



**UFRJ**

**Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Centro de Ciências da Saúde  
Instituto de Ciências Biomédicas**



# **Desenvolvimento de novos fármacos: estudos clínicos**

**Candidata: Dayene Santos Gomes Accioli**

Concurso Público Edital nº 54, de 30 de janeiro de 2024

Vaga MC-047 - Farmacologia: Pesquisa Translacional em Doenças Crônicas Não-Transmissíveis

# Roteiro

---

- Introdução à descoberta e ao desenvolvimento de novos fármacos;
- Estudos clínicos: o que são?;
- Estudos clínicos fase I;
- Estudos clínicos fase II;
- Estudos clínicos fase III;
- Design experimental;
- Estudos clínicos fase IV;
- Limitações e desafios;
- Lembrete para casa.



Ementa da disciplina

# Objetivos

- Importância dos estudos clínicos;
- Identificar as fases dos estudos clínicos;
- Critérios do design experimental;
- Verificar desafios e limitações.



Ementa da disciplina

# Descoberta e desenvolvimento de fármacos

- Processo que culmina na aprovação de um novo medicamento pela agência reguladora do país;
- Processo longo (11-13 anos) e dispendioso (custa em torno de 0,9-1,8 bilhões de dólares).



Mapa do processo de Descoberta e Desenvolvimento de Fármacos, indicado as 7 etapas.

# Descoberta e desenvolvimento de fármacos

- Processo que culmina na aprovação de um novo medicamento pela agência reguladora do país;
- Processo longo (11-13 anos) e dispendioso (custa em torno de 0,9-1,8 bilhões de dólares).

As etapas sofreram diversas modificações ao longo dos anos

substâncias ativas (*hits*)

protótipos (*leads*)

protótipos (*leads*)

a fármaco

Ensaio clínico  
de fase 1

Ensaio clínico  
de fase 2

Ensaio clínico  
de fase 3

Mapa do processo de Descoberta e Desenvolvimento de Fármacos, indicado as 7 etapas.



# Descoberta e desenvolvimento de fármacos

- II Guerra Mundial: prisioneiros serviram de cobaia em prol da ciência.
- 1947: criação do Código de Nuremberg que rege a ética em pesquisa envolvendo seres humanos.
- 1961-64: má formação congênita pelo uso da **talidomida**.

Ausência de estudos pré-clínicos e clínicos mais robustos.

Evolução na pesquisa clínica e em questões regulatórias.

- 1964: criação da Declaração de Helsinque que trouxe princípios básicos e adicionais para toda pesquisa clínica, combinado aos cuidados médicos.

## FOLHA DE S. PAULO

Um jornal a serviço do Brasil

ANO XLII \* São Paulo — Domingo, 11 de novembro de 1962 \* N.º 12.201

### É tragico o balanço da talidomida

J. REIS

QUANDO uma indústria farmacêutica alemã retomou há alguns anos as pesquisas em torno da talidomida, descoberta em 1964 por um laboratório suíço, que tratava a leishmaniose, nem de longe poderia imaginar a calamidade pública que desencadearia. A verdade, porém, é que o empêlo em dar ao público um sedativo e hipnótico mais eficaz e menos tóxico do que os até então conhecidos, ultrapassou a esse momento público uma droga capaz de provocar o nascimento de crianças deformadas.

O assunto é hoje bem conhecido, e a talidomida, que era vendida sob vários nomes comerciais, achou-se agora proibida. Nem por isso, entretanto, deve ser o assunto esquecido, porque ele nos dá muito em que pensar, especialmente quanto ao controle dos remédios que diariamente são postos à venda e oferecidos com grande e vistosa propaganda a lojas e profissões.

#### Síndrome nova

Já em 1960, num congresso de pediatria, médicos alemães apresentavam casos estranhos de fonoímia-malformação em que a criança nasce com braços rudimentares a meros vestígios, além de outras alterações esqueléticas. Havia ainda, nesses casos todos, a presença de umas curvas marroms vermelhas na pele, coalescidas por pequenos tumores formados a partir de vasos sanguíneos. Tais características era o conjunto de alterações, que os seus detentores não tiveram dúvida em apontá-las como uma entidade clínica nova e bem definida, cuja causa se propuseram estudar.

A primeira ideia que surgiu era, naturalmente, a de se tratar de uma alteração de origem genética, o que não foi confirmado pelas observações que se seguiram. No ano seguinte, continuaram a surgir nos esfermas novos casos de fonoímia, cuja palavra, etimologicamente, significa membros de fora. No congresso pediátrico seguinte, vários médicos já se mostravam preocupados com a possibilidade de a anomalia ter sido provocada por algum remédio, e em pouco as suspeitas foram exaltadas em determinado sentido, vindo na Alemanha sob o nome de "colterberg" e que outra coisa não era senão a talidomida.



Este desenho, adaptado de um original da dra. Helen Taussig, mostra algumas das características da "síndrome da talidomida". Notam-se os braços atrofiados e deformados e as "marcas de morango" (hemangiomas) na testa, no nariz e no lábio superior. Varias alterações esqueléticas e internas completam o quadro.

# Descoberta e desenvolvimento de fármacos

Utiliza-se modelos de complexidade crescente (*in silico*, *in vitro*, *in vivo*, em animais de laboratório e seres humanos voluntários), são averiguadas e aperfeiçoadas características essenciais de **eficácia e segurança**, assim como farmacocinéticas e farmacêuticas.

# Descoberta e desenvolvimento de fármacos

Utiliza-se modelos de complexidade crescente (*in silico*, *in vitro*, *in vivo*, em animais de laboratório e seres humanos voluntários), são averiguadas e aperfeiçoadas características essenciais de **eficácia e segurança**, assim como farmacocinéticas e farmacêuticas.

Eleição do candidato a fármaco.



Mapa do processo de Descoberta e Desenvolvimento de Fármacos, indicado as 7 etapas.

# Descoberta e desenvolvimento de fármacos

Utiliza-se modelos de complexidade crescente (*in silico*, *in vitro*, *in vivo*, em animais de laboratório e seres humanos voluntários), são averiguadas e aperfeiçoadas características essenciais de **eficácia e segurança**, assim como farmacocinéticas e farmacêuticas.

Eleição do candidato a fármaco.

Estudos clínicos junto à agência reguladora



Mapa do processo de Descoberta e Desenvolvimento de Fármacos, indicado as 7 etapas.

# Estudos clínicos: o que são?

- Avaliação de novas opções de tratamento em sujeitos humanos em condições experimentais controladas pelos pesquisadores.
- **Objetivo: descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos observados nos estudos pré-clínicos.**



# Estudos clínicos: o que são?

## Etapas dos estudos clínicos



Se diferenciam pela quantidade de indivíduos analisados, tempo gasto e o objetivo alcançado.

# Estudos de fase I

- Utilizam de 10 a 100 indivíduos saudáveis.
- **Analizam segurança e tolerabilidade:**
  - Dose subclínica.
  - Dose escalonada.
  - Dose máxima tolerada.
- Avaliação preliminar da farmacocinética (via de administração e interações).

PHASE I FIRST IN HUMAN
10–100 participants
Usually healthy volunteers; occasionally patients with advanced or rare disease
Open label
Safety and tolerability
1–2 years
U.S. \$10 million
Success rate: 50%

# Estudos de fase I

- Utilizam de 10 a 100 indivíduos saudáveis.
- **Analizam segurança e tolerabilidade:**
  - Dose subclínica.
  - Dose escalonada.
  - Dose máxima tolerada.

**Doses são selecionadas previamente pelos estudos pré-clínicos**

**DMT: maior dose que não cause efeitos adversos inaceitáveis.**

**NOAEL: acrônimo do inglês *No-Observed Adverse Effect Level* - nível mais alto de dose em que não houve aumento biologicamente significativo da gravidade ou frequência de efeitos adversos.**

PHASE I FIRST IN HUMAN
10–100 participants
Usually healthy volunteers; occasionally patients with advanced or rare disease
Open label
Safety and tolerability
1–2 years
U.S. \$10 million
Success rate: 50%

# Estudos de fase I

- Utilizam de 10 a 100 indivíduos saudáveis.
- **Analizam segurança e tolerabilidade:**
  - Dose subclínica.
  - Dose escalonada.
  - Dose máxima tolerada.
- Avaliação preliminar da farmacocinética (via de administração e interações).

**Acompanhamento contínuo e próximo para análise de efeitos adversos e tóxicos**

PHASE I FIRST IN HUMAN
10–100 participants
Usually healthy volunteers; occasionally patients with advanced or rare disease
Open label
Safety and tolerability
1–2 years
U.S. \$10 million
Success rate: 50%

# Estudos de fase I

- Utilizam de 10 a 100 indivíduos saudáveis.
- **Analizam segurança e tolerabilidade:**
  - Dose subclínica.
  - Dose escalonada.
  - Dose máxima tolerada.
- Avaliação preliminar da farmacocinética (via de administração e interações).

**Determinação da melhor e mais segura dose para as próximas fases**

**Não possui objetivos terapêuticos**

## PHASE I FIRST IN HUMAN

10–100 participants

Usually healthy volunteers;  
occasionally patients with  
advanced or rare disease

Open label

Safety and tolerability

1–2 years

U.S. \$10 million

Success rate: 50%

# Estudos de fase I

- Utilizam de 10 a 100 indivíduos saudáveis ou **pacientes de doenças raras ou muito graves**.

