

Boletim FÁrmacos: *Ensaio Clínicos*

*Boletim eletrônico para promover
acesso e uso apropriado de medicamentos*
<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>



Volume 3, Edição 2, Maio de 2025



Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos é um boletim eletrônico da **organização Salud y FÁrmacos** que é publicado em português quatro vezes por ano: no último dia de cada um dos meses de: março, junho, setembro e dezembro.

Editores

Fernando Hellmann, Brasil
Núria Homedes Beguer, EUA

Assessores de Ensaios Clínicos

Juan Erviti, Espanha
Gianni Tognoni, Itália
Emma Verástegui, México
Claude Verges, Panamá

Assessor de Publicidade e Promoção

Adriane Fugh-Berman

Correspondentes

Rafaela Sierra, América Central
StevenOrozco Arcila, Colômbia
Raquel Abrantes, Brasil
Renato Ferreira da Silva, Portugal

Equipe de Tradutores

Roberto Galeano
Fernando Hellmann

Webmaster

People Walking

Editores Associados

Albert Figueras, Espanha
Alejandro Goyret, Uruguai
Anahí Dresser, México
Benito Marchand, Equador
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Albin Chaves, Costa Rica
Duilio Fuentes, Peru
Eduardo Hernández, México
Federico Tobar, Panamá
Francisco Debesa García, Cuba
Francisco Rossi, Colômbia
Gabriela Minaya, Peru
Hernán Collado, Costa Rica
José Humberto Duque, Colômbia
Luis Justo, Argentina
Óscar Lanza, Bolívia
René Leyva, México
Sergio Gonorazky, Argentina
Xavier Seuba, Espanha

Boletim FÁrmacos solicita comunicações, notícias e artigos de pesquisa sobre qualquer tema relacionado ao acesso e uso de medicamentos; incluindo farmacovigilância; política de medicamentos; ensaios clínicos; ética em pesquisa; dispensação e farmácia; comportamento da indústria; boas práticas e práticas questionáveis no uso e promoção de medicamentos. Também publica notícias sobre congressos e workshops que serão ou já foram realizados sobre o uso adequado de medicamentos. **Boletim FÁrmacos** inclui uma seção que apresenta resumos de artigos publicados sobre estes tópicos e uma seção bibliográfica de livros.

Os materiais enviados para publicação em um dos números em português devem ser recebidos trinta dias antes da publicação. As submissões devem ser enviadas de preferência por e-mail, de preferência em formato Word ou RTF, para Fernando Hellmann (fernando.hellmann@ufsc.br). Para resenhas de livros envie uma cópia para Fernando Hellmann, Rua Heitor Luz, 97 Ap 1004. CEP 88015-500 Florianópolis, SC, Brasil. ISSN 2996-7309 DOI: 10.5281/zenodo.15314049.

Índice

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(2)

Ensaios Clínicos e Ética

A Declaração de Helsinque 2024 introduz mudanças significativas em resposta aos desafios contemporâneos, porém deixa áreas críticas sem solução Salud y Fármacos	1
Uma Falha Perturbadora no Consentimento Informado em Ensaios para a Doença de Alzheimer Worst Pills, Best Pills Newsletter, janeiro 2025	3

Ensaios Clínicos Questionados

Documentos questionados respaldam vários fármacos Salud y Fármacos	4
Uma Avaliação Crítica Forte do Ensaio da CHAGASICS em pacientes com Cardiomiopatia de Chagásica Anis Rassi Jr	6
Representatividade e notificação de eventos adversos em ensaios clínicos de fase final para tuberculose suscetível à rifampicina: uma revisão sistemática Burman, William et al.	10
Os resultados dos ensaios clínicos para a Duchenne questionam as terapias gênicas Salud y Fármacos	11

Comitês de Ética em Pesquisa

Voando às cegas: Quão rigorosos São os CEPs na Avaliação do Valor Científico? Shum C, Hey SP, Wilkes MS. et al.	12
--	----

Políticas, Regulamentação, Registro, e Divulgação de Resultados

Anvisa aprova novo marco para regras de pesquisa clínica no país Pesquisa Clínica. 16 septiembre 2024	12
Informações conflitantes sobre cegamento em registros de ensaios e pesquisas publicadas: uma revisão sistemática Zhang F, Zhu Y, Zhao S, et al.	13
Transparência em ensaios clínicos com terapias gênicas Salud y Fármacos	14
Reanálises de Dados de Ensaios Clínicos Randomizados Ebrahim S, Sohani ZN, Montoya L, et al.	15

Gestão de Ensaios Clínicos, Metodologia, Custos e Conflitos de Interesses

Utilizando dados reais para uso regulatório Relatório sobre o seminário conjunto do HMA/EMA Big Data Steering Group sobre métodos de evidência do mundo real (EMR) Heads of Medicines Agencies - European Medicines Agency. 14 de junho del 2024	15
Testes Controlados Aleatórios e Ensaios Controlados Randomizados: um erro categórico com consequências Healy, David	16
Avaliação clínica: mudanças excessivas nos desfechos durante ensaios clínicos Prescrire International 2024; 33 (263): 251	16

Ensaios Clínicos e Ética

A Declaração de Helsinque 2024 introduz mudanças significativas em resposta aos desafios contemporâneos, porém deixa áreas críticas sem solução

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(2)

Tags: Declaração de Helsinque, Pesquisa Médica, Placebo, População vulnerável, Proteção do ser humano, Acesso pós-ensaio, Autonomia do paciente, Comitê de ética, Comitê de revisão, Estudo clínico, Ética e consentimento informado, Avaliação de riscos.

A oitava versão revisada da Declaração de Helsinque (1) foi aprovada por unanimidade e adotada na 75ª Assembleia Geral da Associação Médica Mundial (AMM) em Helsinque, Finlândia, no dia 19 de outubro de 2024. A análise e a revisão foram um processo extenso liderado por um grupo de trabalho da AMM com representantes de 19 países que começou em 2022 e ocorreu em várias etapas, envolvendo várias partes interessadas da comunidade global de bioética e especialistas em direito, medicina e saúde pública (A organização Pan-Americana de Saúde, a Organização Mundial da Saúde, o Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas -CIOMS-, Comitês de Ética e órgãos reguladores de países como Bolívia, Costa Rica, Cuba, Equador, El Salvador, Guatemala, Nicarágua, Paraguai, Peru e Trinidad e Tobago foram apoiados pela OPAS na adoção de princípios éticos). Pesquisadores da Universidade de Oxford, da Universidade de Gana, da Universidade da Califórnia em São Francisco e da Faculdade de Medicina de Harvard participaram da discussão, e foram realizados dois períodos de consulta pública e oito reuniões regionais em diferentes partes do mundo, onde foram reunidas as opiniões de cientistas, reguladores, pacientes e organizações da sociedade civil.

Sobre a nova versão da Declaração de Helsinque 2024, a Salud y FÁrmacos destaca:

- Enfoque centrado no participante:** Promove-se a participação ativa dos indivíduos na pesquisa ao considerar seus valores e necessidades, o que se reflete na mudança de “sujeitos” para “participantes” como cocriadores na pesquisa.
- Ética em emergências de saúde pública:** A declaração estabelece que os princípios éticos devem ser mantidos inclusive em contextos de crise, como pandemias, evitando o uso indevido de intervenções não testadas.
- Inclusão e equidade:** abordar as desigualdades estruturais na pesquisa médica, exigir uma distribuição justa dos riscos e benefícios e garantindo a participação de populações tradicionalmente excluídas.
- Integridade e transparência:** É introduzida a obrigação de assegurar a integridade científica, prevenir a má conduta na pesquisa e garantir a publicação oportuna dos resultados de ensaios clínicos.
- Sustentabilidade e proteção ambiental:** É reconhecida a necessidade de minimizar o impacto ambiental da pesquisa médica e de garantir práticas sustentáveis.
- Maior responsabilidade dos comitês de ética:** É reforçada a independência e os recursos dos comitês de ética em pesquisa, garantindo uma supervisão mais rigorosa.
- Necessidade de melhorar os requisitos de consentimento para o uso de dados pessoais.** O consentimento livre e informado para coletar, processar, armazenar e fazer uso secundário previsível de materiais e dados biológicos, assim como para aprovar o uso dessas informações em bancos de dados, deve ser descrito em detalhes nos protocolos e avaliado pelos comitês de ética, de acordo com o contexto de cada país.
- Falta de regulamentação para voluntários sadios:** A declaração continua a não estabelecer salvaguardas adequadas para indivíduos que participam de ensaios clínicos sem benefícios diretos, o que poderia facilitar sua exploração.
- Enfoque fraco na Inteligência Artificial (IA):** Apesar do uso crescente da IA na pesquisa médica, a Declaração não proporciona diretrizes claras sobre privacidade de dados, vieses algorítmicos e nem supervisão ética, e futuras revisões ou notas de esclarecimento devem reforçar as proteções para os participantes quanto ao potencial da IA.
- Aplicabilidade limitada em contextos nacionais:** Em países com regulamentações avançadas, como a Índia e a UE, a Declaração de Helsinque pode ser menos influente devido a regulamentações mais detalhadas e específicas.
- Transparência nos ensaios clínicos sem mecanismos de aplicação claros:** Embora a importância da publicação dos resultados dos ensaios clínicos seja reconhecida, não são estabelecidas sanções concretas para os pesquisadores que descumprirem essa obrigação.
- O que se pesquisa, Como se pesquisa e Como são protegidos os participantes de ensaios clínicos financiados pela indústria.** Sem menosprezar os aspectos positivos da declaração, deve-se observar que ela não inclui mecanismos para abordar os problemas que surgem quando a indústria farmacêutica patrocina protocolos de pesquisa, apesar das evidências de vários países de que esses protocolos nem sempre têm valor social (por exemplo, falta de relevância, ou porque o produto não será comercializado no mercado em que a pesquisa é realizada ou será vendido a preços inacessíveis) [2] ou valor científico (desenhos inadequados de ensaios clínicos e vieses de publicação) [3]; Além disso, o sistema de proteção ao participante é deficiente (comitês de ética em pesquisa sem recursos para avaliar os protocolos da indústria e monitorar a implementação do ensaio, recrutamento por médicos assistentes e formulários de consentimento informado complicados e difíceis de entender, mesmo pelos próprios comitês de ética em pesquisa) [4], entre outros.

Frente a esta nova declaração surgiram críticas majoritariamente positivas:

Resneck JS, líder do grupo de trabalho, explicou em “*Revisões da Declaração de Helsinque em seu 60º aniversário*” [5] como o processo de revisão durou 30 meses e incluiu consultas globais e, apesar das tensões inerentes à bioética, a conquista de considerar a justiça distributiva na pesquisa médica, fortalecendo o papel dos comitês de ética, exigindo transparência nos ensaios clínicos, promovendo uma linguagem mais inclusiva e a relevância da responsabilidade compartilhada entre médicos e pesquisadores foram destacadas. Por sua vez, o artigo reconhece a falta de referência adequada aos requisitos de consentimento e às proteções para os participantes, dado o uso crescente e os riscos associados ao uso de dados pessoais armazenados após o término dos ensaios, especialmente devido ao uso crescente de inteligência artificial, aprendizado de máquina, coleta de dados genéticos, capacidade de reidentificar dados anônimos e o uso indevido desses dados para fins comerciais e políticos.

Carla Sáenz e Sarah Carracedo [6] destacam a importância da revisão de 2024 para reforçar o compromisso com a ética em pesquisa na América Latina e no Caribe, e explicam como a pandemia de covid-19 demonstrou a necessidade de estruturas éticas fortes e a adoção de padrões internacionais para facilitar pesquisas de alto impacto; elas também destacam novas adições consideradas chave, como a ênfase em emergências de saúde pública, integridade das pesquisas e inclusão significativa das comunidades.

