



A APROVAÇÃO DOS MEDICAMENTOS CONTRA O HIV

▶ Por que demora tanto aprovar novos medicamentos?

Quando um medicamento é identificado como promissor, ou seja, que pode ser benéfico no tratamento do HIV/AIDS, ele passa por uma primeira fase de comprovação pré-clínica, que envolve testes de laboratório em animais, para mostrar se o medicamento funciona contra o HIV. Nessa fase, o objetivo é descobrir o modo de funcionamento, a forma mais adequada de fabricação e o limite de segurança, isto é, o grau de toxicidade das substâncias.

A partir dessa fase pré-clínica, já na chamada fase I (ver abaixo), a indústria farmacêutica entrega uma amostra do medicamento para uma nova análise (sigla em inglês: IND = nova droga em investigação), iniciando os estudos em seres humanos (ensaios clínicos). Quando se completam vários ensaios clínicos, o fabricante submete uma amostra desse novo medicamento (sigla em inglês: NDA = nova droga para aprovação) ao órgão norte-americano de Administração de Alimentos e Drogas (sigla em inglês: FDA – Food and Drugs Administration), referência mundial para aprovação. Caso a FDA aprove o NDA, o medicamento é liberado para o tratamento das doenças, sob condições médicas específicas.

O tempo ideal para desenvolver um novo medicamento para o combate ao HIV é de sete anos ou mais, pois as companhias farmacêuticas, a princípio, precisam encontrar substâncias originais com novos princípios ativos seguros (não tóxicos) e eficazes. Hoje, a maioria dos medicamentos anti-HIV é criada experimentando-se substâncias com atividade anti-HIV já conhecida. Tradicionalmente, uma droga para ser aprovada precisa mostrar benefícios clínicos e reduzir mortes e doenças. Porém, a partir da pressão de ativistas norte-americanos pela liberação rápida de drogas contra o HIV, o FDA adotou em 1989 *o parallel track*, que podemos traduzir, literalmente, como caminho ou conduta paralelos. Essa

conduta paralela também é conhecida como acesso expandido e amplia a disponibilidade de drogas em investigação para pessoas com AIDS sem opções terapêuticas e que não podem participar de pesquisas clínicas controladas. Em 1991, o FDA instituiu a aprovação acelerada para drogas usadas no tratamento de condições sérias e com risco de vida. Já em 1997, aprovou os marcadores CD4 e carga viral para a liberação das drogas anti-HIV, não mais se restringindo apenas aos ganhos clínicos.

▶ Quais são as fases dos ensaios clínicos?

Existem quatro fases de ensaios clínicos (em humanos), que são aplicadas para os medicamentos em geral e não somente para os de HIV/AIDS. Se os resultados de qualquer fase de comprovação não são bons suficientemente, o laboratório deixa de desenvolver o medicamento. Mas se o problema não estiver no princípio ativo, a indústria farmacêutica pode tentar reformular a medicação.

Os ensaios da **fase I** provam se é seguro administrar o medicamento em seres humanos. Esses ensaios estudam a ação metabólica e farmacológica das drogas e mostram os efeitos secundários que ocorrem nas diferentes dosagens do medicamento. Todos os participantes num ensaio de fase I recebem o novo medicamento, mas ele é administrado em dosagens diferenciadas para cada grupo de participantes.

Normalmente, menos de 100 pessoas estão envolvidas na fase I e os ensaios têm uma duração menor que um ano. As pessoas que participam dessa fase enfrentam os riscos mais altos, comparados com os possíveis benefícios, já que um novo medicamento está sendo testado pela primeira vez em humanos.

Os ensaios da **fase II** podem incluir centenas de pessoas e levar entre um e dois anos. Eles estudam se o medicamento é eficaz contra a infecção pelo HIV e tentam obter

mais informações sobre os efeitos secundários (adversos ou colaterais).

Esses ensaios geralmente são aleatórios. Isso significa que os participantes são divididos em dois grupos semelhantes no que se refere a sexo, idade e saúde. Um grupo recebe o medicamento em estudo e o outro fica como grupo de referência ou de controle. As pessoas do grupo de referência recebem um tratamento anterior, já comprovadamente eficaz. Se não existe nenhum tratamento anterior e mais eficaz, então recebem uma imitação do medicamento (placebo) que é uma substância que não produz nenhum efeito.