**A escolha por pacientes pode ser mais apropriada caso :**

- **Doença seja grave.**
- **Opções terapêuticas escassas.**
- **Candidato à fármaco seja considerado de alto risco (ex. quimioterápicos).**

## PHASE I FIRST IN HUMAN

10–100 participants

Usually healthy volunteers;  
occasionally patients with  
advanced or rare disease

Open label

Safety and tolerability

1–2 years

U.S. \$10 million

Success rate: 50%

# Estudos de fase I

- Utilizam de 10 a 100 indivíduos saudáveis ou **pacientes de doenças raras ou muito graves**.

**A escolha por pacientes pode ser mais apropriada caso :**

- **Doença seja grave.**
- **Opções terapêuticas escassas.**
- **Candidato à fármaco seja considerado de alto risco (ex. quimioterápicos).**

## PHASE I FIRST IN HUMAN

10–100 participants

Usually healthy volunteers;  
occasionally patients with  
advanced or rare disease

Open label

Safety and tolerability

1–2 years

U.S. \$10 million

Success rate: 50%

# Estudos de fase II

## PHASE II FIRST IN PATIENT

50–500 participants

Patient-subjects receiving experimental drug

Randomized and controlled (can be placebo controlled); may be blinded

Efficacy and dose ranging

2–3 years

U.S. \$20 million

Success rate: 30%

- 50 a 500 pacientes são estudados.
- **Avaliação da eficácia e segurança: farmacocinética e dinâmica.**
- Evidências preliminares da eficácia do medicamento ao realizar comparação entre terapias padrão/placebo e diferentes dosagens: dependente do **desenho clínico.**
- N amostral escolhido por **critérios rigorosos de seleção** para facilitar interpretação dos dados.

# Estudos de fase II

## PHASE II FIRST IN PATIENT

50–500 participants

Patient-subjects receiving  
experimental drug

Randomized and controlled  
(can be placebo controlled);  
may be blinded

Efficacy and dose ranging

2–3 years

U.S. \$20 million

Success rate: 30%

- 50 a 500 pacientes são estudados.
- **Avaliação da eficácia e segurança: farmacocinética e dinâmica.**
- Evidências preliminares da eficácia do medicamento ao realizar comparação entre terapias padrão/placebo e diferentes dosagens: dependente do **desenho clínico**.
- N amostral escolhido por **critérios rigorosos de seleção** para facilitar interpretação dos dados.

**N amostral pequeno que limita seu poder estatístico em estabelecer eficácia e determinar efeitos adversos incomuns.**

# Estudos de fase II

## PHASE II FIRST IN PATIENT

50–500 participants

Patient-subjects receiving  
experimental drug

Randomized and controlled  
(can be placebo controlled);  
may be blinded

Efficacy and dose ranging

2–3 years

U.S. \$20 million

Success rate: 30%

- 50 a 500 pacientes são estudados.
- **Avaliação da eficácia e segurança: farmacocinética e dinâmica.**
- Evidências preliminares da eficácia do medicamento ao realizar comparação entre terapias padrão/placebo e diferentes dosagens: dependente do **desenho clínico.**
- N amostral escolhido por **critérios rigorosos de seleção** para facilitar interpretação dos dados.

**N amostral pequeno que limita seu poder estatístico em estabelecer eficácia e determinar efeitos adversos incomuns.**

**Fornece informações cruciais que norteiam a condução da próxima fase do estudo clínico.**

# Estudos de fase II

## PHASE II FIRST IN PATIENT

50–500 participants

Patient-subjects receiving  
experimental drug

Randomized and controlled  
(can be placebo controlled);  
may be blinded

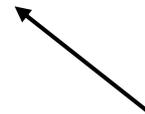
Efficacy and dose ranging

2–3 years

U.S. \$20 million

Success rate: 30%

- 50 a 500 pacientes são estudados.
- **Avaliação da eficácia e segurança: farmacocinética e dinâmica.**
- Evidências preliminares da eficácia do medicamento ao realizar comparação entre terapias padrão/placebo e diferentes dosagens: dependente do **desenho clínico.**
- N amostral escolhido por **critérios rigorosos de seleção** para facilitar interpretação dos dados.



# Estudos de fase III

- Mais complexa e custosa fase dos estudos clínicos.

**Envolve grande planejamento com especialistas, autoridades regulatórias, grupos de pacientes e a manufatura da formulação final do medicamento.**

## PHASE III MULTISITE TRIAL

A few hundred to a few thousand participants

Patient-subjects receiving experimental drug

Randomized and controlled (can be placebo controlled) or uncontrolled; may be blinded

Confirm efficacy in larger population

3–5 years

U.S. \$50–100 million

Success rate: 25%–50%

# Estudos de fase III

- Mais complexa e custosa fase dos estudos clínicos.
- Envolve de centenas a milhares de pacientes.
- **Confirmação da eficácia e segurança do candidato à fármaco.**
- Possui N amostral que garante poder estatístico para estabelecer efeitos adversos incomuns (1 a cada 100 pessoas).
- Agências reguladoras podem exigir mais de um estudo de fase III para estabelecer segurança e eficácia.

## PHASE III MULTISITE TRIAL

A few hundred to a few thousand participants

Patient-subjects receiving experimental drug

Randomized and controlled (can be placebo controlled) or uncontrolled; may be blinded

Confirm efficacy in larger population

3–5 years

U.S. \$50–100 million

Success rate: 25%–50%

# Design experimental

---

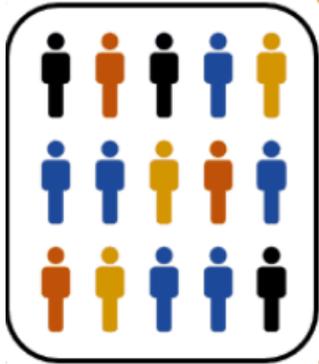
A escolha do **design experimental** é essencial para interpretar e determinar a validade e generalização dos resultados.

Os critérios estudados são:

- População estudada;
- Tipo de intervenção;
- Tipo de comparador
- Hipótese de estudo;
- Randomização;
- Cegamento;
- Determinação dos desfechos.

# Design experimental

→ **População estudada:** escolha deve ser claramente definida pela utilização de critérios de exclusão e inclusão, como idade, sexo, etnia, condição física e estado da doença e/ou do biomarcador.

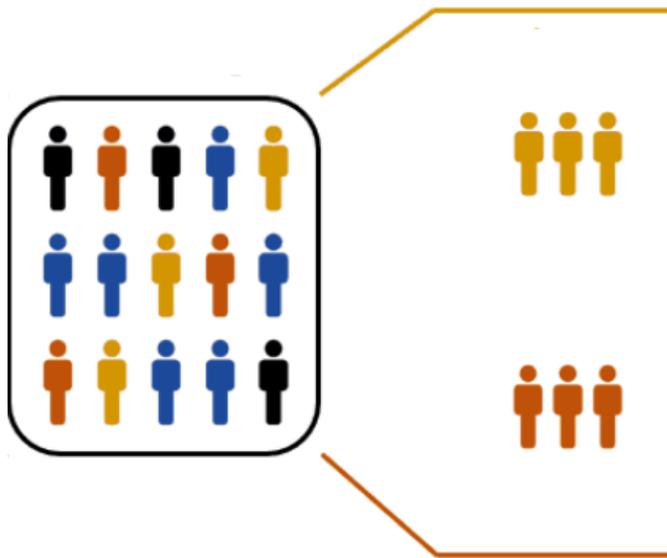


Critérios restritos aumentam homogeneidade e reduzem variabilidade nas respostas.

A eficácia e a segurança observadas no ensaio podem não ser aplicáveis a outras populações.

# Design experimental

→ **População estudada:** escolha deve ser claramente definida pela utilização de critérios de exclusão e inclusão, como idade, sexo, etnia, condição física e estado da doença e/ou do biomarcador.



Critérios de elegibilidade mais amplos podem aumentar a aplicabilidade dos resultados do estudo à população em geral.

# Design experimental

→ **População estudada:** escolha deve ser claramente definida pela utilização de critérios de exclusão e inclusão, como idade, sexo, etnia, condição física e estado da doença e/ou do biomarcador.



The advertisement for BiDil (isosorbide dinitrate/hydralazine HCl) features a dark red header with the product name and logo. Below the header, there are three main sections: a doctor in a white coat with a stethoscope, a couple smiling outdoors, and a text box. The text box contains two lines of text: "I am a healthcare provider interested in prescribing BiDil to my patients" and "I am a patient/ caregiver interested in learning about BiDil for African Americans with heart failure". To the right of the text box, there is a white box with the text "CO-PAY AS LOW AS \$25\*" and a link "Click here to find out how". The Arbor Patient Direct logo is also present in the top left of the advertisement.

O estudo clínico *Vasodilator-Heart Failure* demonstrou eficácia melhor para o enalapril vs. BiDil no tratamento da insuficiência cardíaca moderada a grave.

Revisão retrospectiva observou desproporção entre pacientes brancos e negros, sendo estes beneficiados pela associação.

O estudo clínico *African American Heart Failure Trial* comprovou a eficácia e segurança da associação em pacientes afro-americanos.

# Design experimental

→ **Tipo de intervenção:** devem ser claramente descritas, com relação à formulação, dose, via de administração e duração do uso do candidato à fármaco.

# Design experimental

→ **Tipo de intervenção:** devem ser claramente descritas, com relação à formulação, dose, via de administração e duração do uso do candidato à fármaco.

