

Fontes de incertezas em estudos clínicos com radiofármacos

Ämilie Louise Degenhardt¹, Silvia Maria Velasques de Oliveira¹

¹ Instituto de Radioproteção e Dosimetria

E-mail: silvia@cnen.gov.br; amilie@bolsista.ird.gov.br

Resumo: Os radiofármacos devem ser aprovados para consumo, mediante avaliação da qualidade, inocuidade e eficácia. Estudos clínicos verificam os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos e clínicos em seres humanos, sendo obrigatórios para assegurar segurança e eficácia de medicamentos. A análise Bayesiana avalia a efetividade de ensaios clínicos. Este trabalho objetiva identificar fontes de incertezas desde o processo de produção de radionuclídeos e marcação de radiofármacos até sua administração nos sujeitos da pesquisa e processos de aquisição e processamento de imagens cintilográficas. Para o desenvolvimento de ensaios clínicos no país, a cadeia metrológica deve assegurar rastreabilidade das medições realizadas em todas suas etapas.

Palavras-chave: radiofármacos, estudos clínicos, rastreabilidade.

Abstract: The radiopharmaceuticals should be approved for consumption by evaluating their quality, safety and efficacy. Clinical studies are designed to verify the pharmacodynamics, pharmacological and clinical effects in humans and are required for assuring safety and efficacy. The Bayesian analysis has been used for clinical studies effectiveness evaluation. This work aims to identify uncertainties associated with the process of production of the radionuclide and radiopharmaceutical labelling as well as the radiopharmaceutical administration and scintigraphy images acquisition and processing. For the development of clinical studies in the country, the metrological chain shall assure the traceability of the surveys performed in all phases.

Keywords: radiopharmaceuticals, clinical studies, traceability.

1. INTRODUÇÃO

Os radiofármacos são classificados como medicamentos. Radiofármacos novos ou inovadores devem apresentar resultados de ensaios clínicos antes da solicitação de registro¹. No Brasil, os ensaios clínicos devem ser

submetidos à anuência prévia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹.

O relatório clínico de eficácia e segurança e o estudo de estabilidade apresentam diferentes requisitos em função da categoria do radiofármaco a ser registrado².

¹ Congresso Brasileiro de Metrologia das Radiações Ionizantes, Rio de Janeiro/RJ, novembro de 2014

Os estudos clínicos são divididos em 4 fases⁸. A Fase 1 é a primeira etapa experimental em humanos, podendo indicar diferenças da biodistribuição na etapa de ensaios pré-clínicos (com animais). Avalia segurança e tolerabilidade (efeitos colaterais) em voluntários e pacientes saudáveis. A Fase 2 (“estudo terapêutico piloto” ou “prova de conceito”) estabelece a atividade máxima para garantir segurança farmacológica e prevenir toxicidade para pacientes com patologia. A Fase 3 (“estudo terapêutico ampliado”) pesquisa interações medicamentosas e fatores que podem modificar sua ação, usando um grande número de pacientes de perfis diferentes (idade, peso, sexo, atletas/sedentários, entre outros).

Após a aprovação do produto e comercialização, a Fase 4 confirma em milhares de pacientes os resultados das fases anteriores e compara o medicamento com outras opções disponíveis³.

Este trabalho tem como objetivo identificar fontes de incertezas desde o processo de produção de radionuclídeos e marcação de radiofármacos até sua administração nos sujeitos da pesquisa e processos de aquisição e processamento de imagens cintilográficas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Fontes de incertezas

Estudos clínicos com radiofármacos possuem várias fontes de incertezas, desde a produção do radionuclídeo, marcação do radiofármaco, administração ao paciente e aquisição e processamento de imagens cintilográficas. As incertezas podem ser originadas do radiofármaco usado, como, por exemplo, impurezas radionuclídicas (lote de produção), eficiência de marcação ou do controle de qualidade do medidor de atividade. As incertezas também podem ser específicas do paciente, como, por exemplo, avaliações de características físicas (peso corporal; altura; massas dos órgãos),

preparo do paciente (hidratação) e biodistribuição e dosimetria.

