pesquisa, tramitação e autorização. A justificativa para este procedimento é a agilização do processo de liberação de uma nova droga para o mercado farmacêutico que deveria ser cotejada com os riscos adicionais que ela própria agrega aos participantes e sociedade, como um todo (16).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A participação de seres humanos em pesquisas deve sempre ser objeto de preocupação e de estabelecimento de medidas que visem a sua proteção contra danos e abusos. Cada vez mais é importante ressaltar o papel fundamental dos Comitês de Ética em Pesquisa na adequada avaliação prévia destes projetos. O adequado entendimento das diferentes fases com as suas peculiaridades é essencial para a adequada avaliação do projeto e principalmente do processo de obtenção do consentimento de cada um dos possíveis participantes. Garantir que essas pessoas sejam informáveis e informadas é uma tarefa que exige grande responsabilidade por parte dos pesquisadores.

A caracterização adequada da fase de cada pesquisa com novas drogas em seres humanos auxilia na avaliação do projeto e do processo de consentimento, especialmente no que se refere a qualidade e tipo de informações que são fornecidas a todos os envolvidos, em especial aos possíveis participantes.

Este projeto é apoiado pelo FIPE/HCPA através do Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Pesquisa do Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. [cited; Available from: <http://www.anvisa.gov.br>
2. US. Food and Drug Administration (FDA). [cited; Available from: <http://www.fda.gov>
3. Europa. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency Official Journal L; 2004. p. 136:1 - 33.
4. US NIH. Glossary of Clinical Trials Terms NIH US; 2006.
5. James JS. FDA reform: activists' proposals. Food and Drug Administration. AIDS Treat News. 1995 Aug 4(nº 228):6-8.
6. ICH ICoH. Good Clinical Practices (GCP). 1996.
7. MERCOSUL GMC. Boas Práticas Clínicas. 1996.
8. Mross K, Marz W. [Clinical trials: prerequisite of evidence-based oncology: reality, perspectives and a new tool recruited--the Internet]. *Onkologie*. 2001 Feb;24 Suppl 1:24-34.
9. Brasil CNS. Resolução CNS 01/88 Normas de Pesquisa em Saúde. Diário Oficial da União 1988.
10. Brasil CNS. Resolução CNS 196/96 - Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Diário Oficial da União; 1996. p. 21082-5.
11. Brasil CNS. Resolução CNS 251/97 - Normas de Pesquisa com Novos Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Envolvendo Seres Humanos. Diário Oficial da União 1997. p. 21117.
12. Thompson L. Experimental Treatments? Unapproved but Not Always Unavailable. *FDA Consumer magazine*. 2000.
13. Mello NK, Mendelson JH, Lukas SE, Gastfriend DR, Teoh SK, Holman BL. Buprenorphine treatment of opiate and cocaine abuse: clinical and preclinical studies. *Harv Rev Psychiatry*. 1993 Sep-Oct;1(3):168-83.
14. US. Code of Federal Regulations Sec. 312.34 Broad access to investigational drugs under a treatment protocol or treatment IND. *Federal Register*; 1987. p. 19466.
15. Brasil ANVISA. Resolução RDC 26/99 - Programas de Acesso Expandido. 1999
16. What's on the FDA fast track? *AMNews: American Medical Association*; 2006.
17. WMA WMA. Declaração de Helsinki. Versão I ed; 1964.
18. WMA WMA. Declaração de Helsinki. Versão VI ed; 2000
19. Goldim JR. Bioethics and research in Brazil. In: Salles ALF, Bertomeu MJ, editors. *Bioethics Latin American Perspectives*. Amsterdam: Rodopi; 2002. p. 141-50.
20. Francisconi CF, Kipper DJ, Clotet J, Oselka G, Goldim JR. Comitês de Ética em Pesquisa: levantamento de 26 hospitais brasileiros. *Bioética*. 1995;3(1):61-7.
21. Brasil CNS. Resolução CNS 292/99 - Pesquisas Coordenadas do Exterior ou com Participação Estrangeira. 1999.
22. Brasil CNS. Resolução CNS 346/05 - Projetos de Pesquisa Multicêntricos 47 ed: Diário Oficial da União, Edição Número de 2005.
23. US. Code of Federal Regulations Sec. 312.21 Phases of an investigation. 2006.
24. Jonas H. Reflexões filosóficas sobre a experimentação com seres humanos In: Jonas H, editor. *Ética, medicina e técnica*. Lisboa: Vega 1994. p. 117-69.
25. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. *Delineando a Pesquisa Clínica*. 1 ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
26. US DHHS-FDA. FDA E8 General Considerations for Clinical Trials. *Federal Register*; 1997. p. 6613-9.
27. Rott P. The Doha Declaration - Good news for public health? *Intellectual Property quarterly*. 2003(1):285-311.

28. Protas J, Cidade C, Fernandes MS, Goldim JR. Vulnerabilidade e consentimento informado em pesquisa. *Revista HCPA*. 2006;26:246-.
29. CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving humans subjects. Geneva: WHO; 1993.
30. Goldim JR, Raymundo MM, Marodin G, Boer APKd, Gazzalle A. Eventos Adversos Graves: avaliação de pesquisas realizadas em um hospital universitário. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 2004;25(2):202-6.
31. US NIH. An Introduction to Clinical Trials. NIH US; 2006.
32. Boer APKd, Pedrosa AP, Salgueiro JB, Raymundo MM, Goldim JR. Programa de monitoramento e avaliação de eventos adversos graves do GPPG-HCPA. *Revista HCPA* 2006;26:248-.
33. Marodin G, Tonial E, Rodrigues JF, Goldim JR. Avaliação das informações sobre risco em projetos farmacológicos. *Revista HCPA*. 2006;26:247-.
34. US. Code of Federal Regulations Sec. 312.85 Phase 4 studies. 2006.
35. CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving humans subjects. Geneva: WHO; 2002.
36. Kennedy B. Judge decides drug company not required to give experimental drug. *Professional Ethics Report - American Association for the Advancement of Science* 2005 Spring 2005:4.
37. Fialuridina. Folha de São Paulo. 1995 29/10/1995;Sect. 2.
38. US FDA. Charging for Investigational Drugs. *Federal Register*; 2006. p. 75168-81.
39. Mund VA. The return on investment of the innovative pharmaceutical firm. In: Cooper JD, editor. *The economics of drug innovation*. Washington: American University; 1969.
40. Ismail F. The Doha declaration on TRIPS and public health and negotiation in the WTO on paragraph 6 - Why PhRMA needs to join the consensus. *The Journal of Intellectual Property*. 2003;6(3):393-402.
41. Jonas H. *Ética, Medicina e Técnica*. Lisboa: Vega; 1994.
42. Goldim JR. O consentimento informado numa perspectiva além da autonomia. *Revista AMRIGS*. 2002;46(3,4):109-16.