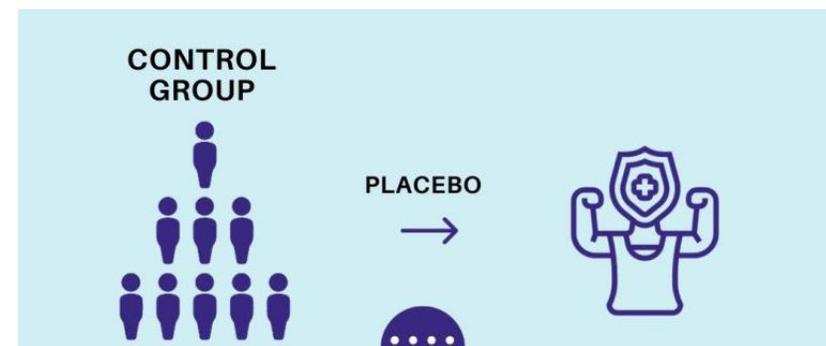
→ **Tipo de comparador:** Comparação com um ou mais grupos comparadores ou “controle”.

# Design experimental

→ **Tipo de intervenção:** devem ser claramente descritas, com relação à formulação, dose, via de administração e duração do uso do candidato à fármaco.

→ **Tipo de comparador:** Comparação com um ou mais grupos comparadores ou “controle”.

O uso de **placebo** como controle depende da patologia estudada, podendo ser antiético.



# Design experimental

→ **Tipo de comparador:** Comparação entre o candidato à fármaco vs. placebo ou tratamento padrão.

## Paralelo

O participante é designado para apenas um braço do tratamento.

## Cruzado

Pacientes são alternados entre os braços controle e tratado do ensaio clínico.

# Design experimental

→ **Tipo de comparador:** Comparação entre o candidato à fármaco vs. placebo ou tratamento padrão.

## Paralelo

O participante é designado para apenas um braço do tratamento.

## Cruzado

Pacientes são alternados entre os braços controle e tratado do ensaio clínico.

Vantagem: as diferenças são agregadas entre todos os participantes do estudo, eliminando variação de *baseline* e aumentando o poder de detectar um efeito significativo do tratamento.

# Design experimental

→ **Tipo de comparador:** Comparação entre o candidato à fármaco vs. placebo ou tratamento padrão.

## Paralelo

O participante é designado para apenas um braço do tratamento.

## Cruzado

Pacientes são alternados entre os braços controle e tratado do ensaio clínico.

Vantagem: as diferenças são agregadas entre todos os participantes do estudo, eliminando variação de *baseline* e aumentando o poder de detectar um efeito significativo do tratamento.

Limitação: utilizado apenas em tratamento com tempo limitado e não podem ser usados se o tratamento for curativo ou crônico.

# Design experimental

→ **Hipótese do estudo**

## **Superioridade**

Avalia se há superioridade (em termos de eficácia ou segurança) de uma intervenção sobre outra ou sobre o placebo.

## **Equivalência**

Avalia se há intervenção equivalente a outra, não sendo superior ou inferior.

## **Não inferioridade**

Avalia se uma intervenção não é inferior a outra em termos de eficácia, podendo ser semelhante ou superior.

# Design experimental

→ Hipótese do estudo

## Superioridade

Avalia se há superioridade (em termos de eficácia ou segurança) de uma intervenção sobre outra ou sobre o placebo.

## Equivalência

**Limitação: mais do mesmo? Porque estudar novas moléculas para doenças com tratamento?**

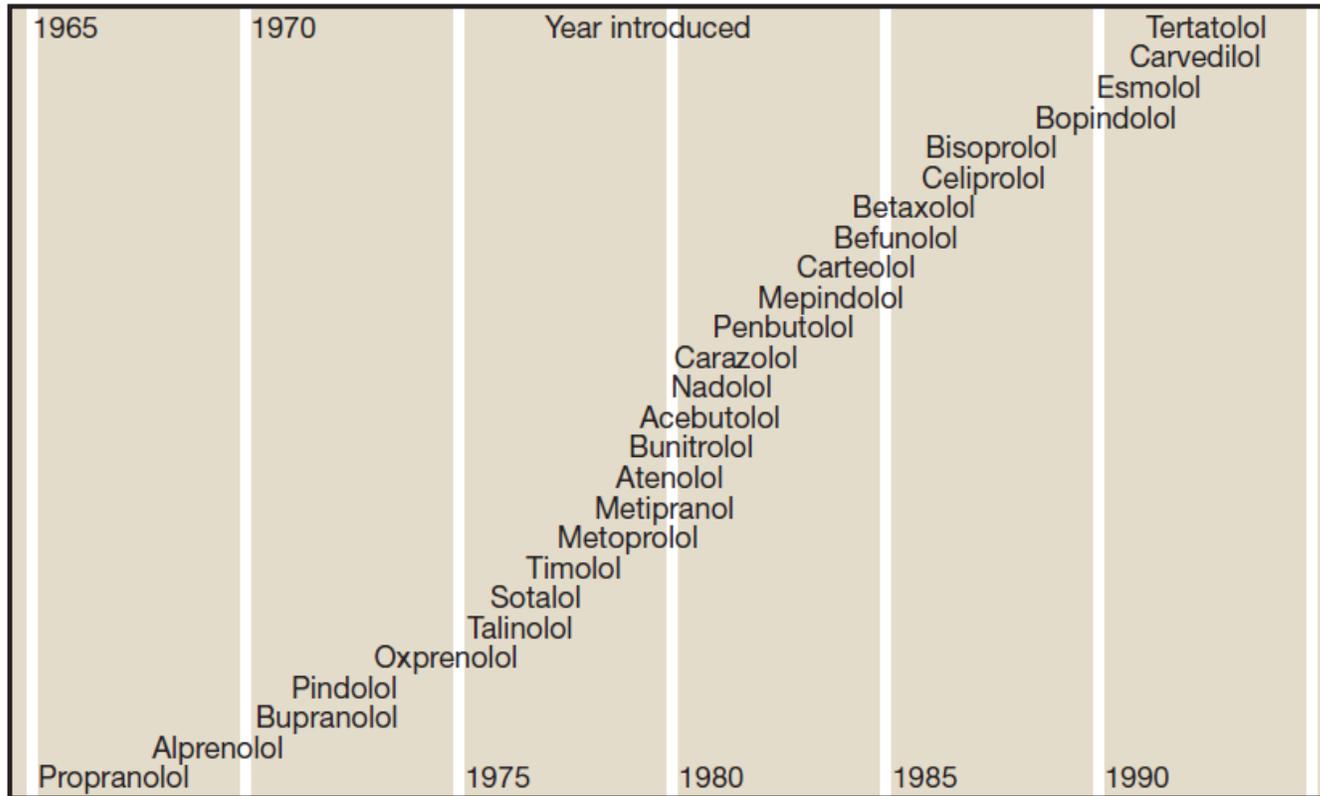
## Não inferioridade

Avalia se uma intervenção não é inferior a outra em termos de eficácia, podendo ser semelhante ou superior.

# Design experimental

→ Limitação: mais do mesmo?

Qual o benefício do investimento em fármacos que já possuem tratamento?



Desenvolvimento de novos  $\beta$ -bloqueadores.

B. Avalanche-like increase in commercially available  $\beta$ -sympatholytics

# Design experimental

→ **Limitação: mais do mesmo?**

Qual o benefício do investimento em fármacos que já possuem tratamento?

FÁRMACO	GERAÇÃO	MECANISMO DE AÇÃO
Propranolol	1 <sup>a</sup>	β-bloqueadores não-seletivos clássicos
Timolol		
Pindolol		
Nadolol		
Pebutolol		
Acebutolol	2 <sup>a</sup>	β-bloqueadores β1-seletivos
Atenolol		
Bisopropol		
Esmolol		
Metoprolol		
Carteolol	3 <sup>a</sup>	β-bloqueadores não-seletivos com ações adicionais
Carvedilol		
Labetalol		
Betaxolol	3 <sup>a</sup>	β-bloqueadores β1-seletivos com ações adicionais
Celiprolol		
Nebivolol		

Desenvolvimento de novos β-bloqueadores.

Seletividade e mecanismos adicionais de vasodilatação.

# Design experimental

→ **Limitação: mais do mesmo?**

Qual o benefício do investimento em fármacos que já possuem tratamento?

FÁRMACO	GERAÇÃO	MECANISMO DE AÇÃO
Propranolol	1 <sup>a</sup>	β-bloqueadores não-seletivos clássicos
Timolol		
Pindolol		
Nadolol		
Pebutolol		
Acebutolol	2 <sup>a</sup>	β-bloqueadores β1-seletivos
Atenolol		
Bisopropol		
Esmolol		
Metoprolol		
Carteolol	3 <sup>a</sup>	β-bloqueadores não-seletivos com ações adicionais
Carvedilol		
Labetalol		
Betaxolol	3 <sup>a</sup>	β-bloqueadores β1-seletivos com ações adicionais
Celiprolol		
Nebivolol		

Desenvolvimento de novos β-bloqueadores.