Public Health & Policy Ethics [7] enfatiza o respeito à autonomia individual por meio do consentimento informado, destaca a substituição do termo “sujeitos” por “participantes” para indicar colaboradores nas pesquisas, destaca a inclusão responsável de populações vulneráveis com salvaguardas adicionais e a importância de aderir aos princípios éticos durante emergências de saúde pública.

Reis AA et al [8] destacam a importância de manter os padrões éticos em tempos de crise, como pandemias, de considerar a sustentabilidade ambiental na pesquisa, de fortalecer a supervisão ética com mais recursos para os comitês de ética em pesquisa e enfatizam a necessidade de evitar a má conduta na pesquisa e melhorar a integridade científica.

O'Grady, Cathleen [9] considera essa revisão uma das mais significativas desde 1964, destaca a necessidade de proteger voluntários sadios que participam de pesquisas e reforça a ideia de que a pesquisa médica deve considerar as desigualdades estruturais.

Hernández Merino, A [10] menciona que a revisão de 2024 da Declaração de Helsinque busca garantir que os direitos e interesses dos participantes humanos sejam respeitados e que a pesquisa seja realizada com o máximo rigor ético, enfatiza a importância de manter a integridade e a transparência na pesquisa biomédica e destaca uma maior proteção para populações vulneráveis, maior transparência dos ensaios clínicos e compromissos mais fortes com a justiça e com a equidade na pesquisa.

Rodriguez Puga, R. [11] reconhece a atualização da Declaração de Helsinque 2024 como um avanço significativo na ética e na proteção da pesquisa médica, refletindo o compromisso contínuo da comunidade científica e médica de fortalecer os princípios éticos que guiam a pesquisa médica envolvendo participantes humanos, garantindo a proteção de seus direitos e a integridade dos estudos. Destaca proteções reforçadas para populações vulneráveis, maior ênfase na transparência em ensaios clínicos e compromissos mais fortes com a justiça e com a equidade na pesquisa.

No artigo "A Revisão de 2024 da Declaração de Helsinque: Ética Moderna para Pesquisa Médica", publicado no JAMA [12], são discutidas as principais atualizações da Declaração de Helsinque de 2024, com foco em sua evolução histórica e nos desafios contemporâneos da ética médica. Os autores destacam a importância da inclusão equitativa na pesquisa, a necessidade de evitar a exclusão de populações marginalizadas, a responsabilidade compartilhada entre pesquisadores e comitês de ética para garantir a implementação de princípios éticos, a necessidade de gerenciamento ético de dados na era da Inteligência Artificial (IA) e da pesquisa biomédica global. A conclusão é que a revisão de 2024 é um esforço para modernizar a ética da pesquisa médica, mas requer mais ajustes para uma implementação efetiva.

Bompart, François et al. [13] criticam a falta de atenção aos voluntários sadios na nova Declaração 2024 porque o documento não apresenta diretrizes específicas para esse grupo, apesar de seu papel crucial nos estudos de fase I; contudo, eles mencionam que as regras éticas se aplicam tanto a pacientes quanto a voluntários sadios. Os autores propõem uma estrutura ética diferenciada para os voluntários sadios, considerando que eles não obtêm benefícios diretos dos ensaios, uma maior regulamentação da compensação financeira para evitar a exploração dos voluntários e a inclusão de considerações sobre a vulnerabilidade socioeconômica daqueles que participam apenas por incentivos financeiros. Eles concluem que a Declaração de Helsinque 2024 não aborda adequadamente as necessidades éticas específicas de voluntários sadios, deixando uma brecha regulatória significativa.

No artigo: “Ética da IA na Pesquisa Médica: A Declaração de Helsinque 2024” [14], as brechas na regulamentação da IA são destacadas ao mencionar a necessidade de gerenciamento ético de dados porque não é abordado com profundidade o impacto da IA na tomada de decisões médicas. Os autores reconhecem o impacto da IA na sustentabilidade ambiental e a inclusão de grupos sub-representados; porém, essa Declaração não abrange adequadamente o viés algorítmico, a privacidade dos dados e a supervisão ética do uso da IA em ensaios clínicos. Conclui-se que é necessária uma estrutura regulatória mais clara para IA em pesquisas médicas porque a falta de diretrizes concretas sobre IA deixa a porta aberta para futuros dilemas éticos em pesquisas biomédicas.

Chodankar et al [15] argumentam que, embora a Declaração de Helsinque 2024 introduza melhorias significativas e continue sendo uma referência ética global, seu impacto real na prática clínica é limitado devido à existência de regulamentações nacionais mais detalhadas. Eles destacam o fortalecimento da independência dos comitês de ética, a importância do

consentimento informado em biobancos, reconhecem a necessidade de inclusão equitativa em ensaios clínicos e alertam que as preocupações com a privacidade dos dados e os conflitos de interesse não foram resolvidos. Eles questionam se a Declaração continua relevante diante de regulamentações locais mais específicas, como as da Índia e da União Europeia.

Silverman [16] ressalta uma mudança importante na Declaração de Helsinque 2024: “os pesquisadores agora têm a obrigação explícita de publicar os resultados dos ensaios clínicos em prazo oportuno”. Ele observa que os pesquisadores são responsáveis pela divulgação pública dos resultados, chama a atenção para a falta de um padrão universal de “prazo oportuno” que cria incerteza na aplicação desse padrão, aponta que a FDA tem sido lenta em aplicar os regulamentos de transparência, permitindo atrasos de até três anos na publicação de ensaios, e conclui que a inclusão da transparência na Declaração de Helsinque 2024 é um desenvolvimento positivo, mas a falta de um mecanismo claro de aplicação pode limitar seu impacto real.

Bierer, B [17] acolhe essa revisão como um reflexo dos desafios éticos contemporâneos, incluindo a equidade na pesquisa e a colaboração com as comunidades locais, mas percebe que sua implementação prática continua sendo um desafio. Reconhecendo a importância da inclusão responsável de grupos historicamente marginalizados, ele enfatiza a necessidade de uma ética de pesquisa interdisciplinar em um mundo cada vez mais globalizado.

Conclusão: A Declaração de Helsinque 2024 é um passo à frente na modernização da ética da pesquisa médica, mas deixa várias áreas críticas sem solução. Para que ela tenha um impacto real, será necessário reforçar sua aplicação, atualizar suas disposições sobre IA e voluntários sadios e definir mecanismos mais eficazes para garantir a transparência na publicação de ensaios clínicos.

Referências

1. Declaración de Helsinki de la AMM: Principios éticos para las investigaciones médicas con participantes humanos, octubre, 2024. <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
2. Homedes N, Ugalde A. Ensayos clínicos en América Latina: Implicancias para la sustentabilidad y seguridad de los mercados farmacéuticos y el bienestar de los sujetos. *Salud Colectiva*, 2016;12(3):317-345
3. Ioannidis J P A. Clinical trials: what a waste *BMJ* 2014; 349 :g7089 doi:10.1136/bmj.g7089
4. Estudios de Comités de Ética en Investigación de América Latina. <https://www.saludyfarmacos.org/publicaciones/informes/>
5. Resneck JS. Revisions to the Declaration of Helsinki on Its 60th Anniversary: A Modernized Set of Ethical Principles to Promote and Ensure Respect for Participants in a Rapidly Innovating Medical Research Ecosystem. *JAMA*. 2025;333(1):15–17. doi:10.1001/jama.2024.21902. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2825289>
6. Saenz, Carla; Carracedo, Sarah. The revision of the Declaration of Helsinki viewed from the Americas – Paving the way to better research. *JAMA*. 2025;333(1):24-25. doi:10.1001/jama.2024.22270 <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2825285>
7. Firth, Shannon. Informed consent, inclusion prioritized in revised ethics for human trials. *Public Health & Policy Ethics*, MedPage. October 19, 2024. <https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/ethics/112478>
8. Reis AA, Upshur R, Moodley K. Future-Proofing Research Ethics—Key Revisions of the Declaration of Helsinki 2024. *JAMA*. 2025;333(1):20–21. doi:10.1001/jama.2024.22254 <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2825286>
9. O’Grady, Cathleen. Key global bioethics guidelines get dramatic update. Revised Declaration of Helsinki stresses need for equity, protection of vulnerable groups, and research integrity <https://www.science.org/content/article/key-global-bioethics-guidelines-get-dramatic-update>
10. Hernández Merino, A. Declaración de Helsinki: Principios éticos de la investigación médica con seres humanos. Revisión de 2024. *Revista Pediatría de Atención Primaria*, 26(104), 439-443. <https://www.pap.es/articulo/14260/declaracion-de-helsinki-principios-eticos-de-la-investigacion-medica-con-seres-humanos-revision-de-2024>
11. Rodríguez Puga, R. Actualización de la Declaración de Helsinki, avances en ética y protección de la investigación médica. 2025. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 54(1), e025076247. <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/76247>
12. Bibbins-Domingo K, Brubaker L, Curfman G. The 2024 Revision to the Declaration of Helsinki: Modern Ethics for Medical Research. *JAMA*. 2025;333(1):30–31. doi:10.1001/jama.2024.22530. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2825292>
13. Bompert, François et al. Declaration of Helsinki’s missed opportunity for healthy volunteer trials. *The Lancet*, Volume 404, Issue 10467, 2047 – 2048. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39580195/>
14. Ribeiro Junior, Howard Lopes. AI ethics in medical research: the 2024 Declaration of Helsinki. *The Lancet*, Volume 404, Issue 10467, 2048 – 2049. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)02376-6/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)02376-6/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email)
15. Chodankar, Deepa; Bhatt, Arun; Davis, Sanish. Declaration of Helsinki 2024: Too much too late? Perspectives in Clinical Research 16(1): p 1-2, Jan–Mar 2025. DOI: 10.4103/picr.picr_218_24 https://journals.lww.com/picr/fulltext/2025/01000/declaration_of_helsinki_2024_too_much_too_late.aspx
16. Silverman, Ed. Helsinki Declaration says researchers must disclose trial results on a timely basis. The move follows calls for greater oversight. *Statnews*, Oct. 28, 2024 <https://www.statnews.com/pharmalot/2024/10/28/research-helsinki-transparency-trials-disclosure-nih-fda-uk/>
17. Bierer, Barbara. Declaration of Helsinki. Revisions for the 21st century. *JAMA* 2025 Jan 7;333(1):18-19. doi:10.1001/jama.2024.22281. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39425949/>

Uma Falha Perturbadora no Consentimento Informado em Ensaios para a Doença de Alzheimer

(A Disturbing Informed Consent Failure in Alzheimer’s Disease Trials)

Worst Pills, Best Pills Newsletter, janeiro 2025

<https://www.worstpills.org/newsletters/view/1638>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(2)*

Em outubro de 2024, uma reportagem investigativa do *New York Times* revelou que, durante os ensaios clínicos de dois medicamentos recentemente aprovados para o tratamento da

doença de Alzheimer, os participantes não foram informados se sua genética aumentaria os riscos de lesões cerebrais [1]. De acordo com o artigo, nos ensaios dos medicamentos lecanemab

(LEQEMBI) e donanemab (KISUNLA), “os voluntários precisaram assinar termos de consentimento que informam os riscos de lesões cerebrais mais elevados para pessoas com determinados perfis genéticos ao receberem os medicamentos, sendo que os participantes seriam testados para esses riscos, mas sem receber os resultados”.