A Tabela 1 relaciona testes e respectivos equipamentos utilizados para o controle da qualidade da produção de radionuclídeos em ciclotrons ou reatores nucleares ou da marcação do radiofármaco. Para observar os limites de aceitação, os equipamentos usados necessitam de rastreabilidade metrológica para reduzir fontes de incertezas associadas.

Idealmente, o radiofármaco tem alta captação no tecido alvo e rápida excreção, sem redistribuição para outros tecidos ou cavidades. Cada órgão-fonte é identificado através de imagens cintilográficas e são identificadas as fases de captação, retenção e eliminação do radiofármaco em função do tempo, bem como estabelecida a meia-vida biológica. As medições devem ser realizadas em intervalos de tempo iguais a múltiplos de meia-vida efetiva⁴.

Após o registro do radiofármaco, o mesmo está pronto para ser comercializado. Os protocolos (ou procedimentos operacionais) asseguram consistência entre a aquisição dos dados e seu processamento. Um protocolo ou conjunto de protocolos deve descrever todas as etapas necessárias para obter dados clínicos satisfatórios e medições através dos mesmos. Para cada estudo, um protocolo deve conter: radiofármaco; atividade a ser administrada; rota de administração; tempo entre a administração e a aquisição da imagem. Para a quantificação das imagens, um protocolo deve ser escrito⁵.

A tabela 1 apresenta incertezas associadas ao processo de aquisição, processamento e quantificação de imagens cintilográficas. Incertezas associadas aos estudos de biodistribuição e dosimetria dependem do método, sendo o método de quantificação de imagens cintilográficas mais usado porque é o único que determina a atividade em órgãos⁵.

Tabela 1. Parâmetros estudados e equipamentos usados para controle de qualidade da produção de radionuclídeos e marcação de radiofármacos

Parâmetro	Equipamento para medição	Limites de aceitação (%)	Referência
<i>Produção de radionuclídeos</i>			
Pureza radionuclídica	Detector de germânio hiperpuro (HPGe, em Inglês) ou Detector Multicanal de NaI (TI)	≥99%	BPF
Pureza radioquímica	Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC em Inglês) Cromatografia no papel e camada fina	≥95%	BPF
Atividade específica	Medidor de atividade (câmara de ionização) e balança de precisão	Depende do radiofármaco	Indicado na bula
<i>Marcação de radiofármacos</i>			
pH	Fita indicadora (pHmetro)	Depende do radiofármaco	Indicado na bula
Número de partículas	Câmara de Neubauer	Número de células/ml	BPF
Tamanho da partícula (para soluções coloidais e particulados)	Microscópio (contador automático) Filtração com membranas de diferentes: diâmetros de porosidade	MAA-90% 10-90µm Sn-coloidal- 50% ≤ 10 µm	BPF
Temperatura	Termo-higromêtro	Depende do Radiofármaco	Indicado na bula
Umidade	Kits de reagentes liofilizados	2%	Método de Karl Fishe
Estudos Radiofarmacocinéticos (animais de laboratório)	Método não invasivo: Câmara de cintilação dedicada (micro PET-SPECT) e raios-X (CT) Método invasivo: contador de poço de NaI	Distribuição biológica (% doses/órgão)	BPF

BPF: Boas Práticas de Fabricação

Tabela 2. Fontes de incertezas no processo de aquisição, processamento e quantificação de imagens.

Parâmetro	Equipamento	Incertezas
<i>Aquisição de imagens</i>		
Resolução da imagem	Gama câmara	Resolução do sistema
Tempo	Cronômetro	-
Distância do órgão ao detector	Régua	Posicionamento do paciente
<i>Processamento de imagens</i>		
Reconstrução da imagem	Algoritmo utilizado para processamento	Uso do software
Método de escalamento do mapa de atenuação	Algoritmo para mapeamento de atenuação	Uso do software
Método de segmentação do mapa de atenuação	Algoritmo para segmentação	Uso do software
<i>Quantificação de imagens</i>		
Tempo	Cronômetro	-
Atividade acumulada	Câmara de cintilação; softwares processamento e quantificação	Posicionamento paciente; traçado de ROIs*
Meia-vida biológica	softwares estatísticos	Número e tipo pacientes

*ROI: Regions Of Interest

2.2 Tamanho da amostra

O projeto de pesquisa deve determinar a amostragem, relacionando o número e o perfil de voluntários e/ou pacientes. O grupo controle referência pode ser simultâneo, independente ou histórico. Deve estabelecer testes de hipóteses e estimativas de intervalos. O conceito de intervalo de confiança é utilizado com intervalo de 95% ⁶.