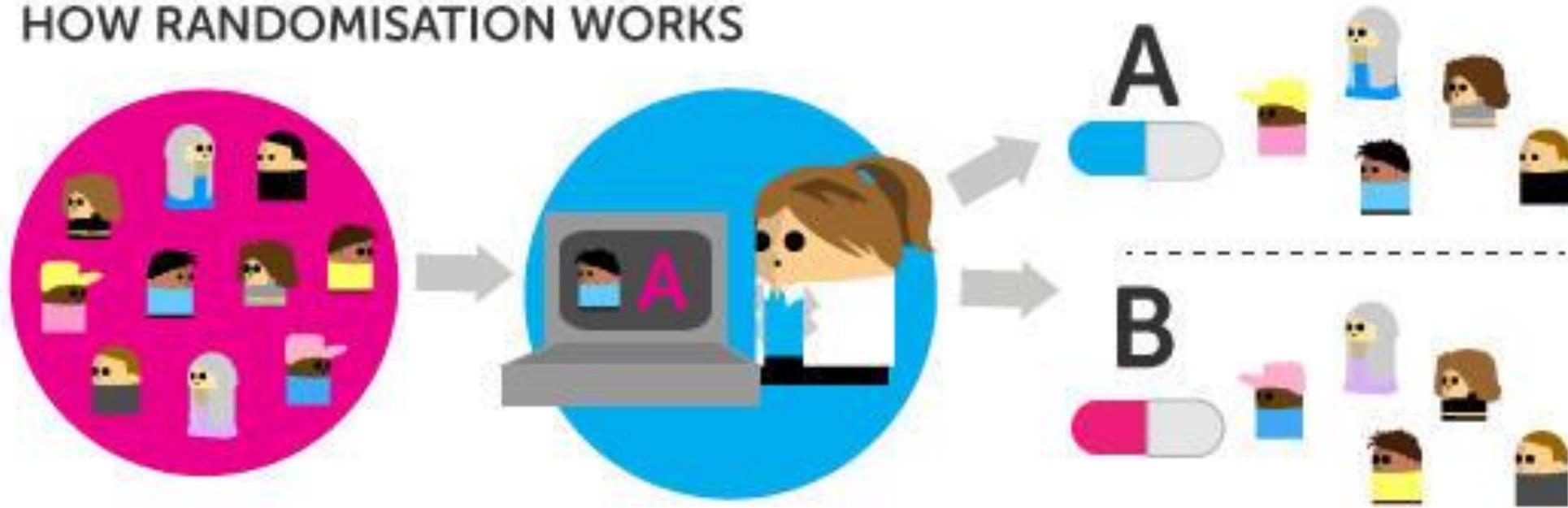
Seletividade e mecanismos adicionais de vasodilatação.

Melhores desfechos cardiovasculares para pacientes hipertensos graves.

# Design experimental

→ **Randomização:** método que garante que a atribuição aos grupos de intervenção não seja influenciada por nenhum fator que também possa estar associado ao resultado.

## HOW RANDOMISATION WORKS



# Design experimental

→ **Cegamento:** impede que investigadores e/ou participantes do estudo saibam qual tratamento o participante do estudo foi designado.

Promove objetividade na coleta e no relato de dados e reduz o risco de viés de medição.

# Design experimental

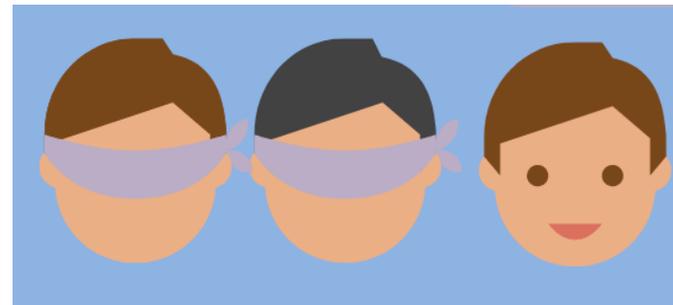
→ **Cegamento:** impede que investigadores e/ou participantes do estudo saibam qual tratamento o participante do estudo foi designado.

Promove objetividade na coleta e no relato de dados e reduz o risco de viés de medição.

## Simple cego

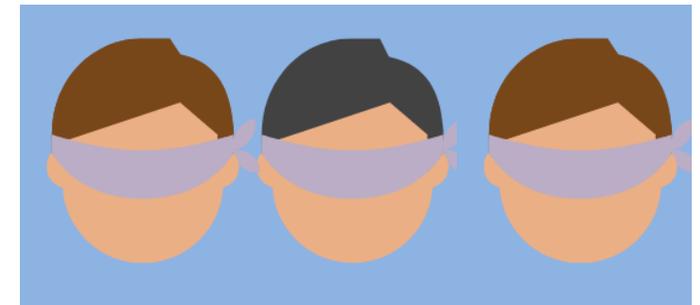


## Duplo cego



Investigador Paciente Analista de dados

## Triplo cego

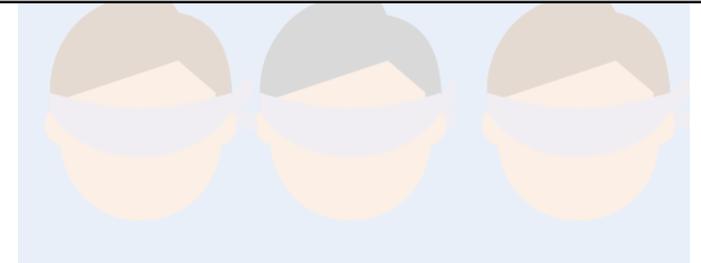
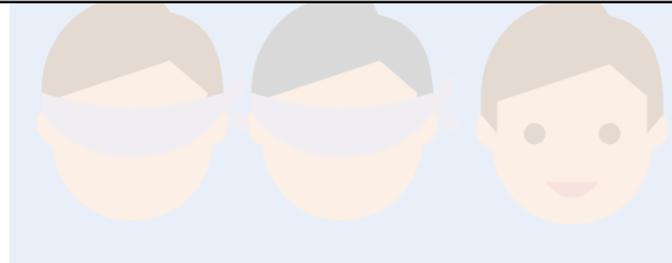
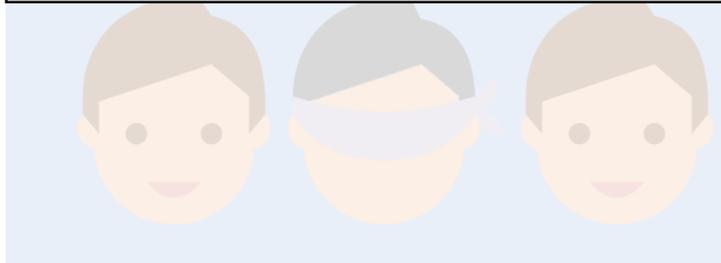


# Design experimental

→ **Cegamento:** impede que investigadores e/ou participantes do estudo saibam qual tratamento o participante do estudo foi designado.

## Limitações

- Pode aumentar a complexidade logística e curso dos estudos;
- Caso o candidato à fármaco tenha característica difícil de replicar (forte odor ou gosto peculiar).



Investigador Paciente Analista de dados

# Design experimental

→ **Cegamento:** impede que investigadores e/ou participantes do estudo saibam qual tratamento o participante do estudo foi designado.

## Limitações

- Pode aumentar a complexidade logística e curso dos estudos;
- Caso o candidato à fármaco tenha característica difícil de replicar (forte odor ou gosto peculiar).

**Viés pode ser atenuado evitando resultados subjetivos, como sensação de dor.**

# Design experimental

→ **Determinação de desfechos é central para o desenho do estudo clínico, e deve refletir seu objetivo primário.**

Os pontos finais definidos podem ser:

- Dicotômicos (alta do hospital);
- Contínuos (medida da pressão arterial);
- Categóricos;
- Ordinais.

# Estudos de fase IV

Documentação administrativa e técnico-científica do novo medicamento



Mapa do processo de Descoberta e Desenvolvimento de Fármacos, indicado as 7 etapas.

# Estudos de fase IV

Documentação administrativa e técnico-científica do novo medicamento



Mapa do processo de Descoberta e Desenvolvimento de Fármacos, indicado as 7 etapas.



# Estudos de fase IV

## PHASE IV POSTMARKETING SURVEILLANCE

Many thousands of participants

Patients in treatment with approved drug

Open label

Adverse events, compliance, drug-drug interactions

No fixed duration

—

—

- Pós-comercialização.
- **Estudo observacional que objetiva:**
  - **Analisar efeitos adversos raros e interações farmacológicas.**
  - **Verificar custo benefício e eficácia na população geral.**

# Estudos de fase IV

## PHASE IV POSTMARKETING SURVEILLANCE

Many thousands of participants

Patients in treatment with approved drug

Open label

Adverse events, compliance, drug-drug interactions

No fixed duration

—

—

- Pós-comercialização.
- Estudo observacional que objetiva:
  - Analisar efeitos adversos raros e interações farmacológicas.
  - Verificar custo benefício e eficácia na população geral.

**Análise não controlada das condições em que os pacientes estão submetidos!**

# Estudos de fase IV

## PHASE IV POSTMARKETING SURVEILLANCE

Many thousands of participants

Patients in treatment with approved drug

Open label

Adverse events, compliance, drug-drug interactions

No fixed duration

—

—

- Pós-comercialização.
- Estudo observacional que objetiva:
  - Analisar efeitos adversos raros e interações farmacológicas.
  - Verificar custo benefício e eficácia na população geral.
- **Decisivo para o sucesso do medicamento:**
  - Bases genéticas distintas;
  - Comorbidades associadas;
  - Hábitos de vida variados;
  - Modo de uso do medicamento.

# Estudos de fase IV

Resultados positivos: novas indicações terapêuticas.

Resultados neutros: o fármaco se comporta conforme esperado.

Resultados negativos: detecção de efeitos adversos graves em uma ampla população ou ausência da reprodução dos efeitos benéficos esperados.

# Estudos de fase IV

Resultados positivos: novas indicações terapêuticas.

Reposicionamento farmacológico da semaglutida

- Inicialmente formulada para tratamento da diabetes mellitus tipo 2.
- Observação de redução do peso associado a redução do apetite.
- Uso *off-label* no tratamento da obesidade.