A FDA aprovou o lecanemab em 2023 e o donanemab em 2024. O Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen se opôs à aprovação de ambos os medicamentos devido aos seus modestos benefícios clínicos em desacelerar temporariamente a taxa de declínio cognitivo em pacientes com a doença de Alzheimer, visto que não compensam seus elevados riscos à segurança. Conforme discutido em publicações anteriores da *Worst Pills, Best Pills News*, os dois medicamentos não recuperam os danos cerebrais causados pela doença de Alzheimer; eles podem desacelerar a taxa de declínio cognitivo por um período, que geralmente é medido em meses [2,3].

Ambos os medicamentos têm advertências de que os anticorpos monoclonais direcionados contra as formas aglomeradas de beta-amiloide, incluindo o lecanemab e o donanemab, podem causar anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIA, amyloid-related imaging abnormalities) [4,5]. Às ARIA estão associadas ao inchaço e ao sangramento cerebral e são mais comuns em pessoas com os perfis genéticos que foram testados nos estudos. Os efeitos adversos graves associados a esses medicamentos para a doença de Alzheimer incluem hemorragia intracerebral grave (sangramento), e alguns casos foram fatais.

Após a publicação do artigo do *Times*, o Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen solicitou à FDA e ao Escritório de Proteção à Pesquisa em Sujeitos Humanos, uma agência do governo federal dos EUA, que investigassem os dois ensaios e as medidas adotadas pelos comitês de ética em pesquisa que aprovaram as cláusulas de sigilo [6]. De acordo com as regulamentações federais, uma das principais proteções para os participantes é a exigência da obtenção do consentimento informado antes de submeter os indivíduos à pesquisa. Se os participantes soubessem

que estavam sob maior risco de lesões cerebrais, eles poderiam ter decidido não participar dos ensaios. Como os resultados dos testes de risco genético são informações que os possíveis participantes gostariam de saber, as revelações sobre as cláusulas de sigilo nos testes da doença de Alzheimer significam que o princípio do consentimento informado foi violado.

Como destacado pelo artigo da *Times*, “os ensaios de medicamentos são, em parte, voltados para esclarecer os riscos, e é por isso que os voluntários são frequentemente informados sobre os potenciais riscos em participar” [7]. A falha do consentimento informado nos ensaios da doença de Alzheimer é um alerta para que os investigadores clínicos e os comitês de ética em pesquisa exerçam um julgamento sólido e garantam que os participantes da pesquisa sejam totalmente informados sobre seus riscos.

Referências

1. Bogdanich W, Kessler C. What drugmakers did not tell volunteers in Alzheimer’s trials. *New York Times*. October 23, 2024. <https://www.nytimes.com/2024/10/23/health/alzheimers-drug-brain-bleeding.html>. Accessed November 4, 2024.
2. *Worst Pills, Best Pills News*. Lecanemab for Alzheimer’s disease: do not use. October 2023.
3. *Worst Pills, Best Pills News*. Donanemab (Kisunla): a bad choice for Alzheimer’s disease. November 2024.
4. Prescribing information: Leqembi. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269Orig1s001lbl.pdf. Accessed November 5, 2024.
5. Prescribing information: Kisunla. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761248s000lbl.pdf. Accessed November 5, 2024.
6. Public Citizen. Federal officials should investigate conduct of Alzheimer’s disease trials. October 23, 2024. <https://www.citizen.org/news/federal-officials-should-investigate-conduct-of-alzheimers-disease-trials/>. Accessed November 5, 2024.
7. Bogdanich W, Kessler C. What drugmakers did not tell volunteers in Alzheimer’s trials. *New York Times*. October 23, 2024. <https://www.nytimes.com/2024/10/23/health/alzheimers-drug-brain-bleeding.html>. Accessed November 5, 2024.

Ensaios Clínicos Questionados

Documentos questionados respaldam vários fármacos

Salud y Fármacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(2)

Tags: Neurociência, qualidade da investigação médica, ética médica, rigor metodológico, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Demência vascular, Acidente vascular cerebral.

Um dossiê recente documentou supostas manipulações de imagens em mais de 100 artigos científicos publicados por Masliah, ex-chefe de neurociência do Instituto Nacional de Envelhecimento dos EUA. Ele também identificou 238 patentes ativas relacionadas a doenças neurológicas que citam os estudos questionados. Tudo isso gera preocupações para várias empresas farmacêuticas que têm baseado o desenvolvimento de tratamentos nas conclusões dos estudos [1].

A empresa de biotecnologia Ever Pharma usou os estudos de Masliah para apoiar a eficácia da Cerebrolysin, uma mistura de

peptídeos (cadeias curtas de aminoácidos) derivados de cérebros de suínos. Embora pequenos ensaios clínicos sugiram benefícios cognitivos modestos na doença de Alzheimer e na demência vascular, não há estudos em larga escala que os apoiem, nem foram aprovados pela FDA para uso nos EUA. A Ever Pharma distribui o medicamento em dezenas de países para tratar demência e AVC.

Ademais, a empresa Neuropore cita sete artigos de Masliah com imagens aparentemente alteradas relacionadas ao desenvolvimento da minzasolmina, um possível tratamento para Parkinson, que está em fase inicial de seus ensaios clínicos. De todos os produtos que Masliah ajudou a desenvolver, esse é o mais importante. Além disso, a Masliah forneceu imagens para um artigo publicado em 2023 no NPJ Parkinson's Disease.

Segundo o dossiê, as imagens apresentadas nesse estudo, que supostamente mostram benefícios aprimorados da minzasolmina em modelos murinos, parecem ter sido alteradas.

O desenvolvimento da minzasolmina é apoiado por grandes empresas farmacêuticas. Em 2015, a NeuroPore licenciou o desenvolvimento e comercialização para a empresa farmacêutica UCB, sediada em Bruxelas, por US\$ 63 milhões, além de pagamentos adicionais sujeitos a avanços futuros. Posteriormente, a Novartis, sediada na Suíça, pagou US\$ 150 milhões para a UCB, com a possibilidade de um total de US\$ 1,5 bilhão, pelo direito de co-desenvolver a minzasolmina e outro medicamento experimental. A UCB disse que não tem conhecimento de fatos ou circunstâncias que levantem preocupações sobre a qualidade, validade e segurança do programa de desenvolvimento clínico em andamento para a minzasolmina, que, segundo Schots, é apoiado por evidências adicionais além do trabalho contestado de Masliah. As empresas farmacêuticas UCB e Novartis anunciaram que irão investigar a validade dos estudos pré-clínicos.

Tanto a Ever Pharma quanto a NeuroPore informaram que irão revisar os dados afetados e evitarão usá-los até que a situação seja esclarecida. A Springer Nature, editora de várias das revistas nas quais os estudos questionados foram publicados, indicou que será investigador das acusações.

Em conclusão, o artigo revela um possível escândalo científico com amplas repercussões para a pesquisa neurológica e para a indústria farmacêutica. As alegações contra Masliah podem lançar dúvidas sobre a validade dos tratamentos em desenvolvimento e afetar a confiança nas publicações científicas. Embora as empresas envolvidas afirmem que suas pesquisas não se baseiam exclusivamente no trabalho questionado, elas iniciaram revisões internas para avaliar a magnitude do problema.

Informação adicional

Na mesma edição da *Science*, foi publicado um artigo com muitos outros detalhes do ocorrido (Daniel Garcia. Imagem imperfeita. Dezenas de artigos de Eliezer Masliah, neurocientista proeminente e alto funcionário do NIH, caem sob suspeita [Scores of papers by Eliezer Masliah, prominent neuroscientist and top NIH official, fall under suspicion] *Science* 2024; 385 (6716) que, entre outras coisas, diz o seguinte:

Em 2016, quando o Congresso dos EUA alocou um orçamento para a pesquisa da doença de Alzheimer, o Instituto Nacional do Envelhecimento (*National Institute of Aging*, NIA) escolheu Eliezer Masliah como um dos principais líderes da iniciativa. Ele assumiu a Divisão de Neurociência da agência, cujo orçamento (US\$ 2,6 bilhões no último ano fiscal) é superior ao que o resto do NIA recebe no total.

Como embaixador federal líder na comunidade de pesquisa e consultor sênior do diretor do NIA, Richard Hodes, Masliah teve enorme influência no estudo e no tratamento de doenças neurológicas.

Masliah parecia ser a opção ideal. O médico e neuropatologista realizou pesquisas na Universidade da Califórnia em San Diego (UCSD) durante décadas, e sua motivação, curiosidade e

produtividade o catapultaram para a linha de frente dos estudos em as doenças de Alzheimer e Parkinson. Seus aproximadamente 800 artigos de pesquisa, muitos deles sobre como essas doenças danificam as sinapses, as junções entre os neurônios, fizeram dele um dos cientistas mais citados em seu campo. Seu trabalho sobre tópicos como a alfa-sinucleína (uma proteína ligada a ambas as doenças) continuam sendo influentes na ciência básica e clínica.

Masliah não atua mais como diretor da divisão de neurociência da NIA, e não se sabe se ele ainda está vinculado.

O trabalho de Masliah, por exemplo, ajudou a obter a aprovação da FDA para ensaios clínicos de um anticorpo chamado prasinezumabe para Parkinson. O medicamento, fabricado pela Prothena (uma empresa com muito dinheiro), tem como alvo a alfa-sinucleína, cujo acúmulo no cérebro tem sido associado aos sintomas físicos e cognitivos debilitantes da doença. Porém, em um ensaio com 316 pacientes com Parkinson, publicado em 2022 no *The New England Journal of Medicine*, o prasinezumabe não mostrou nenhum benefício em comparação com um placebo. E os voluntários que receberam infusões do anticorpo sofreram bem mais efeitos colaterais, como náuseas e dores de cabeça, do que os do grupo placebo que receberam infusões simuladas. A Prothena está agora colaborando em outro ensaio do medicamento candidato envolvendo 586 pacientes com Parkinson.

Em temas chave relacionados a Alzheimer e Parkinson, Masliah frequentemente está entre os 10 maiores pesquisadores do mundo (e muitas vezes em primeiro lugar – veja o gráfico abaixo) pelo número de artigos e citações a eles, de acordo com uma análise de dados do Dimensions Analytics, um banco de dados de pesquisa acadêmica da Digital Science, sediada no Reino Unido (veja o gráfico anterior). Por exemplo, Masliah ficou em primeiro lugar em artigos que usaram os termos “synuclein” e “synapse”.

Opinião de Salud y Fármacos:

Esse caso levanta sérias preocupações sobre a integridade científica e a responsabilidade de pesquisadores e editores. A revisão por pares e as revistas científicas têm a obrigação de garantir a qualidade e a validade dos estudos publicados.

A grande presença de imagens questionáveis em revistas de prestígio sugere falhas nos mecanismos de controle editorial. A suposta manipulação de dados e/ou imagens em pesquisas médicas é uma violação do princípio da veracidade e pode afetar a confiança pública e científica nas descobertas do tratamento neurológico. Além disso, se dados fraudulentos influenciarem a aprovação ou a comercialização de medicamentos, o impacto na saúde pública é muito alto, dado o risco de expor os pacientes a tratamentos ineficazes ou potencialmente prejudiciais, violando o princípio da não maleficência.

As empresas que basearam seus planos de desenvolvimento nos estudos de Masliah devem ser transparentes sobre a influência desses dados em seus ensaios clínicos e garantir que os pacientes não sejam prejudicados pelo possível uso de informação científica incorreta. Esse caso ressalta a importância de fortalecer a integridade científica e a supervisão da pesquisa biomédica,

garantindo que os avanços na saúde sejam baseados em evidências confiáveis e verificáveis.