Quando nem os participantes do ensaio nem seus médicos sabem quem está recebendo o medicamento em investigação e quem está tomando o placebo, o estudo é do tipo **duplo-cego**. O que se busca em um estudo duplo-cego é uma avaliação totalmente objetiva dos médicos sobre a saúde dos pacientes em investigação.

Os ensaios da **fase III** coletam mais dados da eficácia do medicamento e de seus efeitos secundários a longo prazo. Esses ensaios podem envolver milhares de pessoas, pois objetivam generalizar os dados para a população em geral e, com frequência, têm duração maior que um ano.

Os ensaios da fase III normalmente são aleatórios e duplos-cegos. Alguns participantes podem não receber o medicamento em estudo. Obtendo bons resultados nesses ensaios, o fabricante pode solicitar a aprovação ao FDA para comercialização do novo medicamento.

Os ensaios da **fase IV** são chamados de “pós-comercialização”. As diretrizes para esses ensaios ainda não estão bem definidas e eles não são realizados com frequência. Esses ensaios podem monitorar a efetividade a longo prazo de um novo medicamento e os seus efeitos secundários e de comercialização. Eles também podem comparar, sob



as mesmas condições, os novos remédios com outros medicamentos já aprovados. Em virtude da aprovação acelerada dos medicamentos anti-HIV, alguns efeitos secundários mais graves de longo prazo foram descobertos pelo próprio uso médico-clínico da terapia anti-retroviral na população em geral. Preocupado com a continuidade dos estudos de longo prazo, diante da aprovação acelerada, o FDA vem tentando negociar com as indústrias farmacêuticas a realização de pesquisas, após a liberação da comercialização, com o objetivo de conhecer mais sobre a resistência viral e a resistência cruzada com outros anti-retrovirais, e também, para que melhor possam ser definidas as dosagens dessas novas drogas na combinação com os inibidores de protease e/ou inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos.

▶ **Como sabemos se um medicamento funciona?**

O ideal é a solicitação, por exemplo, pelo FDA, dos ensaios que avaliaram os resultados clínicos, antes de se aprovar um novo medicamento contra o HIV. Esses ensaios confirmam a efetividade do medicamento e são baseados na estatística, ao contabilizarem quantas pessoas ficam doentes (desenvolvem infecções oportunistas), quantas morrem e quantas permanecem saudáveis.

No entanto, esses ensaios levam um longo tempo e são muito caros. Uma forma mais rápida e barata de testar novos medicamentos é utilizar medidas indiretas na avaliação da saúde do paciente. Por exemplo, através de exames de laboratório, como a carga viral ou a contagem das células de defesa T (CD4⁺). Em 1997, o FDA aprovou a utilização desses parâmetros para a aprovação e liberação de novos medicamentos contra o HIV.

▶ **É possível usar medicamentos sem aprovação?**

Existem três formas legais de utilizar medicamentos que o FDA ainda não aprovou para tratar um problema de saúde específico:

1- O acesso expandido é um programa para proporcionar medicamentos não aprovados às pessoas que não podem participar de um ensaio clínico, mas que cumprem com as condições impostas pelo fabricante. Esses medicamentos normalmente são oferecidos gratuitamente, e seu médico terá que coletar informações sobre a resposta de seu organismo a eles (medicamentos). Não caracteriza pesquisa clínica.

2- O fabricante, às vezes, proporciona novos medicamentos às pessoas

que estão muito doentes e não têm outras opções, pois já não se beneficiam dos tratamentos mais eficazes disponíveis. Esse procedimento é conhecido como **uso concedido ou protocolo de tratamento de IND** (nova droga em investigação) e tem o caráter de um tratamento emergencial.

3- Caracteriza-se pelo ajuste da dosagem de um medicamento pelo médico.

▶ **Para mais informação**

O centro para a avaliação e estudo de medicamentos do FDA possui um *site* informativo: <<http://www.fda.gov/cder/handbook/develop.htm>>.