● diabetes tipo 2 ● obesidade

nome/princípio ativo finalidade original*	disponibilidade	preço**
<b>Ozempic</b> semaglutida uso semanal	● disponível nas farmácias para maiores de 18 anos e recomendado off-label para tratamento de obesidade	R\$ 900 a R\$ 1.300

# Estudos de fase IV

Resultados positivos: novas indicações terapêuticas.

Reposicionamento farmacológico da semaglutida

Desenvolvimento de novos medicamentos com indicação terapêutica direcionada para o tratamento da obesidade.



● diabetes tipo 2 ● obesidade

nome/princípio ativo finalidade original*	disponibilidade	preço**
<b>Ozempic</b> semaglutida uso semanal	● disponível nas farmácias para maiores de 18 anos e recomendado off-label para tratamento de obesidade	R\$ 900 a R\$ 1.300
<b>Wegovy</b> semaglutida uso semanal	●● aprovado recentemente, tem baixa disponibilidade nas farmácias	preço máx. de R\$ 2.484, (segundo CMED)
<b>Saxenda</b> liraglutida uso diário	● disponível nas farmácias para maiores de 12 anos	R\$ 700 a R\$1.500
<b>Victoza</b> liraglutida uso diário	● disponível nas farmácias para maiores de 10 anos	cerca de R\$ 700
<b>Zepbound</b> tirzepatida uso semanal	● ainda sem aprovação da Anvisa	-
<b>Mounjaro</b> tirzepatida uso semanal	● aprovado recentemente, tem baixa disponibilidade nas farmácias	preço máx. de R\$ 3.700, (segundo CMED)

# Estudos de fase IV

Resultados positivos: novas indicações terapêuticas.

Resultados neutros: o fármaco se comporta conforme esperado.

Resultados negativos: detecção de efeitos adversos graves em uma ampla população ou ausência da reprodução dos efeitos benéficos esperados.

# Estudos de fase IV

Resultados positivos: novas indicações terapêuticas.

Resultados neutros: o fármaco se comporta conforme esperado.

**Resultados negativos: detecção de efeitos adversos graves em uma ampla população ou ausência da reprodução dos efeitos benéficos esperados.**

# Estudos de fase IV



ABRIL/2005

## INFORMATIVO CEATRIM

Centro de Apoio à Terapia Racional pela Informação sobre Medicamentos

*A população do Rio de Janeiro vem se habituando a ter no profissional farmacêutico fonte de orientação sobre o uso de produtos medicamentosos. Este boletim tem por objetivo apresentar algumas informações relevantes sobre os coxibes, medicamentos que têm sido alvo de várias matérias na grande mídia, provocando nos usuários e profissionais de saúde dúvidas e inquietações.*

### O FARMACÊUTICO E A ORIENTAÇÃO - SOBRE O USO DOS COXIBES

Selma Rodrigues de Castilho<sup>1</sup>, Silvana da Silva Souza<sup>2</sup>, Marcelo Marsico Leal<sup>3</sup>

**Alteração da segurança dos coxibes observada no uso prolongado, provocando evento cardiovasculares graves.**

#### Quadro 1: Principais recomendações para profissionais de saúde

Tendo em vista recentes mudanças no conhecimento do perfil de segurança dos inibidores de COX-2, é indispensável que prescritores e dispensadores se mantenham constantemente atualizados quanto aos fármacos dessa classe terapêutica.

O uso de coxibes deve ser considerado somente para pacientes com significante risco aumentado de sangramento gastrointestinal e sem risco simultâneo de doença cardiovascular.

# Estudos de fase IV



ABRIL/2005

## INFORMATIVO CEATRIM

Centro de Apoio à Terapia Racional pela Informação sobre Medicamentos

*A população do Rio de Janeiro vem se habituando a ter no profissional farmacêutico fonte de orientação sobre o uso de produtos medicamentosos. Este boletim tem por objetivo apresentar algumas informações relevantes sobre os coxibes, medicamentos que têm sido alvo de várias matérias na grande mídia, provocando nos usuários e profissionais de saúde dúvidas e inquietações.*

### O FARMACÊUTICO E A ORIENTAÇÃO - SOBRE O USO DOS COXIBES

Selma Rodrigues de Castilho<sup>1</sup>, Silvana da Silva Souza<sup>2</sup>, Marcelo Marsico Leal<sup>3</sup>

Alteração da segurança dos coxibes observada no uso prolongado, provocando evento cardiovasculares graves.

**Confirmados por estudos clínicos controlados randomizados.**

#### Quadro 1: Principais recomendações para profissionais de saúde

Tendo em vista recentes mudanças no conhecimento do perfil de segurança dos inibidores de COX-2, é indispensável que prescritores e dispensadores se mantenham constantemente atualizados quanto aos fármacos dessa classe terapêutica.

O uso de coxibes deve ser considerado somente para pacientes com significante risco aumentado de sangramento gastrointestinal e sem risco simultâneo de doença cardiovascular.

# Estudios de fase IV

## Alisquireno: anti-hipertensivo promissor nos estudos clínicos



Hypertension Research (2013) 36, 252–261

© 2013 The Japanese Society of Hypertension All rights reserved 0916-9636/13

www.nature.com/hr

### ORIGINAL ARTICLE

## Aliskiren vs. other antihypertensive drugs in the treatment of hypertension: a meta-analysis

Yongfei Chen<sup>1,2</sup>, Long Meng<sup>1</sup>, Hua Shao<sup>2</sup> and Feng Yu<sup>1</sup>

To investigate the antihypertensive effects and tolerability of aliskiren in comparison with other antihypertensive drugs and placebo in patients with hypertension, a meta-analysis was performed of studies published between 1950 and 2012. A systematic literature search of MEDLINE and the Cochrane Library was conducted for randomized controlled trials. Weighted mean differences and relative risk with 95% confidence intervals were calculated for continuous and dichotomous data, respectively. In all, 14 studies with 6741 participants were included in the present meta-analysis. Nine studies included trial arms with placebo, four included angiotensin (Ang) AT1 receptor blockers (ARBs), three included Ang-converting enzyme inhibitors (ACEIs), two included calcium channel blockers (CCBs), one included a  $\beta$ -blocker, and one included hydrochlorothiazide (HCTZ). We found that aliskiren, which lowered blood pressure (BP) effectively in patients with mild-to-moderate hypertension, was similar to HCTZ but inferior to CCBs in BP reduction, response rates and control rates. Furthermore, aliskiren was superior to ACEIs in lowering diastolic BP (DBP), while it had similar effects to ACEIs on systolic BP (SBP) reduction, response rates and control rates. Additionally, the present meta-analysis showed the superiority of atenolol over aliskiren in DBP reduction and BP response but showed that atenolol was inferior in SBP reduction and BP control. No difference was found in the rates of therapeutic response between aliskiren and ARBs, while more patients achieved BP control with aliskiren. Further studies will be needed to determine the antihypertensive effects and tolerability of aliskiren in comparison with other antihypertensive drugs.

*Hypertension Research* (2013) 36, 252–261; doi:10.1038/hr.2012.185; published online 15 November 2012

# Estudos de fase IV

## Alisquireno: anti-hipertensivo promissor nos estudos clínicos

Zhao et al. *BMC Cardiovascular Disorders* (2020) 20:179  
<https://doi.org/10.1186/s12872-020-01442-z>

BMC Cardiovascular Disorders

### RESEARCH ARTICLE

### Open Access

## Clinical efficacy, safety and tolerability of Aliskiren Monotherapy (AM): an umbrella review of systematic reviews

Qiyuan Zhao<sup>1</sup>, Jiantong Shen<sup>1,2\*</sup>, Jingya Lu<sup>1</sup>, Qi Jiang<sup>1</sup> and Yuanyuan Wang<sup>1</sup>



did not reduce BNP levels (SMD -0.08, -0.51 to 0.15) or mortality rate (RR 0.76, 0.32 to 1.80), but it decreased NT-proBNP (SMD -0.12, -0.21 to -0.03) and PRA levels (SMD 0.52, 0.30 to 0.75), increased PRC levels (SMD -0.66, -0.8 to -0.44). For patients who are suffered from hypertension and diabetes and/or nephropathy or albuminuria at the same time, aliskiren produced no significant effects (RR 0.97, 0.81 to 1.16).

**Conclusion:** We found solid evidence to support the benefits of aliskiren in the treatment of essential hypertension, aliskiren can produce significant effects in lowering BP and reliable safety. However, the effects of aliskiren in cardiovascular and renal outcomes were insignificant.

**Trial registration:** Study has been registered in PROSPERO (CRD42019142141).

**Keywords:** Aliskiren, Monotherapy, Clinical effectiveness, Safety

rug. Its role in lowering BP has been recognized. However, the role of e still controversial.

out clinical efficacy, safety and tolerability of aliskiren monotherapy (AM).  
ews of interventional studies. We searched Pubmed, Embase and  
s applied inclusion criteria to the select potential articles independently.  
did by two reviewers independently too. Discrepancies were resolved  
hor.

ble studies. Results showed that for essential hypertension patients,  
in BP reduction, BP response rate and BP control rate. Aliskiren and  
the number or extent of adverse events. For heart failure patients, AM

# Regulamentação dos estudos clínicos

LEI Nº 14.874, DE 28 DE MAIO DE 2024

Dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

- Pesquisas devem atender a exigências éticas e científicas, e estabelece o controle das boas práticas clínicas por meio de comitês de ética em pesquisa (CEPs).
- Respeito à privacidade do participante da pesquisa e **regras de confidencialidade** de seus dados e preservação do sigilo sobre sua identidade.