”.

Alzheimer no título/resumo

SUBCAMPO	Total de artigos	Classificação mundial (Quantidade de artigos)	Citações aos artigos	Classificação Mundial (Quantidade de citações)
Degeneração do nervo	43	2	6972	6
Sinaptofisina	57	1	10610	1
Sinucleínas	89	2	12467	4
Amiloide	296	30	55273	9
Sinapse	92	1	18130	2
Neuropatologia	30	55	6170	10
Modelos camundongos	139	6	21115	3
Cerebrosilina	22	2	576	2

Parkinson no título/resumo

SUBCAMPO	Total de artigos	Classificação mundial (Quantidade de artigos)	Citações aos artigos	Classificação Mundial (Quantidade de citações)
Degeneração do nervo	21	9	3561	23
Sinaptofisina	6	1	1252	2
Sinucleínas	220	1	31106	3
Sinapse	26	3	3460	6
Neuropatologia	17	7	908	38
Modelos camundongos	124	1	13635	1

Digital Science, banco de dados Dimensions, junho de 2024. Em rosa, os campos nos quais Masliah teve maior impacto.

Fonte Original

1. Piller, Charles. Challenged papers underpin several drugs. *Science* 2024; Vol 385, Issue 6716 p. 1410 DOI: [10.1126/science.adt3536](https://doi.org/10.1126/science.adt3536) <https://www.science.org/doi/10.1126/science.adt3536>

Uma Avaliação Crítica Forte do Ensaio da CHAGASICS em pacientes com Cardiomiopatia de Chagásica

(A Strong Critical Appraisal of the CHAGASICS Trial in patients with Chagas Cardiomyopathy)

Anis Rassi Jr

Sensible Medicine, 16 de diciembre de 2024

<https://www.sensible-med.com/p/a-strong-critical-appraisal-of-the>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2025; 3(2)

O Dr. Anis Rassi Jr. ajudou no desenho deste ensaio. Ele acabou renunciando à autoria devido a falhas na conduta e na denúncia do ensaio clínico. O JAMA-Cardiology recusou-se a publicar suas preocupações.

Um dos objetivos da *Sensible Medicine* é dar voz às avaliações críticas que são rejeitadas pelas revistas médicas. Há duas mensagens importantes na avaliação do Dr. Rassi: [1] os erros específicos que esse ensaio poderia induzir no tratamento de pacientes com cardiomiopatia chagásica; mas a mensagem principal é [2] o que isso diz sobre a conduta científica e a publicação.

A primeira seção é a explicação do Dr. Rassi de suas interações com a revista; a segunda seção é uma lista detalhada de críticas e erros no artigo.

O Ensaio CHAGASICS: Uma falha Preocupante da Revisão por Pares em Uma Importante Revista de cardiologia

(*The CHAGASICS Trial: A Disturbing Failure of Peer Review at a Leading Cardiology Journal*)

Anis Rassi Jr., MD, PhD, FAHA, FACP, FACP, Diretor Científico do Hospital Anis Rassi, Goiânia, Brasil

Enviei uma carta ao editor sobre o ensaio CHAGASICS, publicado recentemente no *JAMA Cardiology* [1]. Foi-me recomendado enviar formalmente uma carta ao editor expondo minhas preocupações. Essa carta foi rejeitada pelo editor-chefe.

Isso me impeliu a compartilhar minha análise detalhada do ensaio CHAGASICS e os slides de uma apresentação recente que fiz no Congresso Brasileiro de Arritmias [2]. Meu objetivo é esclarecer a respeito da qualidade dos artigos científicos que estão sendo publicados.

Estou curioso para ver como o *JAMA Cardiology* abordará os inúmeros erros que deixou passar em seu processo de revisão: Manterão o status quo, desconsiderando as discrepâncias

identificadas? Implementarão correções para os diversos erros identificados na revisão por pares após a publicação e se apropriarão das descobertas, ou os autores emitirão uma retratação, atribuindo essas inconsistências substanciais a meros erros tipográficos – podendo até potencialmente eliminar os comentários existentes sobre essas discrepâncias do manuscrito?

Seria preocupante se essas correções fossem feitas sem reconhecer que esses problemas metodológicos foram inicialmente identificados a partir de uma correspondência que a revista se recusou a publicar.

23 de outubro de 2024

Ao Conselho Editorial do JAMA Cardiology,

Escrevo para expressar minhas profundas preocupações com respeito à publicação do ensaio CHAGASICS [1]. O objetivo do ensaio era avaliar o papel dos cardioversores desfibriladores implantáveis (CDI) comparando-os com a amiodarona em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica, porém o ensaio apresenta muitos erros críticos que comprometem seus resultados.

A grande quantidade de falhas metodológicas, erros de cálculo, interpretação errônea da literatura e omissão de dados cruciais é profundamente preocupante. Esses erros são inaceitáveis e levanta sérias questões sobre o processo de revisão por pares que permitiu que esse ensaio fosse publicado em sua forma atual.

1. Poder estatístico e a natureza de baixa potência do ensaio

O ensaio foi inicialmente projetado para registrar 1.100 pacientes, o que proporcionou 90% de poder estatístico para detectar uma diferença significativa entre os grupos CDI e amiodarona. Porém, como somente 323 pacientes foram avaliados, o ensaio ficou com poder estatístico muito baixo. Com base nas premissas originais (30% de mortalidade no grupo da amiodarona e uma redução de risco relativo (RRR) de 30% no grupo do CDI), o estudo alcançou apenas 46% de poder estatístico, muito abaixo dos 90% pretendidos. Ao adaptar as expectativas para refletir a realidade do estudo, onde foi observada uma taxa de mortalidade de 38,6% no grupo da amiodarona, e mantendo a mesma RRR de 30% no grupo do CDI, o poder estatístico aumentou ligeiramente para 60%.

Essa redução drástica no poder estatístico não foi reconhecida adequadamente no manuscrito. Uma redução tão grande no poder estatístico limita a capacidade do estudo de detectar diferenças reais entre os grupos. Tendo isso em mente, os resultados relatados, como a redução nas hospitalizações por insuficiência cardíaca em três anos e até mesmo a questionável redução na mortalidade total nos primeiros anos de acompanhamento, são provavelmente o efeito de ruído estatístico.

As deficiências apresentadas pressupõem que o CHAGASICS tinha a potência adequada — da qual não tinha.

2. Análise da intenção de tratar modificada (Intention-to-Treat, ITT)

O estudo alterou a análise da ITT original (consulte o documento do desenho [3]) ao adotar uma abordagem da "ITT modificada",

excluindo 15 pacientes do grupo da amiodarona e 24 do grupo do CDI que não receberam as intervenções previstas.

Essa modificação, particularmente problemática devido ao tamanho reduzido da população do estudo, exacerbou os desequilíbrios nas características iniciais, incluindo a distribuição dos escores Rassi e o gênero masculino. Essas exclusões após a randomização violam os princípios do ITT, que existem para preservar a comparabilidade entre os grupos. Os autores não reconheceram esse desvio significativo da prática padronizada.

3. Cálculo errôneo das porcentagens de uso de medicamentos

Outro erro notável é o cálculo errôneo das porcentagens de uso de medicamentos no final do monitoramento. Os autores apresentaram erroneamente uma redução no uso de medicamentos para insuficiência cardíaca, quando na realidade seu uso aumentou.

Esse erro ocorreu porque os autores calcularam as porcentagens com base no número total de pacientes (323) em vez dos valores apropriados dos grupos (157 para CDI e 166 para amiodarona). Por exemplo, o uso de betabloqueadores no final do monitoramento foi reportado como 38,1% no grupo CDI, mas a porcentagem correta, baseada em 123 dos 157 pacientes no grupo CDI, é 78,3%. Esse erro deturpa a interpretação do uso de medicamentos no estudo. Todas as outras porcentagens de medicamentos reportadas no final do monitoramento estão igualmente incorretas.

A declaração no artigo, “Reconhecemos que, apesar das instruções explícitas do protocolo com relação à terapia médica, o baixo uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina II e β -bloqueadores pode ter influenciado os desfechos de morte por IC e internação” (eTabela 7 no Suplemento 2), está incorreta.

Longe de mostrar uma redução, a utilização de medicamentos aumentou durante o período do estudo, o que se alinha com o curso clínico esperado desses pacientes.

Como um erro tão básico de aritmética pode passar despercebido pelo autor, coautores, revisores e editores?

4. Relatos questionáveis de internação por insuficiência cardíaca

O relato de internações por insuficiência cardíaca está repleto de contradições. Os autores relatam uma redução nas internações aos três anos no grupo do CDI, ao mesmo tempo em que relatam um aumento nas mortes por insuficiência cardíaca no mesmo grupo em seis anos. Isso não faz sentido do ponto de vista clínico. Nenhum estudo anterior demonstrou que os CDIs reduzem as internações por insuficiência cardíaca— pelo contrário, os CDIs são frequentemente associados a um aumento de internações devido à progressão da insuficiência cardíaca, especialmente quando se trata de choques frequentes [4]. Além disso, o aumento nas mortes por insuficiência cardíaca somente se tornou aparente após quatro anos, mas os autores inexplicavelmente optaram por analisar os internados por insuficiência cardíaca na marca de três anos, excluindo todos os dados subsequentes.

Esse registro seletivo não só é enganoso, mas também metodologicamente suspeito. Conforme relatado, questiono se os pacientes foram simplesmente deixados para morrer em casa devido à insuficiência cardíaca, o que explicaria a suposta redução das internações.

5. Inconsistências nos relatos de eventos adversos

O relatório de eventos adversos relacionados ao CDI contém erros. Na Tabela 3, que informa o número de pacientes que receberam choques apropriados e impróprios de CDI, as somas não batem. Por exemplo, o número total de choques relatados (81) não pode ser contabilizado pelo número de choques apropriados (48) e número impróprios (19). Além disso, o número de pacientes que receberam choques (56) é inconsistente com a soma dos pacientes que receberam choques apropriados e impróprios (40 + 13). As mesmas discrepâncias ocorreram com o relato da terapia de estimulação antitaquicardia.

Esse não é um pequeno erro. Ele demonstra uma falta fundamental de rigor na divulgação de dados básicos. Como outro erro aritmético óbvio pode ser aprovado na revisão por pares? Isso põe em dúvida a precisão geral dos dados apresentados no estudo.

6. Nenhuma informação sobre o uso de amiodarona no grupo de CDI e minha renúncia à autoria

Não há menção ao fato de se os pacientes do grupo CDI receberam amiodarona durante o estudo, apesar de ela ser comumente prescrita em conjunto nessas situações. A amiodarona realmente não foi usada ou esses dados foram simplesmente omitidos? A transparência sobre esse assunto é fundamental.

Se a amiodarona foi usada no grupo do CDI, o cruzamento se torna um grande problema, e a comparação passa a ser entre amiodarona versus amiodarona + CDI, e não apenas CDI versus amiodarona.

A falta de clareza sobre esse ponto crucial levanta dúvidas significativas sobre a integridade e as conclusões do estudo. Como um dos desenhistas originais do estudo CHAGASICS, tenho conhecimento em primeira mão dos autores do estudo de que a maioria dos pacientes do grupo CDI recebeu amiodarona à medida que o estudo avançava. Esse fato importante, que não consta na publicação, precisa ser esclarecido. Sem isso, a interpretação dos resultados se torna questionável. É fundamental mencionar que, como pesquisador principal, estive envolvido desde o início do estudo até sua conclusão. O objetivo principal do estudo era determinar se o escore Rassi poderia orientar a seleção do tratamento entre CDI e amiodarona para pacientes com cardiomiopatia chagásica, com mortalidade por todas as causas como desfecho primário.