2.3 Teorema de Bayes

O Teorema de Bayes é usado em pesquisas clínicas com dados acumulados, combinando informações já pesquisadas com novos dados obtidos, para alcançar um fluxo contínuo de dados, de modo que cada nova informação seja considerada. Pode ser utilizado quando não existem informações primárias e se baseia em ensaios adaptativos. Sua principal vantagem é aumentar a precisão, pela inserção e utilização de informações primárias. Por exemplo, no estudo

clínico fase 1, os dados obtidos são relacionados à biodistribuição e tempo de permanência do radiofármaco no organismo. Os efeitos colaterais iniciais e os decorrentes observados, bem como resultados de estudos clínicos em outros países podem ser adicionados. Outras vantagens da estatística Bayesiana são sua flexibilidade com dados ausentes e a possibilidade de difundir a multiplicidade nos ensaios como, por exemplo, diferenças entre raças, sexo, idade, etc ⁷.

A análise Bayesiana usa integral com distribuições do tipo posterior, desvio padrão posterior e probabilidade posterior de uma hipótese. As técnicas para essa integração são: quadratura de Gauss, distribuição de amostragem posterior, transformada de Laplace, amostragem de importância e técnicas de Monte Carlo ⁷.

A fórmula geral de Bayes é:

Equação 1. Fórmula geral de Bayes

$$\Pr(A|B) = \frac{\Pr(B|A) \Pr(A)}{\Pr(B)},$$

onde $\Pr(A)$ e $\Pr(B)$ são as probabilidades primárias de A e B e $\Pr(B|A)$ e $\Pr(A|B)$ são as probabilidades posteriores de B condicional a A e A condicional a B, respectivamente ⁷.

3. DISCUSSÃO

Os métodos para avaliação de incerteza de medições bem como os limites aceitáveis para os resultados devem ser determinados por ocasião do desenho do estudo clínico e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) ².

A rastreabilidade metrológica indica que o resultado da medição está relacionado a uma referência através de cadeia ininterrupta e documentada de calibrações, cada uma contribuindo para a incerteza de medição ⁸.

4. CONCLUSÕES

Estudos clínicos como radiofármacos permitem que o produto seja registrado e comercializado com segurança.

Os métodos estatísticos citados neste artigo contribuem para garantir que as incertezas de medições em estudos clínicos são aceitáveis. A cadeia metrológica no país deve assegurar rastreabilidade das medições em todas as etapas.

5. REFERÊNCIAS

1. RDC n° 63/2009 – Requisitos para registro de radiofármacos.
2. RDC n°39/2008 – Regulamento para realização de pesquisa clínica.

3. SARDANELLI, F. DI LEO, G. Biostatistics for radiologists: planning, performing and writing a radiological study. Springer, Italia, 2008.

4. SIEGEL J.A, THOMAS S.R, STUBBS J.B. et al. MIRD Pamphlet n.16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. J Nucl Med (1999) 40:37S-61S.

5. ANVISA, Definição de estudo clínico. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>> Acesso em 12/09/2014.

6. CASTRO, A A. A estatística na pesquisa clínica. Disponível em <<http://guilhermepitta.com/?p=5647>> Acesso em 14/09/2014.

7. CAMPBELL, Greg. Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials. Rockville, MD: FDA, 2010.

8. BARRATO, A C. DAMASCENO, J C. ALVES, J A P. TROTA Filho, J. COUTO, P R G. OLIVEIRA, S P. Avaliação de dados de medição: Guia para a expressão de incerteza de medição – GUM 2008. Duque de Caxias, RJ: INMETRO/CICMA/SEPIN, 2012.

9. Quantitative nuclear medicine imaging: concepts, requirements and methods. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2014.

10. Vocabulário Internacional de Metrologia: Conceitos fundamentais e gerais e termos associados (VIM 2012). Duque de Caxias, RJ : INMETRO, 2012.