# Regulamentação dos estudos clínicos

LEI N° 14.874, DE 28 DE MAIO DE 2024

Dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

- Pesquisas devem atender a exigências éticas e científicas, e estabelece o controle das boas práticas clínicas por meio de comitês de ética em pesquisa (CEPs).
- Respeito à privacidade do participante da pesquisa e **regras de confidencialidade** de seus dados e preservação do sigilo sobre sua identidade.

**Desenvolvimento de um relacionamento de confiança entre o paciente e o profissional.**

# Regulamentação dos estudos clínicos



## DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 02/12/2024 | Edição: 231 | Seção: 1 | Página: 226

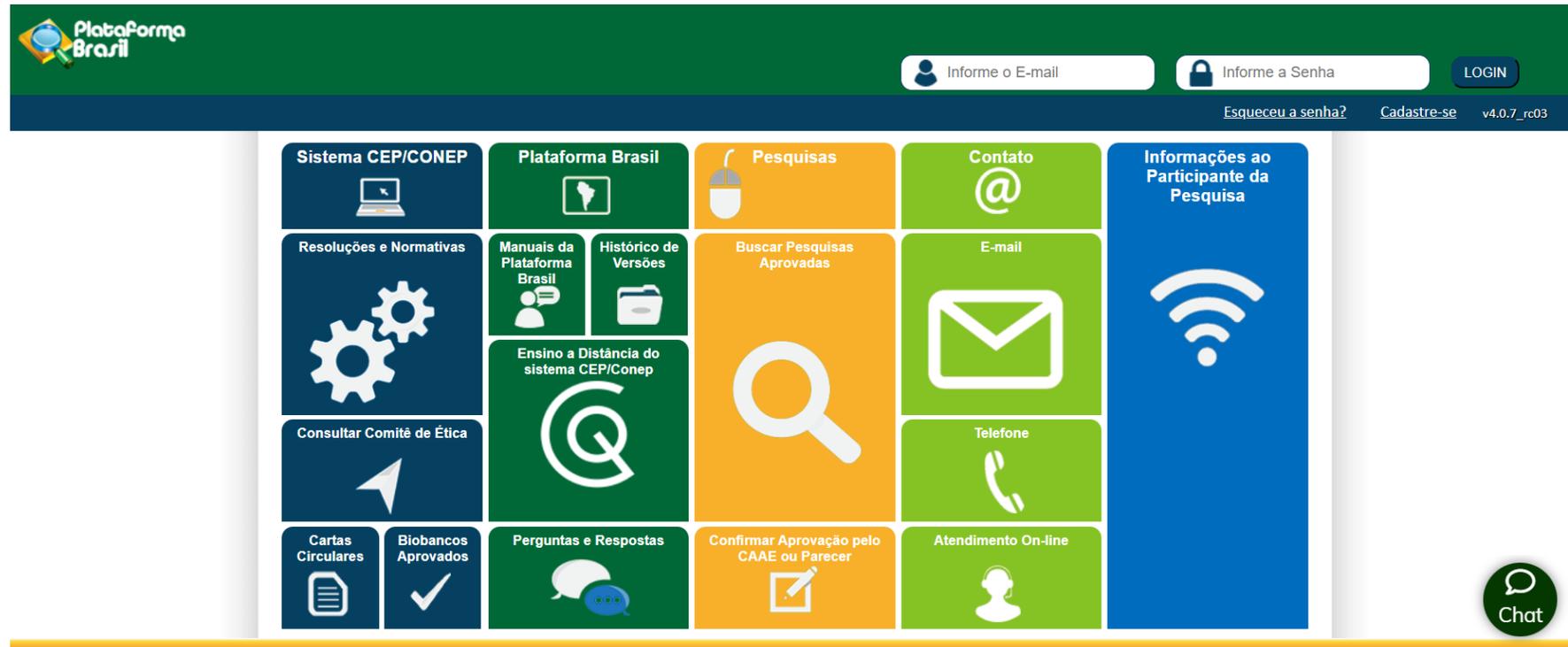
Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada

### RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA ANVISA Nº 945, DE 29 DE NOVEMBRO DE 2024

Dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a realização de ensaios clínicos no país visando a posterior concessão de registro de medicamentos.

**Estabelecer procedimentos otimizados para análise e aprovação dos ensaios clínicos, e simplificar e acelerar o processo de aprovação destes.**

# Regulamentação dos estudos clínicos



**Sistema eletrônico criado pelo Governo Federal para sistematizar o recebimento dos projetos de pesquisa que envolvam seres humanos nos Comitês de Ética em todo o país.**

# Acesso aos estudos clínicos

ClinicalTrials.gov

Find Studies ▾

Study Basics ▾

Submit Studies ▾

Data and API ▾

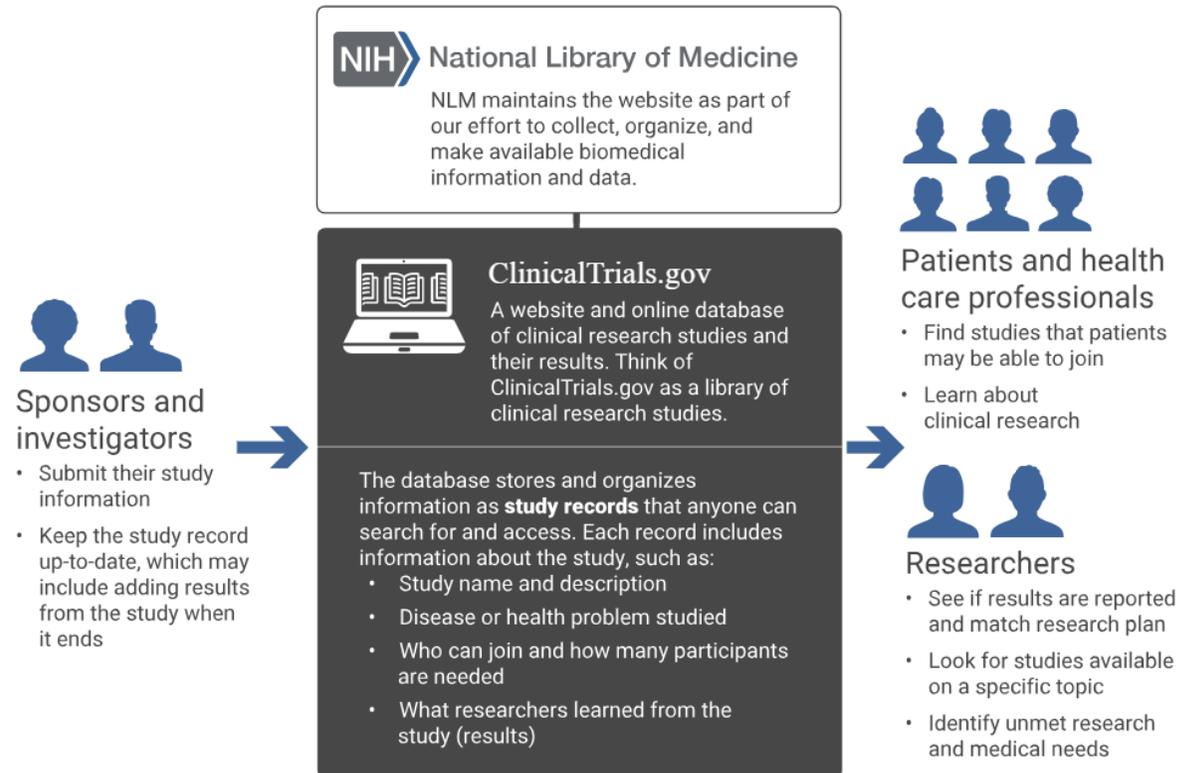
Policy ▾

About ▾

My Saved Studies (0) →

ClinicalTrials.gov is a place to learn about clinical studies from around the world.

## What is ClinicalTrials.gov?



# Acesso aos estudos clínicos



Trusted evidence.  
Informed decisions.  
Better health.

Review language : English

Title Abstract Key

Cochrane reviews ▾

Searching for trials ▾

Clinical Answers ▾

About ▾

## About the Cochrane Library

The Cochrane Library (ISSN 1465-1858) is a collection of databases that contain high-quality, independent evidence to inform healthcare decision-making. The Cochrane Library is owned by [Cochrane](#) and published by [Wiley](#). See [what's new on the Cochrane Library](#).

### Databases

#### *Cochrane Database of Systematic Reviews*

The *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)* is the leading resource for systematic reviews in health care. (ISSN: 1469-493X)

#### Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

The **Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)** is a highly concentrated source of reports of randomized and quasi-randomized controlled trials. In addition to bibliographic details (author, title, source, year, etc) CENTRAL records often include an abstract (a summary of the article). They do not contain the full text of the article.

# Acesso aos estudos clínicos



O Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) é uma plataforma virtual de acesso livre para registro de estudos experimentais e não-experimentais realizados em seres humanos e conduzidos em território brasileiro, por pesquisadores brasileiros e estrangeiros. O ReBEC é um Projeto conjunto do Ministério da Saúde (DECIT/MS), da Organização Panamericana de Saúde (OPAS) e da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). O Comitê Executivo do ReBEC é composto pelas instituições supracitadas e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

# Toda regra tem sua exceção?

Como as vacinas contra o vírus SARS-CoV-2 foram desenvolvidas tão rapidamente?



# Toda regra tem sua exceção?

Como as vacinas contra o vírus SARS-CoV-2 foram desenvolvidas tão rapidamente?