Dadas as minhas preocupações com relação à apresentação e interpretação planejadas dos resultados do estudo, retirei minha autoria antes do envio do manuscrito ao periódico. Essa decisão foi minha, para garantir que minha crítica não pudesse ser vista como decorrente da minha exclusão do estudo. (Nota do editor: O Dr. Rassi Jr. é o segundo autor do artigo segundo o documento de desenho [3]).

Também é importante observar que a apresentação dos resultados parece favorecer o escore de Rassi [5] como uma ferramenta útil para orientar o uso do CDI na prevenção primária da doença de Chagas. Porém, o estudo não tem o poder estatístico e o rigor metodológico para apoiar essa conclusão. Isso é particularmente preocupante, já que a validação do escore de Rassi para essa finalidade representaria um grande avanço no campo da gestão da doença de Chagas e poderia influenciar significativamente a tomada de decisão clínica. Fazer tais afirmações sem evidências de apoio adequadas poderia levar a aplicações clínicas impróprias do escore.

7. Eros na Seção de Discussão

Vários erros críticos na discussão distorcem estudos importantes. Os autores afirmam incorretamente que o ensaio SCD-HeFT teve um acompanhamento de 4,5 meses, quando, na verdade, teve dez vezes essa duração — 45,5 meses [6]. Esse é um erro significativo, pois os resultados de longo prazo do ensaio são fundamentais para entender o impacto dos CDIs na mortalidade. Outro erro: os autores confundem duas meta-análises distintas. A frase “A systematic review and meta-analysis of 13 retrospective studies including 1041 patients” (Uma revisão sistemática e meta-análise de 13 estudos retrospectivos incluindo 1041 pacientes) refere-se à meta-análise conduzida por Rassi et al [7]. Porém, sua declaração subsequente, “...sugeri que o implante de CDI, em comparação com a amiodarona, não foi associado a uma taxa de mortalidade por todas as causas mais baixa. A taxa de mortalidade anual relatada foi de 9,7% para o CDI e 9,6% para a amiodarona” refere-se a um estudo diferente, conduzido por Carmo et al. Essa confusão é ridícula e imperdoável, e enfraquece a credibilidade da discussão.

8. Inclusão sem lógica da necessidade de um marcapasso como resultado secundário

Outra falha crítica no estudo é a inclusão da “necessidade de marca-passo” como resultado secundário, uma decisão que foi imposta pelo primeiro autor. Eu me opus veementemente a essa inclusão porque ela não fazia sentido, já que todos os pacientes do grupo CDI já tinham um marcapasso de reserva como parte do implante do CDI.

Nenhum estudo prévio incluiu isso como um desfecho significativo, pois é redundante e irrelevante nesse contexto. Além disso, se considerarmos a internação por qualquer motivo, o grupo do CDI teria naturalmente taxas de internação mais altas porque o próprio implante do CDI requer internação hospitalar.

9. Falta de adjudicação de eventos

O estudo desviou-se de seu protocolo original, que especificava que os eventos clínicos seriam julgados por um comitê independente. Isso não ocorreu, o que é particularmente preocupante, uma vez que os três resultados secundários relatados como favoráveis ao CDI (redução de internados por insuficiência cardíaca, morte súbita cardíaca e necessidade de marca-passo) são subjetivos.

Em um estudo em aberto, a adjudicação independente é essencial para garantir o relato imparcial de tais resultados.

10. Conclusões enganosas e impróprias

O estudo não teve potência suficiente para seu desfecho primário de mortalidade por todas as causas. Apesar de não ter sido

encontrada nenhuma diferença entre o CDI e a amiodarona para a mortalidade total, esse resultado é inconclusivo devido ao risco alto de resultados falsos negativos (erro do Tipo II).

Embora alguns desfechos secundários sugiram benefícios do CDI (redução de morte súbita cardíaca, internações por insuficiência cardíaca e necessidade de marca-passo), essas descobertas positivas devem ser interpretadas com extrema cautela, dado o baixo poder estatístico do estudo e o aumento do risco de resultados falso-positivos em análises secundárias (erro Tipo I). Seria necessário um estudo maior e com potência adequada para determinar definitivamente o benefício da mortalidade e a confiabilidade dos resultados secundários observados.

Mesmo deixando de lado a questão do poder estatístico, as conclusões apresentadas pelos autores são problemáticas por várias motivos:

1. Apesar de o CDI ter reduzido as mortes cardíacas súbitas, essa vantagem foi completamente anulada por um aumento na mortalidade relacionada à insuficiência cardíaca, resultando em nenhum efeito líquido sobre a mortalidade cardiovascular ou geral.
2. A redução relatada nas internações por insuficiência cardíaca é metodologicamente falha e clinicamente questionável, pois foi relatada somente na marca de 3 anos e não foi abordada no acompanhamento completo de 6 anos.
3. A terapia com CDI está normalmente associada a taxas de internação mais altas devido a complicações, problemas relacionados ao dispositivo e choques--fatores que não foram suficientemente considerados na análise.

11. Relevância clínica e considerações ao paciente

Embora o estudo tente demonstrar o potencial benefício dos CDIs, as implicações na prática, conforme derivadas dos dados, são muito menos promissoras. Um paciente que recebe o implante profilático de CDI enfrenta uma probabilidade maior de ser internado, seja pelo próprio implante do CDI ou por complicações relacionadas. Ele também tem 36% de chance de receber um choque angustiante impróprio ou adequado, e é improvável que o CDI evite sua morte como um todo, especialmente por insuficiência cardíaca.

Ironicamente, evitar o CDI pode resultar em uma morte mais digna por parada cardíaca súbita do que por um declínio prolongado da insuficiência cardíaca, que o CDI não pode evitar. Além disso, quase todos os pacientes do grupo do CDI ainda necessitam de amiodarona (minha própria suposição), o que complica a narrativa da eficácia do CDI apresentada pelos autores.

12. O papel do lobbying para os CDIs no Brasil

No Brasil, tem havido um forte lobbying em defesa do uso de CDIs na prevenção primária de complicações relacionadas à doença de Chagas.

Considerando a abordagem dos autores (manipulação da linguagem para distorcer os resultados, destacando os supostos benefícios do tratamento experimental (CDIs), apesar das diferenças estatisticamente não significativas no resultado

primário), esse ensaio corre o risco de ser citado seletivamente para apoiar essa iniciativa.

13. Minhas Sugestões para Publicação de Estudos como o do CHAGASICS

Estudos de baixa potência como o do CHAGASICS ainda podem ser publicados, mas somente se certas regras forem seguidas para garantir credibilidade e rigor científico.

- Deve-se manter extrema transparência, com exposição clara das limitações do estudo.
- Deve haver uma ampla discussão sobre o poder estatístico, com destaque para a baixa potência do estudo e suas implicações discutidas abertamente.
- Nenhuma alegação de eficácia deve ser feita em estudos de baixa potência.
- Os dados devem ser apresentados como preliminares, com sugestões de como podem ser úteis em estudos futuros.
- Os pesquisadores devem discutir as lições aprendidas com o estudo e como elas podem melhorar o desenho de ensaios futuros.

O estudo CHAGASICS não atendeu a esses critérios. A falta de transparência, a falta em relatar dados importantes e a análise estatística errônea desafiam severamente a validade de suas conclusões.

Por esses motivos, acredito firmemente que o conselho editorial deve reconsiderar a inclusão do estudo no JAMA Cardiology e questionar se um estudo com tantas questões críticas deve permanecer na literatura científica.

14. Este estudo deve ser retratado?

Dada a quantidade desses erros, questiono se esse estudo atende aos critérios de publicação. Na verdade, ele pode muito bem ser uma das publicações mais problemáticas já produzidas no campo da pesquisa em doença de Chagas. Peça respeitosamente ao conselho editorial que reavalie este estudo e, se necessário, considere retrai-lo para manter os altos padrões científicos para o avanço do conhecimento médico.

15. Meus pontos de aprendizagem chave sobre potência e erro

1. Para “supostos” resultados primários negativos (mortalidade total):

Não se pode simplesmente dizer “não existe diferença” ou “não reduziu o risco”

É preciso reconhecer o risco de perder efeitos reais (erro do Tipo II)

É preciso dizer “inconclusivo” em vez de “negativo ou neutro”

2. Para "supostos" resultados secundários positivos (redução na morte súbita cardíaca, dos internados por insuficiência cardíaca e da necessidade de marca-passo):

Não podem ser aceitos pelo seu simples valor nominal
É preciso reconhecer o alto risco de falsos positivos

É preciso ter mais cautela em estudos de baixa potência
Permanecer vigilante com relação a relatos científicos
distorcidos

3. Mensagem geral:

Estudos de baixa potência são problemáticos em AMBAS as
direções
Podem perder efeitos reais (erros do Tipo II)
Podem produzir resultados positivos não confiáveis (erros do
Tipo I)
A potência adequada é crucial para uma pesquisa confiável

Referências

1. Martinelli-Filho M, Marin-Neto JA, Scanavacca MI, et al. Amiodarone or Implantable Cardioverter-Defibrillator in Chagas Cardiomyopathy: The CHAGASICS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2024;9(12):1073–1081. doi:10.1001/jamacardio.2024.3169
2. Correct Interpretation Of The Chagasics Trial, apresentado em 41st Brazilian Congress of Cardiac Arrhythmias October 31 - November 2, 2024, Curitiba, PR, Brazil <https://docs.google.com/presentation/d/10N0igeOgra4SazKqjSAj4jkx5WSBHogv/edit#slide=id.p1>
3. Martinelli M, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, de Paola AA, Berwanger O, Scanavacca MI, Kalil R, de Siqueira SF. CHronic use of Amiodarone aGAINSt Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J.* 2013 Dec;166(6):976-982.e4. doi: 10.1016/j.ahj.2013.08.027. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24268211.
4. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Cannom DS; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II Investigators. Causes and consequences of heart failure after prophylactic implantation of a defibrillator in the multicenter automatic defibrillator implantation trial II. *Circulation.* 2006 Jun 20;113(24):2810-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.577262.
5. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, Hasslocher-Moreno A, Sousa AS, Scanavacca MI. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006 Aug 24;355(8):799-808. doi: 10.1056/NEJMoa053241. PMID: 16928995.
6. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Jan 20;352(3):225-37. doi: 10.1056/NEJMoa043399. Erratum in: *N Engl J Med.* 2005 May 19;352(20):2146. PMID: 15659722.
7. Rassi FM, Minohara L, Rassi A Jr, Correia LCL, Marin-Neto JA, Rassi A, da Silva Menezes A Jr. Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcome After Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients With Chagas Heart Disease. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019 Oct;5(10):1213-1223. doi: 10.1016/j.jacep.2019.07.003. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31648747.
8. Carmo AAL, de Sousa MR, Agudelo JF, Boersma E, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Morillo CA. Implantable cardioverter-defibrillator in Chagas heart disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cardiol.* 2018 Sep 15;267:88-93. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.091. Epub 2018 May 29. PMID: 29871807

Representatividade e notificação de eventos adversos em ensaios clínicos de fase final para tuberculose suscetível à rifampicina: uma revisão sistemática

(Representativeness and adverse event reporting in late-phase clinical trials for rifampin-susceptible tuberculosis: a systematic review)

Burman, William et al.