- Mobilização global intensificada para o desenvolvimento das vacinas.
- Em dezembro de 2020, três estavam em uso e 61 vacinas estavam em ensaios clínicos.



# Toda regra tem sua exceção?

Como as vacinas contra o vírus SARS-CoV-2 foram desenvolvidas tão rapidamente?

- Mobilização global intensificada para o desenvolvimento das vacinas.
- Em dezembro de 2020, três estavam em uso e 61 vacinas estavam em ensaios clínicos.

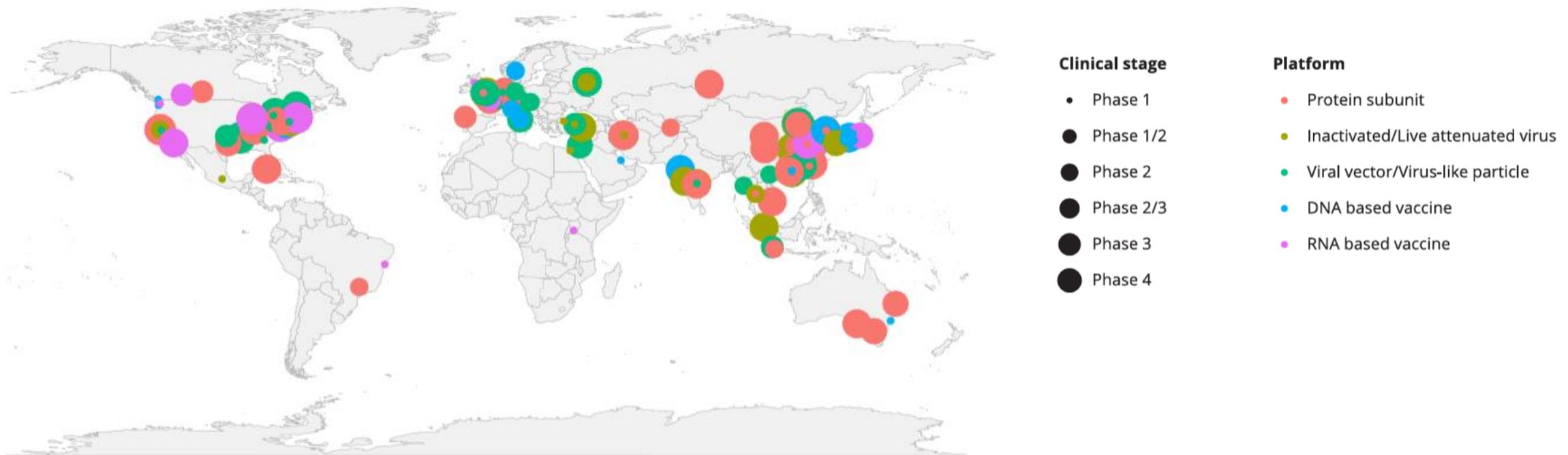
Agências públicas, institutos públicos de pesquisa, universidades e organizações privadas estabeleceram parcerias que permitiram a articulação de capacidades técnicas complementares.



# Toda regra tem sua exceção?

Como as vacinas contra o vírus SARS-CoV-2 foram desenvolvidas tão rapidamente?

Global distribution map of clinical phase and platform of vaccine development for COVID-19.

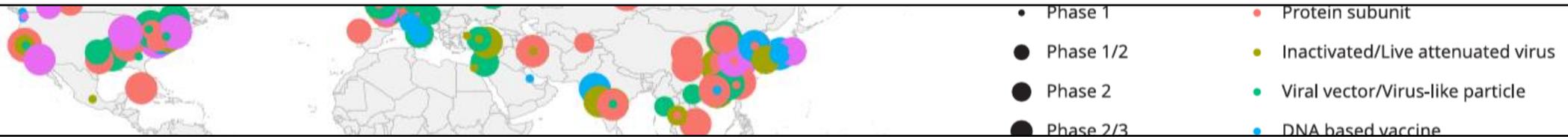


# Toda regra tem sua exceção?

Como as vacinas contra o vírus SARS-CoV-2 foram desenvolvidas tão rapidamente?

Global distribution map of clinical phase and platform of vaccine development for COVID-19.

Concentração relativa da distribuição internacional do desenvolvimento tecnológico



Desigualdade em termos de melhorias na saúde pública para continentes com capacidade relativamente limitada de resposta a futuras pandemias.

# Limitações

---

- Dificuldade da generalização dos resultados

Os ensaios clínicos devem ser intensificados, integrando regiões excluídas das atividades de teste.

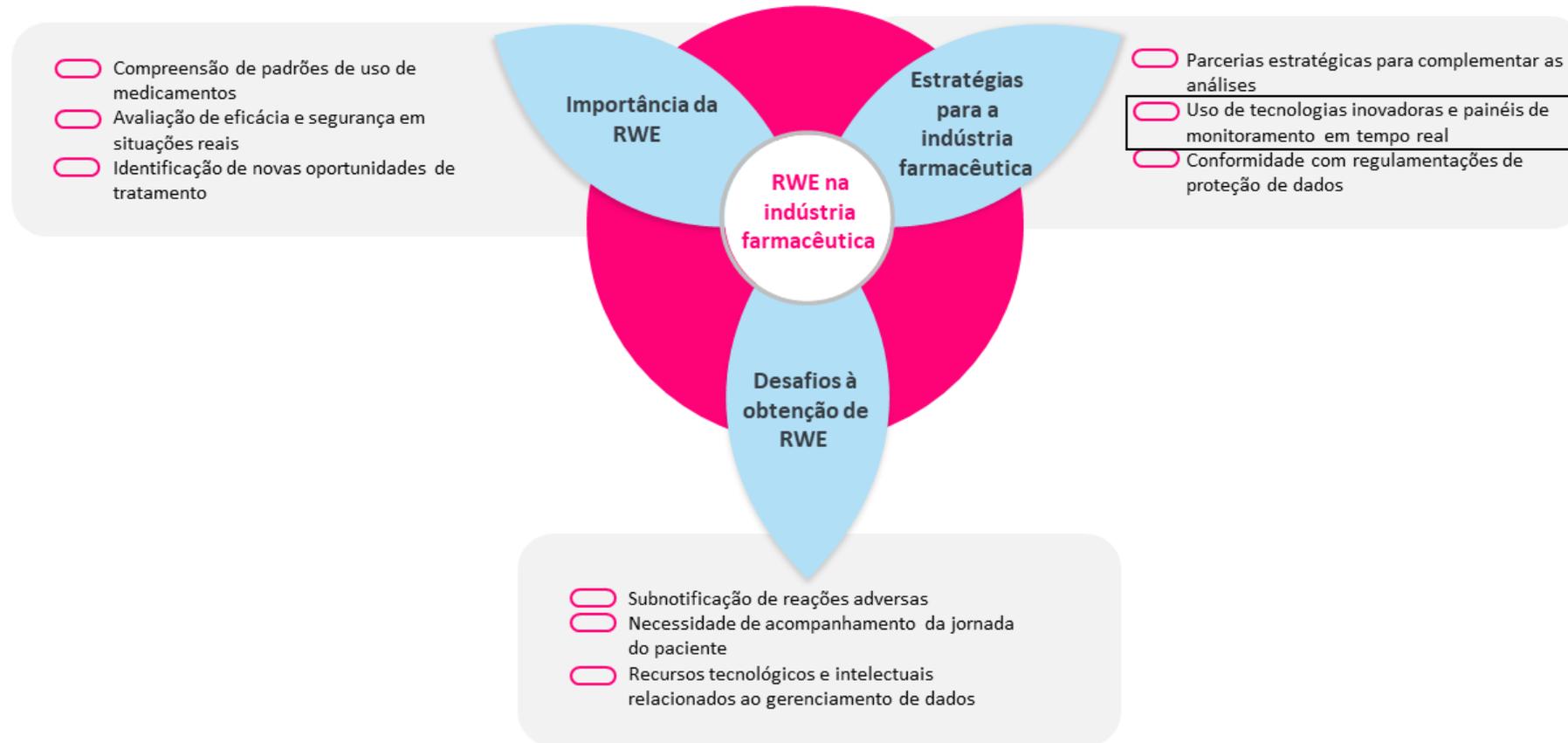
# Limitações

---

- Dificuldade da generalização dos resultados.
- Alto custo do ensaios.
- Cronogramas longos.
- Falta de voluntários dispostos a participar dos estudos.
- Demora regulatória e administrativa das agências de vigilância sanitária.
- **Ausência da comunidade acadêmica: pouca conscientização.**
- **Falta de esclarecimento da importância dos profissionais de saúde no processo dos estudos clínicos.**

# Oportunidades nos estudos clínicos

Utilização de evidências do mundo real (*Real World Evidence, RWE*) promovendo compreensão maior sobre como os tratamentos afetam a saúde das pessoas fora do ambiente controlado.