The Lancet Infectious Diseases, 2025;25:2e86-e98

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(24\)00597-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(24)00597-8/abstract)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(2)*

Fizemos uma revisão sistemática e uma meta-análise de ensaios clínicos sobre o tratamento da tuberculose sensível à rifampicina, com o objetivo de avaliar a representatividade dos participantes em comparação com as características da população global de pessoas com tuberculose, bem como a adequação da notificação de eventos adversos. Pesquisamos nas bases de dados MEDLINE, Embase, Registro Central de Ensaios Controlados da Cochrane e Banco de Dados de Revisões Sistemáticas da Cochrane, no período de 1º de janeiro de 2000 a 10 de dezembro de 2023, por ensaios que incluíssem no mínimo 50 participantes por grupo e que tivessem acompanhamento até, pelo menos, a conclusão do tratamento.

Foram excluídos os estudos que compararam diferentes formulações de medicamentos padrão (por exemplo, comprimidos de combinação de dose fixa); que tinham como objetivo principal a inclusão de participantes com tuberculose resistente à isoniazida ou à rifampicina; que avaliaram tratamentos para prevenção da infecção por tuberculose; que testaram suplementação alimentar ou vitamínica; que investigaram vacinas ou outras intervenções baseadas no sistema imunológico; que avaliaram apoio à adesão ao tratamento ou

mecanismos relacionados ao sistema de saúde; ou que incluíram participantes com tuberculose, mas nos quais o tratamento em si não foi randomizado (ou seja, ensaios clínicos sobre o momento de início da terapia antirretroviral). Protocolos de ensaio e estudos indisponíveis em inglês também foram excluídos.

Os desfechos avaliados foram os critérios de inclusão e exclusão, as características dos participantes e o relato de eventos adversos. Essa revisão sistemática foi registrada prospectivamente (PROSPERO ID CRD42022373954). Identificamos 7.328 artigos, dos quais 40 foram elegíveis para análise. As características demográficas, incluindo sexo, foram relatadas para 20.420 participantes, dos quais 6.663 (33%) eram mulheres e 13.757 (67%) eram homens. Observamos que pessoas fortemente afetadas pela pandemia global de tuberculose foram frequentemente excluídas da participação: dos 40 ensaios, 25 (62,5%) excluíram pessoas com menos de 18 anos, 12 (30,0%) excluíram pessoas com 65 anos ou mais, 34 (85,0%) excluíram pessoas grávidas ou lactantes, 12 (30,0%) excluíram pessoas com diabetes e 11 (27,5%) excluíram pessoas com uso excessivo de álcool, drogas ou ambos.

Nos nove ensaios que relataram a inclusão de pessoas com diabetes, a proporção combinada de participantes com diabetes (9%) foi inferior às estimativas globais da proporção de pessoas com tuberculose que também têm diabetes (16%). Foram identificadas lacunas importantes na apuração, análise e interpretação de eventos adversos. Dos 40 ensaios, uma minoria relatou medidas de aceitabilidade do esquema terapêutico: 14 (35,0%) relataram desistência do estudo, 8 (20,0%) relataram interrupção temporária e 16 (40,0%) relataram interrupção permanente da terapia designada, e 11 (27,5%) relataram dados sobre adesão ao tratamento.

Os resultados dos ensaios clínicos para a Duchenne questionam as terapias gênicas

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(2)

Tags: Elevidys, terapias génicas e desenvolvimento do câncer, ensaios clínicos para a Duchenne, complicações da terapia génica

No ensaio clínico conduzido pela Pfizer, a terapia gênica cumpriu seu papel esperado: as crianças que a receberam durante o ensaio de fase 3 passaram a produzir quantidades significativas de microdistrofina. Em princípio, isso deveria ter contribuído para retardar o avanço da distrofia muscular de Duchenne, uma doença que, a partir dos 12 anos de idade, pode fazer com que os pacientes percam a capacidade de andar e reduz sua expectativa de vida para menos de 30 anos. No entanto, o tratamento não apresentou qualquer benefício. Os resultados de diversos testes de função muscular — utilizados para avaliar a eficácia da intervenção — demonstraram que, em comparação com o grupo que recebeu placebo, as crianças tratadas não apresentaram melhora, segundo informações da *Statnews* [1].

Como consequência, a Pfizer decidiu interromper o desenvolvimento de sua terapia gênica para Duchenne, evitando que o impasse científico gerado pelos dados impactasse a empresa. No entanto, de acordo com a *Statnews*, essa situação pode representar um desafio significativo para a FDA (agência reguladora dos EUA), para a Sarepta e para empresas como a RegenxBio e a Solid Biosciences. A grande questão a ser respondida é até que ponto as microdistrofinas — genes sintéticos e altamente reduzidos — de fato funcionam, e qual deveria ser o padrão de exigência para aprovação de novas terapias gênicas voltadas às pessoas com distrofia de Duchenne.

As microdistrofinas foram desenvolvidas pela primeira vez na década de 1990, uma vez que a distrofina natural é grande demais para ser inserida nos vírus usados como vetores na administração da terapia gênica. Em 2022, a Sarepta solicitou à FDA a aprovação acelerada de sua terapia, argumentando que a microdistrofina funcionaria como um biomarcador indireto, ou seja, uma medida com “probabilidade razoável de prever um benefício clínico”. A empresa alegou que seu medicamento induzia a produção de quantidades significativas de microdistrofina nas células musculares dos pacientes.

Apesar disso, revisores técnicos e funcionários da FDA se opuseram à aprovação. O único ensaio clínico randomizado conduzido pela Sarepta havia falhado em demonstrar eficácia. Mesmo assim, Peter Marks, principal responsável pelas terapias gênicas na agência, desconsiderou a opinião de sua equipe

As características demográficas e clínicas dos participantes não foram representativas da pandemia global de tuberculose, o que restringe a possibilidade de generalização dos resultados desses ensaios. A notificação de eventos adversos poderia ser aprimorada com o uso de desfechos relatados pelos próprios pacientes, definições padronizadas dos principais desfechos e relato uniforme das medidas de aceitabilidade dos esquemas terapêuticos. Essa revisão sistemática não teve financiamento.

técnica e concedeu aprovação acelerada ao tratamento, chamado Elevidys, para meninos de 4 e 5 anos de idade. Essa decisão abriu caminho para que outras empresas buscassem aprovação acelerada de suas terapias para Duchenne, baseando-se apenas na capacidade de seus produtos em induzir a produção de microdistrofina em níveis suficientes.

Posteriormente, um ensaio clínico de fase 3 com o Elevidys também não conseguiu atingir seu desfecho primário, que era a melhora da função muscular geral. No entanto, os resultados obtidos em desfechos secundários foram suficientes para que Marks concluísse — mais uma vez contrariando os revisores — que havia uma correlação entre a presença de microdistrofina e a função muscular, e que, por isso, a aprovação do Elevidys deveria ser ampliada para praticamente todos os pacientes com a doença.

Os dados apresentados pela Pfizer colocam em dúvida essa decisão praticamente unilateral de Marks. Durante a reunião da Sociedade Mundial do Músculo, foi demonstrado que as crianças tratadas com a terapia da Pfizer produziram, em média, quase tanta microdistrofina quanto indivíduos saudáveis. Ainda assim, o tratamento não trouxe benefício muscular mensurável. Wilson Bryan, ex-alto funcionário da FDA que já havia manifestado dúvidas quanto ao uso da microdistrofina como critério de avaliação para a aprovação acelerada, afirmou que os dados da Pfizer sugerem que os níveis desses genes sintéticos “não predizem benefício clínico na distrofia de Duchenne”.

Embora as microdistrofinas utilizadas em cada programa terapêutico sejam baseadas na proposta original feita por Jeff Chamberlain nos anos 1990, cada versão é diferente. Até o momento, não se sabe o quanto essas diferenças são relevantes. Há quem acredite que tanto os medicamentos da Sarepta quanto os da Pfizer funcionem, mas que é necessário estudá-los por um período mais longo e em pacientes adequados para que os pesquisadores possam identificar com clareza se a microdistrofina realmente consegue retardar o processo de deterioração muscular.

Nenhum dos especialistas consultados pela *Statnews* acredita que os dados da Pfizer levarão a FDA a reconsiderar a aprovação regular concedida ao Elevidys da Sarepta. No entanto, a aceitação do tratamento entre os médicos tem sido limitada, principalmente devido ao benefício ambíguo que ele apresenta.

Nesse sentido, os dados da Pfizer não contribuem para aumentar a confiança no uso da terapia.

Fonte Original

1. Mast J, Feuerstein A. Perplexing results from Duchenne muscular dystrophy trial raise questions about gene therapies. Pfizer results showed boys did not improve even though target was achieved. Statnews, Oct. 21, 2024.
<https://www.statnews.com/2024/10/21/duchenne-muscular-dystrophy-gene-therapy-pfizer-sarepta/>

Comitês de Ética em Pesquisa

Voando às cegas: Quão rigorosos São os CEPs na Avaliação do Valor Científico?

(*Flying Blind: How Thorough are IRBs when Assessing Scientific Value?*)

Shum C, Hey SP, Wilkes MS. et al.

J Gen Intern Med (2024). <https://doi.org/10.1007/s11606-024-09286-5> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(2)*

Resumo

Antecedentes. Os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) nos Estados Unidos desempenham um papel essencial na garantia da condução ética dos ensaios clínicos, incluindo a avaliação do mérito científico dos estudos como forma de justificar os riscos impostos aos participantes. No entanto, pesquisas anteriores indicam que muitos CEPs não avaliam sistematicamente o mérito científico, o que levanta preocupações quanto à aprovação de estudos de baixa qualidade.

Objetivo. Investigar se os CEPs fornecem orientação adequada sobre a avaliação do mérito científico em seus Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) e em outros materiais relevantes.

Desenho. Investigação piloto sistemática dos POPs e documentos de orientação relacionados, provenientes de uma amostra de instituições sem fins lucrativos sediadas nos Estados Unidos.

Participantes. Foram analisados materiais de CEPs de 35 instituições sem fins lucrativos nos EUA, selecionadas a partir do banco de dados do Sistema de Informações de Monitoramento de Pesquisa Biológica da FDA, representando 39,9% das submissões realizadas entre 2018 e 2021. Além disso, foram incluídos materiais de um CEP com fins lucrativos sediado nos Estados Unidos.

Intervenções. Não aplicável.

Principais Medidas. Foi avaliada a presença de orientações sobre 15 dimensões do mérito científico, agrupadas em quatro categorias do modelo PICO (População, Intervenção, Comparador e Desfecho), por meio da revisão dos POPs e documentos correlatos dos CEPs. A evidência de orientação foi determinada pela menção de palavras-chave específicas relacionadas a cada uma das dimensões analisadas.

Resultados Principais. A maioria dos materiais revisados mencionou elementos básicos do estudo, como o delineamento (99%), o recrutamento de participantes (90%) e a justificativa para a intervenção proposta (97%). Entretanto, aspectos críticos relacionados à qualidade dos estudos, como estratégias de redução de viés (53%) e o uso de instrumentos de mensuração de desfechos (57%), foram menos frequentemente abordados. A dimensão menos representada foi o controle de fatores de confusão, presente em apenas 10% dos documentos.

Conclusões. Os materiais de orientação dos CEPs apresentam variações consideráveis quanto à abrangência das dimensões do mérito científico, com lacunas significativas em áreas essenciais para a avaliação da qualidade dos estudos. O fortalecimento desses materiais, por meio da inclusão de instruções mais abrangentes cobrindo todas as 15 dimensões, pode aprimorar a avaliação do mérito científico pelos CEPs, reforçando assim a supervisão ética dos ensaios clínicos.

Políticas, Regulamentação, Registro, e Divulgação de Resultados

Anvisa aprova novo marco para regras de pesquisa clínica no país

Pesquisa Clínica. 16 septiembre 2024

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-cria-a-camara-tecnica-de-pesquisa-clinica-de-medicamentos-e-dispositivos-medicos-catepec>

Diretoria Colegiada da Anvisa aprovou, nesta quarta-feira (27/11), uma atualização ampla da norma que regula a pesquisa clínica no Brasil. As novas regras devem permitir uma maior atratividade do Brasil para investimentos em pesquisa clínica.

A atualização da norma foi proposta pela própria área técnica da Agência e contou com 240 contribuições durante a fase de

consulta pública, sendo todas analisadas individualmente pela equipe técnica.

A pesquisa clínica engloba o conjunto de estudos feitos com seres humanos, sendo que os dados gerados durante esses estudos servem para demonstrar a eficácia e a segurança de um medicamento que, durante a fase da pesquisa, é considerado um produto sob investigação. Os estudos clínicos são um dos pilares

centrais para o registro de novos medicamentos e sua chegada ao mercado.

Modernização

De acordo com a diretora e relatora da nova resolução, Meiruze Freitas, a modernização das estratégias regulatórias é essencial para consolidar um ecossistema de inovação robusto no Brasil, capaz de atender às crescentes necessidades da saúde pública e de impulsionar o desenvolvimento tecnológico.

A nova regulamentação atualiza as regras com foco em reduzir entraves burocráticos e facilitar o desenvolvimento clínico de medicamentos, sem reduzir os parâmetros técnicos necessários para comprovação de sua segurança e eficácia.

A atualização será publicada na forma de uma Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) com as diretrizes e procedimentos e de uma Instrução Normativa (IN) que define a lista de autoridades estrangeiras equivalentes que poderão ser utilizadas para otimizar as análises.

Novidades

Algumas das principais novidades da norma são:

- Possibilidade de antecipar a importação dos medicamentos em investigação para pesquisa enquanto o dossiê está em análise. Esta medida vai permitir um tempo menor entre a autorização da pesquisa pela Anvisa e o início efetivo do estudo clínico. Para este ponto, a Agência fez uma análise histórica do percentual de aprovações de dossiês de pesquisa. A regra define que os produtos importados para pesquisa deverão ser

armazenados sob responsabilidade do patrocinador até a autorização do estudo.

- Regulamentação do uso da submissão contínua no âmbito da pesquisa clínica. Este mecanismo permitirá que os pesquisadores apresentem os dados para anuência de uma pesquisa em etapas, à medida que esses dados forem produzidos, o que permitirá que a Anvisa inicie a avaliação dos pedidos mais cedo, enquanto os demais dados e informações são gerados. O mesmo mecanismo de regulação foi utilizado no Brasil pela primeira vez durante a pandemia de Covid-19 e foi essencial para dar agilidade à avaliação de novos medicamentos e vacinas.
- Introdução de definições mais precisas para categorias de risco, fases dos estudos e requisitos técnicos. A IN trará critérios claros para classificação do risco e complexidade dos ensaios clínicos e dos medicamentos experimentais e a definição das Autoridades Regulatórias Estrangeiras Equivalentes (AREEs), visando a análise otimizada de petições e a redução de duplicidade de análise.
- Harmonização das práticas regulatórias nacionais com padrões preconizados pelo Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH), destacadamente o Guia de Boas Práticas Clínicas ICH E6(R2).

Informações conflitantes sobre cegamento em registros de ensaios e pesquisas publicadas: uma revisão sistemática

(Discordant Information on Blinding in Trial Registries and Published Research: A Systematic Review)

Zhang F, Zhu Y, Zhao S, et al.

JAMA Netw Open. 2024;7(12):e2452274. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.52274

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(2)*

Pontos Chave

Pontos-chave

Pergunta: Existe inconsistência nas informações sobre o status de cegamento entre publicações científicas e os registros de ensaios clínicos correspondentes?

Descobertas: Nesta revisão sistemática de 1.340 ensaios clínicos randomizados, 80,6% apresentaram inconsistências nas informações sobre cegamento entre a publicação e o registro do ensaio. Ensaios conduzidos em um único centro e estudos com foco em câncer apresentaram probabilidades significativamente maiores de relatar inconsistências.

Significado: Esses achados destacam a necessidade de maior consistência entre os protocolos registrados e os relatórios publicados, a fim de promover transparência e minimizar vieses potenciais em ensaios clínicos.

Resumo

Importância: O cegamento de indivíduos envolvidos em ensaios clínicos randomizados (ECRs) pode ser utilizado para proteger contra viés de desempenho e de aferição. No entanto, discrepâncias no relato das características metodológicas entre os

protocolos registrados e as publicações subsequentes dos ensaios podem levar a inconsistências e, conseqüentemente, à reintrodução de vieses.

Objetivo: Investigar a inconsistência na informação sobre cegamento conforme relatado em registros de ensaios clínicos e publicações.

Fontes de dados: Foram criados um conjunto de dados exploratório e outro de validação. O conjunto exploratório foi composto por ECRs incluídos em revisões sistemáticas de eventos adversos do banco de dados SMART Safety, publicados entre 1º de janeiro de 2015 e 1º de janeiro de 2020. O conjunto de validação foi baseado em uma busca na PubMed por todos os ECRs registrados e publicados no mesmo período.

Seleção dos estudos: Foram incluídos no conjunto exploratório os ECRs que especificaram a segurança do medicamento como desfecho exclusivo e incluíram ao menos uma meta-análise pareada envolvendo cinco ou mais ECRs de intervenções em saúde. O conjunto de validação incluiu uma amostra aleatória de ECRs, sem restrição quanto ao desfecho.

Extração e síntese dos dados: As diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) foram seguidas durante a extração dos dados. Os ECRs foram pareados com seus respectivos registros, e as informações sobre cegamento foram extraídas tanto da publicação do periódico quanto do registro do ensaio. A extração foi realizada por um autor e verificada por dois outros autores; eventuais discrepâncias foram resolvidas por consenso. A análise dos dados foi realizada entre julho de 2023 e janeiro de 2024.

Principais resultados e medidas: O desfecho primário foi a inconsistência nas informações sobre cegamento entre a publicação e o registro do ensaio. Fatores associados à inconsistência foram analisados por meio de regressão logística multivariada. Os resultados foram comparados com os do conjunto de validação.

Resultados: Um total de 1.340 ECRs foi incluído, com tamanho de amostra mediano (IQR) de 338 (152–772) participantes. Desses, 749 (55,90%) eram multirregionais, 1.220 (91,04%) multicêntricos e 835 (62,31%) haviam sido registrados

prospectivamente. A condição mais frequentemente estudada foi o câncer, com 472 ensaios (35,22%). No conjunto exploratório, 1.080 ensaios (80,60%) apresentaram inconsistências na informação de cegamento entre a publicação e o registro do ensaio. Ensaios conduzidos em um único centro (OR: 2,84; IC 95%: 1,24–7,74; $P = 0,02$) e aqueles focados em câncer (OR: 3,26; IC 95%: 2,04–5,38; $P < 0,001$) apresentaram maiores chances de inconsistência. A análise dos 98 ECRs do conjunto de validação mostrou que 70 (71,43%) apresentaram inconsistências entre a publicação do ensaio e seus registros. A ocorrência de inconsistências foi significativamente maior no conjunto exploratório do que no conjunto de validação ($P = 0,03$).

Conclusões e relevância: Nesta revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, foram identificadas inconsistências relevantes nas informações sobre cegamento entre os registros dos ensaios e suas publicações. Esses achados reforçam a importância de manter a consistência entre os protocolos registrados e os relatórios publicados, a fim de garantir a transparência metodológica e minimizar vieses em pesquisas clínicas.

Transparência em ensaios clínicos com terapias gênicas

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(2)

Tags: proteger os que participam em ensaios com terapia gênica, segredos comerciais e terapia gênica, aprender dos estudos com terapia gênica, evitar riscos evitáveis para a saúde dos voluntários

Rafael Escandon e Arthur Caplan são bioeticistas e membros do Grupo de Trabalho em Terapia Gênica Pediátrica e Ética Médica (Pediatric Gene Therapy & Medical Ethics Working Group) do Departamento de Ética Médica da Faculdade de Medicina Grossman da Universidade de Nova York. Eles publicaram um artigo de opinião na *Statnews*, que resumimos a seguir [1].

Em 18 de novembro de 2024, uma paciente pediátrica que participava de um ensaio clínico sofreu uma síndrome hiperinflamatória sistêmica e faleceu cerca de duas semanas após receber uma terapia gênica

(<https://medcitynews.com/2024/11/neurogene-gene-therapy-patient-death-rett-syndrome-rare-disease-ngne/>). A morte dessa

jovem ocorreu apenas dois anos depois de uma síndrome semelhante ter causado a morte de um homem de 27 anos com distrofia muscular de Duchenne, que havia recebido um vetor viral semelhante, com uma carga genética diferente e por uma via de administração distinta

(<https://www.statnews.com/2022/11/04/muscular-dystrophy-patient-in-line-for-crispr-therapy-dies/>). Em 2022, outras duas

mortes ocorreram por reações agudas e toxicidade orgânica relacionadas ao uso comercial precoce do mesmo vetor viral (<https://www.statnews.com/pharmalot/2022/08/11/novartis-zolgensma-liver-failure-gene-therapy-death/>). Já em 2020 e 2021, um ensaio clínico com uma terapia gênica utilizando um vetor viral diferente e uma carga genética distinta resultou na morte de quatro crianças pouco tempo após a administração (<https://www.statnews.com/2023/11/15/astellas-gene-therapy-deaths-study/>).

Essas mortes evidenciam algo fundamental: a indústria precisa refletir sobre se é possível melhorar a segurança e prevenir

eventos adversos catastróficos — e, em caso positivo, como isso pode ser feito. No entanto, isso será praticamente impossível sem mudanças significativas.

Atualmente, o monitoramento da segurança nos ensaios clínicos iniciais envolve patrocinadores, pesquisadores, agências reguladoras, comitês de ética e comitês de monitoramento de dados e segurança. Todos têm a responsabilidade de garantir que eventos adversos graves identificados em qualquer ensaio sejam prontamente reconhecidos e relatados. Porém, quando surge um problema de segurança em um ensaio específico, a decisão de envolver outros atores relevantes na área da terapia gênica depende exclusivamente do relatório fornecido pelo patrocinador e da avaliação feita pelo regulador.

O sigilo que permeia todo o processo de pesquisa, associado às proteções de propriedade intelectual, impede que as partes interessadas em terapias gênicas aprendam com o que ocorre em outros ensaios. Essas barreiras impõem uma carga insustentável à FDA e a outros órgãos reguladores. Uma simples busca no site clinicaltrials.gov revela a existência de aproximadamente 1.400 ensaios clínicos com terapia gênica atualmente ativos.

Se as empresas fossem mais dispostas e os órgãos reguladores mais bem capacitados para compartilhar informações, seria mais fácil identificar problemas relacionados a diferentes sorotipos de vetores, tipos de transgênicos, doses, vias de administração, estratégias de imunossupressão, títulos de anticorpos preexistentes e outros fatores semelhantes.

Para que as terapias gênicas possam de fato prosperar, a indústria deve aceitar e autorizar os reguladores a compartilhar, de forma rápida e ampla, informações mais completas sobre os eventos

adversos emergentes. No momento, a única medida que a FDA pode tomar é impor uma suspensão clínica a todos os ensaios semelhantes.

Se patrocinadores e órgãos reguladores das terapias gênicas puderem cooperar de maneira mais aberta, será possível implementar ações mais rápidas e eficazes para reduzir riscos. Os autores propõem [1] que os patrocinadores autorizem voluntariamente a FDA a divulgar, de forma mais transparente, informações relevantes sobre eventos adversos de segurança —

que hoje permanecem escondidas sob múltiplas camadas de confidencialidade. Essas mudanças poderiam oferecer uma proteção muito maior aos voluntários que participam das fases iniciais dos ensaios clínicos com terapias gênicas.

Fonte Original

Escandon R, Caplan AL. Gene therapy trials should emphasize transparency, not secrecy. The industry needs to be more open to sharing information to protect participants. Statnews Dec. 20, 2024, <https://www.statnews.com/2024/12/20/gene-therapy-trials-safety-secrecy-patient-deaths/>

Reanálises de Dados de Ensaios Clínicos Randomizados

(*Reanalyses of Randomized Clinical Trial Data*)

Ebrahim S, Sohani ZN, Montoya L, et al.

JAMA, 2024;312(10):1024–1032. doi:10.1001/jama.2014.9646

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1902230>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(2)*

Resumo

Importância. As reanálises de dados de ensaios clínicos randomizados (ECRs) podem contribuir para que a comunidade científica avalie a validade dos resultados apresentados nos estudos originais.

Objetivos. Identificar reanálises publicadas de dados de ECRs, caracterizar diferenças metodológicas e outras entre o ensaio original e a reanálise, avaliar a independência dos autores responsáveis pelas reanálises e verificar se as reanálises modificaram as interpretações do artigo original quanto aos tipos ou ao número de pacientes que deveriam ser tratados.

Desenho. Foi realizada uma busca eletrônica na base MEDLINE, desde sua criação até 9 de março de 2014, com o objetivo de identificar todos os estudos publicados que realizaram reanálises de dados individuais de pacientes oriundos de ECRs previamente publicados e que abordavam a mesma hipótese do estudo original. Quatro revisores de dados examinaram e extraíram as informações dos artigos de forma independente.

Principais Resultados e Medidas. Foram analisadas mudanças na direção e na magnitude do efeito do tratamento, na significância estatística e na interpretação sobre quais tipos ou quantos pacientes deveriam ser tratados.

Resultados. Foram identificadas 37 reanálises elegíveis, publicadas em 36 artigos, das quais 5 foram conduzidas por autores completamente independentes (2 com base em dados publicamente disponíveis e 2 com dados fornecidos mediante solicitação; a disponibilidade dos dados era incerta em 1 caso). As principais diferenças observadas entre as reanálises e os ensaios originais referiram-se a abordagens estatísticas ou analíticas (n = 18) e a definições ou medidas do desfecho de interesse (n = 12). Quatro reanálises alteraram a direção do efeito do tratamento e duas modificaram sua magnitude, enquanto outras quatro resultaram em mudanças na significância estatística dos achados. Treze reanálises (35%) levaram a interpretações diferentes das apresentadas nos artigos originais: três (8%) indicaram que outros pacientes deveriam ser tratados; uma (3%) apontou que menos pacientes deveriam ser tratados; e nove (24%) sugeriram que mais pacientes deveriam ser tratados.

Conclusões e Relevância. Um número ainda reduzido de reanálises de ECRs foi publicado até o momento. Apenas uma minoria dessas reanálises foi conduzida por autores completamente independentes. Trinta e cinco por cento das reanálises publicadas resultaram em alterações nos achados que implicaram conclusões diferentes daquelas dos artigos originais quanto aos tipos e ao número de pacientes que deveriam ser tratados.

Gestão de Ensaios Clínicos, Metodologia, Custos e Conflitos de Interesses

Utilizando dados reais para uso regulatório Relatório sobre o seminário conjunto do HMA/EMA Big Data Steering Group sobre métodos de evidência do mundo real (EMR)

(*Harnessing Real-world data for regulatory use Report on the joint HMA/EMA Big Data Steering Group workshop on Real-world evidence (RWE) methods*)

Heads of Medicines Agencies - European Medicines Agency, 14 de junho del 2024

https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-harnessing-real-world-data-regulatory-use-report-joint-hma-ema-big-data-steering-group-workshop-real-world-evidence-rwe-methods_en.pdf?source=email

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(2)*

Resumo Executivo

Esta oficina híbrida de um dia de duração do Grupo de Direção de Big Data (Big Data Steering Group – BDSG) da HMA/EMA, organizada pelos Chefes de Agências de Medicamentos (Heads

of Medicines Agencies – HMA) e pela Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency – EMA), no contexto do plano conjunto HMA-EMA para o período 2023–2025, foi realizada em 14 de junho de 2024. O objetivo foi reunir

diferentes perspectivas sobre o rascunho do documento de reflexão sobre evidências do mundo real (real-world evidence – RWE), discutir prioridades para o desenvolvimento e a colaboração em futuras orientações regulatórias sobre RWE e envolver as partes interessadas quanto aos métodos a serem utilizados na geração de RWE no contexto da tomada de decisões regulatórias.

A oficina também ofereceu uma introdução ao Grupo de Trabalho de Metodologia (Methodology Working Party – MWP) e ao Roteiro do MWP para o desenvolvimento de diretrizes sobre RWE como parte do plano de trabalho preliminar do grupo. A presidência da oficina ficou a cargo de Peter Arlett (EMA, copresidente do BDSG) e Jeppe Larsen (Agência Dinamarquesa de Medicamentos, copresidente do BDSG).

Durante o evento, participantes provenientes de organizações de pacientes, do meio acadêmico, de bancos de dados e registros, de

órgãos de avaliação de tecnologias em saúde (HTA), da indústria (farmacêutica e de dispositivos médicos), da Comissão Europeia e de agências reguladoras de medicamentos trocaram experiências, pontos de vista e ideias sobre como fortalecer ainda mais — e preparar para o futuro — o uso de dados do mundo real (real-world data – RWD) para fins regulatórios.

Foram identificados desafios importantes e sugestões foram apresentadas pelos participantes, estabelecendo as bases para avanços futuros no aprimoramento do uso de RWE na regulação de medicamentos. A oficina representou um marco relevante no avanço do debate sobre o uso de RWE na área da saúde. Todos os materiais do evento — incluindo a agenda, apresentações e a gravação — estão disponíveis na página de eventos da EMA referente à oficina conjunta HMA/EMA do Grupo de Direção de Big Data sobre métodos de RWE.

Este relatório resume as discussões realizadas ao longo do dia.

Testes Controlados Aleatórios e Ensaios Controlados Randomizados: um erro categórico com consequências (*Randomized Controlled Assays and Randomized Controlled Trials: A Category Error With Consequences*)

Healy, David

Ethical Human Psychology and Psychiatry, 2023, DOI: 10.1891/EHPP-2023-0006

<https://connect.springerpub.com/content/sgrehpp/early/2023/08/11/ehpp-2023-0006>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(2)*

Resumo

Em 1962, na esteira da crise da talidomida, uma nova emenda à Lei de Alimentos e Medicamentos introduziu os Ensaios Controlados Randomizados (ECRs) nos regulamentos que regem o licenciamento de medicamentos. Acreditava-se que exigir das empresas a demonstração da eficácia de seus produtos por meio de ECRs contribuiria para a segurança dos pacientes. A época, os ECRs eram uma técnica pouco compreendida. Presumia-se que esses ensaios produziram conhecimento generalizável, com resultados semelhantes em ensaios sucessivos. Como consequência, os órgãos reguladores adotaram o critério de dois ensaios positivos, controlados por placebo, como requisito para o licenciamento de medicamentos.

Para médicos interessados em conter modismos terapêuticos e eliminar tratamentos ineficazes, um resultado negativo de um ECR era considerado um bom desfecho. Por outro lado, quando os ECRs passaram a ser um portão de entrada para o mercado, as empresas passaram a ter interesse em transformar esses ensaios — originalmente concebidos como avaliações que podiam revelar resultados inesperados ou negativos — em Testes Controlados Aleatórios (TCAs), capazes de gerar de maneira eficiente resultados aprováveis.

Este artigo descreve as diferenças entre ECRs e TCAs, os passos adotados pelas empresas para promover essa transformação, e as consequências decorrentes dessa mudança de abordagem.

Avaliação clínica: mudanças excessivas nos desfechos durante ensaios clínicos

(*Clinical evaluation: too many endpoint changes during trials*)

Prescribe International 2024; 33 (263): 251

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(2)*

Um estudo com várias centenas de ensaios clínicos randomizados em oncologia revelou que houve alteração no desfecho primário em cerca da metade dos ensaios, na maioria dos casos sem qualquer transparência.

Os ensaios clínicos randomizados duplo-cegos são a ferramenta mais robusta para avaliar a eficácia clínica de um tratamento, desde que seu desenho e a análise dos resultados sejam suficientemente rigorosos para garantir a produção de evidências de alto nível — especialmente em relação ao desfecho primário [1].

Um estudo conduzido por pesquisadores dos Estados Unidos analisou as alterações realizadas nos desfechos primários

utilizados para avaliar a eficácia de medicamentos durante ensaios randomizados. Os ensaios foram identificados por meio do registro norte-americano de ensaios clínicos *ClinicalTrials.gov*, desde seu lançamento em 2000 até fevereiro de 2020 [2,3].

O estudo incluiu 755 ensaios de fase 3 com medicamentos oncológicos, nos quais pelo menos um desfecho primário havia sido registrado. Em cerca de dois terços desses ensaios, o protocolo não foi publicado antes do início do estudo, o que torna impossível saber se houve ou não mudanças no desfecho primário ao longo do tempo [2].

Entre os 282 ensaios cujo protocolo havia sido publicado, 145 apresentaram alteração no desfecho primário após o início do estudo. As modificações mais comuns — cada uma representando cerca de um terço dos casos — foram: transformação de um desfecho primário em secundário; de um desfecho secundário em primário; ou alteração na definição do desfecho primário.

Em 102 desses ensaios (aproximadamente 70%), a mudança não foi informada no artigo publicado que relatou os resultados, dificultando a identificação de potenciais vieses. Em cerca de 20% desses ensaios, o resultado correspondente ao desfecho primário inicial sequer foi relatado [2].

Os resultados dos ensaios que apresentaram alterações nos desfechos primários mostraram-se, estatisticamente, mais favoráveis ao medicamento avaliado: isso ocorreu em 89 dos 145 ensaios com alteração de desfecho (61%), comparado a 309 dos 610 ensaios sem alteração detectada (51%) [2].

Essas mudanças nos desfechos primários — longe de serem triviais e frequentemente realizadas sem transparência — demonstram o quanto a avaliação de muitos desses medicamentos carece de robustez metodológica, em uma área terapêutica considerada altamente lucrativa para a indústria farmacêutica.

Esses achados também reforçam a importância dos registros de ensaios clínicos e da consulta sistemática a esses bancos de dados quando se considera basear uma decisão terapêutica nos resultados de um estudo.

Referências

1. “Prouver l’efficacité d’un traitement. Les essais comparatifs randomisés en double aveugle, fondement d’une démarche scientifique rigoureuse” *Rev Prescrire* 2023; 43 (473): 200- 204.
2. Florez MA et al. “Incidence of primary endpoint changes among active cancer phase 3 randomized clinical trials” *JAMA Netw Open* 2023; 6 (5): 8 pages.
3. “ClinicalTrials.gov Background”. clinicaltrials.gov accessed 7 May 2024: 3 pages.