# Oportunidades

The Pharmacogenomics Journal (2021) 21:346–358  
<https://doi.org/10.1038/s41397-021-00214-y>

ARTICLE



## Antihypertensive treatment guided by genetics: PEARL-HT, the randomized proof-of-concept trial comparing rostaduroxin with losartan

Lorena Citterio<sup>1,2</sup> · Giuseppe Bianchi <sup>2</sup> · Giuseppe A. Scioli<sup>3</sup> · Nicola Glorioso<sup>4</sup> · Roberto Bigazzi<sup>5</sup> · Daniele Cusi<sup>6,7</sup> · Jan A. Staessen<sup>8</sup> · Silvio Cavuto<sup>9</sup> · Mara Ferrandi<sup>10</sup> · Chiara Lanzani<sup>1,2</sup> · Xiaoyi Li<sup>11</sup> · Lit-Fui Lau<sup>12</sup> · Chern-En Chiang<sup>13</sup> · Tzung-Dau Wang<sup>14</sup> · Kang-Ling Wang<sup>13</sup> · Patrizia Ferrari<sup>10</sup> · Paolo Manunta <sup>1,2</sup>

Received: 29 June 2020 / Revised: 14 January 2021 / Accepted: 27 January 2021 / Published online: 1 March 2021  
© The Author(s) 2021. This article is published with open access

# Oportunidades

## Abstract

We compared a standard antihypertensive losartan treatment with a pharmacogenomics-guided rostafuroxin treatment in never-treated Caucasian and Chinese patients with primary hypertension. Rostafuroxin is a digitoxigenin derivative that selectively disrupts the binding to the cSrc-SH2 domain of mutant  $\alpha$ -adducin and of the ouabain-activated Na-K pump at  $10^{-11}$  M. Of 902 patients screened, 172 were enrolled in Italy and 107 in Taiwan. After stratification for country and genetic background, patients were randomized to rostafuroxin or losartan, being the difference in the fall in office systolic blood pressure (OSBP) after 2-month treatment the primary endpoint. Three pharmacogenomic profiles (P) were examined, considering: P1, adding to the gene variants included in the subsequent P2, the variants detected by post-hoc analysis of a previous trial; P2, variants of genes encoding enzymes for endogenous ouabain (EO) synthesis (*LSS* and *HSD3B1*), EO transport (*MDR1/ABCB1*), adducin (*ADD1* and *ADD3*); P3, variants of the *LSS* gene only. In Caucasians, the group differences (rostafuroxin 50  $\mu$ g minus losartan 50 mg in OSBP mmHg) were significant both in P2 adjusted for genetic heterogeneity (P2a) and P3 *LSS* rs2254524 AA [9.8 (0.6–19.0),  $P = 0.038$  and 13.4 (2.5–25.4),  $P = 0.031$ , respectively]. In human H295R cells transfected with *LSS* A and *LSS* C variants, the EO production was greater in the former ( $P = 0.038$ ); this difference was abolished by rostafuroxin at  $10^{-11}$  M. Chinese patients had a similar drop in OSBP to Caucasians with losartan but no change in OSBP with rostafuroxin. These results show that genetics may guide drug treatment for primary hypertension in Caucasians.

Estratificação do paciente baseado no perfil farmacogenômico.

# Oportunidades

Moura et al. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*  
<https://doi.org/10.1186/s13102-021-00274-4>

(2021) 13:47

BMC Sports Science,  
Medicine and Rehabilitation

RESEARCH ARTICLE

Open Access

## Angiotensin-(1–7) oral formulation improves physical performance in mountain bike athletes: a double-blinded crossover study



Samara Silva de Moura<sup>1</sup>, Adália Táci Pereira Mendes<sup>2</sup>, Francisco de Assis Dias Martins-Júnior<sup>1</sup>, Nádia Lúcia Totou<sup>3</sup>, Daniel Barbosa Coelho<sup>1,2</sup>, Emerson Cruz de Oliveira<sup>1,2</sup>, Daisy Motta-Santos<sup>4</sup>, Robson Augusto Souza dos Santos<sup>5\*</sup> and Lenice Kappes Becker<sup>1,2\*</sup>

# Oportunidades

## Abstract

**Background:** The ECA2/Ang-(1-7)/Mas axis is shown to be involved in effects mediated by physical exercise, as it can induce the release of nitric oxide (NO) and bradykinin (BK), which are potent vasodilators. The vasodilating action the NO/BK can contribute to increased metabolic efficiency in muscle tissue and central nervous system. The formulation HPβ-CD-Ang-(1-7) through its mechanisms of action can be a promising supplement to aid in the maintenance and improvement of performance and may also favor recovery during competitions. The premise of this study was to investigate the effects of acute oral supplementation HPβ-CD-Ang-(1-7) on the performance of mountain bike (MTB) practitioners.

**Methods:** Fourteen recreational athletes, involved in training programs for at least one year, participated in this crossover design study. Subjects underwent two days of testing with a seven-day interval. HPβ-CD-Ang-(1-7) (1.75 mg) and HPβCD-Placebo were provided in capsules three hours prior to tests. To determine the safety of the HPβ-CD-Ang-(1-7) formulation associated with physical effort, cardiovascular parameters heart rate (HR) and blood pressure (BP) were analyzed. Physical performance was measured using maximal oxygen uptake ( $VO_2$ ), total exercise time (TET), mechanical work (MW), mechanical efficiency (ME), and rating of perceived exertion (RPE). Respiratory exchange coefficient (REC), lactate and non-esterified fatty acids (NEFAs) were measured. Maximal incremental tests were performed on a progressively loaded leg cycle ergometer.

(Continued on next page)

(Continued from previous page)

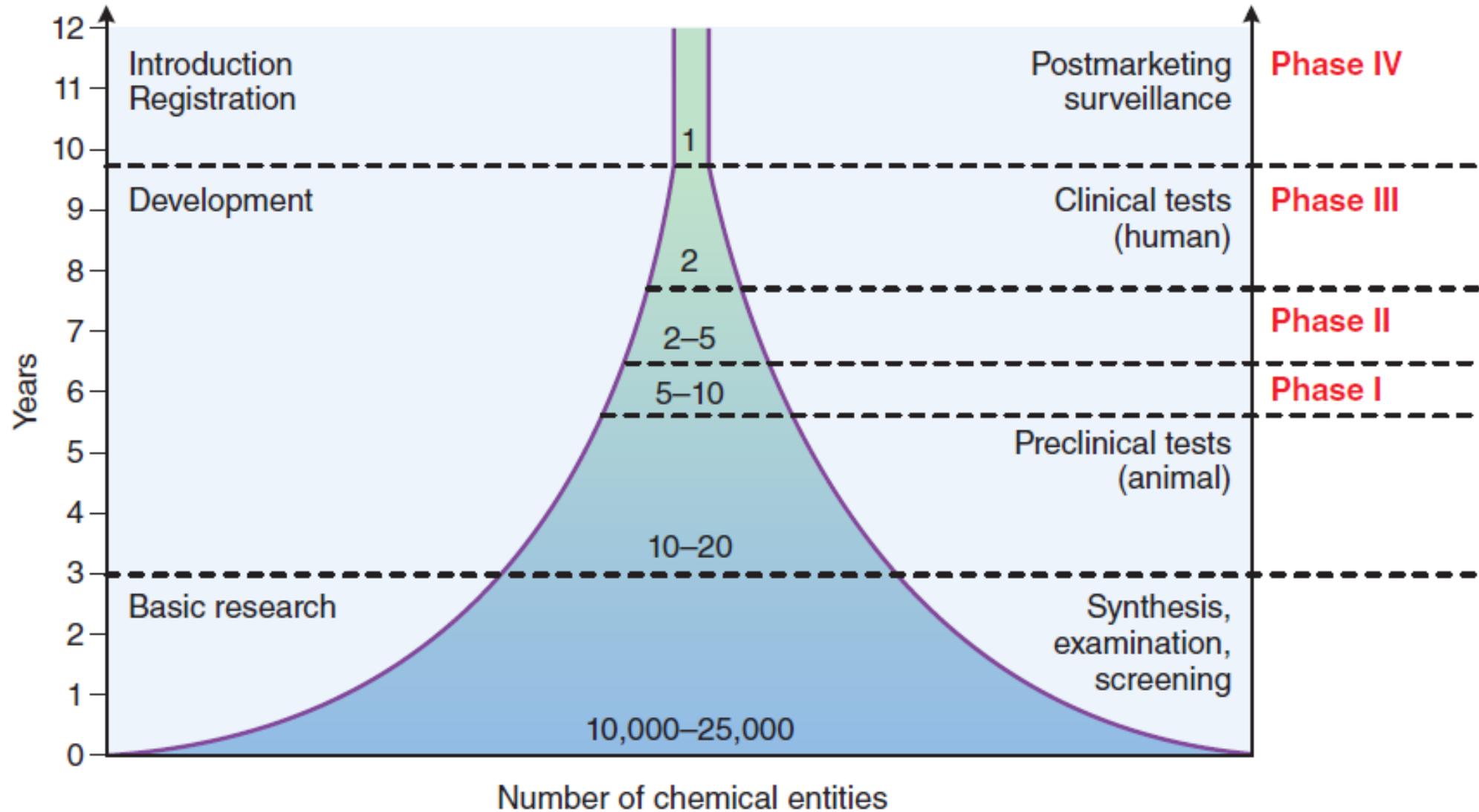
**Results:** There were no significant differences in terms of HR or BP at rest and maximum effort between the HPβ-CD-Ang-(1-7) and placebo groups. The  $VO_2$ max showed significant differences ( $p = 0.04$ ). It was higher in the Ang-(1-7) condition ( $66.15 \text{ mL O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) compared to the placebo ( $60.72 \text{ mL O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ). This was also observed for TET (Ang-(1-7) 39.10 min vs. placebo 38.14 min;  $p = 0.04$ ), MW (Ang-(1-7) 156.7 vs. placebo 148.2;  $p = 0.04$ ), and at the lowest RPE (Ang-(1-7) vs. placebo;  $p = 0.009$ ). No significant differences were observed for REC, NEFAs, or Lactate.

**Conclusions:** These results suggest that HPβ-CD-Ang-(1-7) improves the physical performance of MTB recreational athletes and could be a promising supplement.

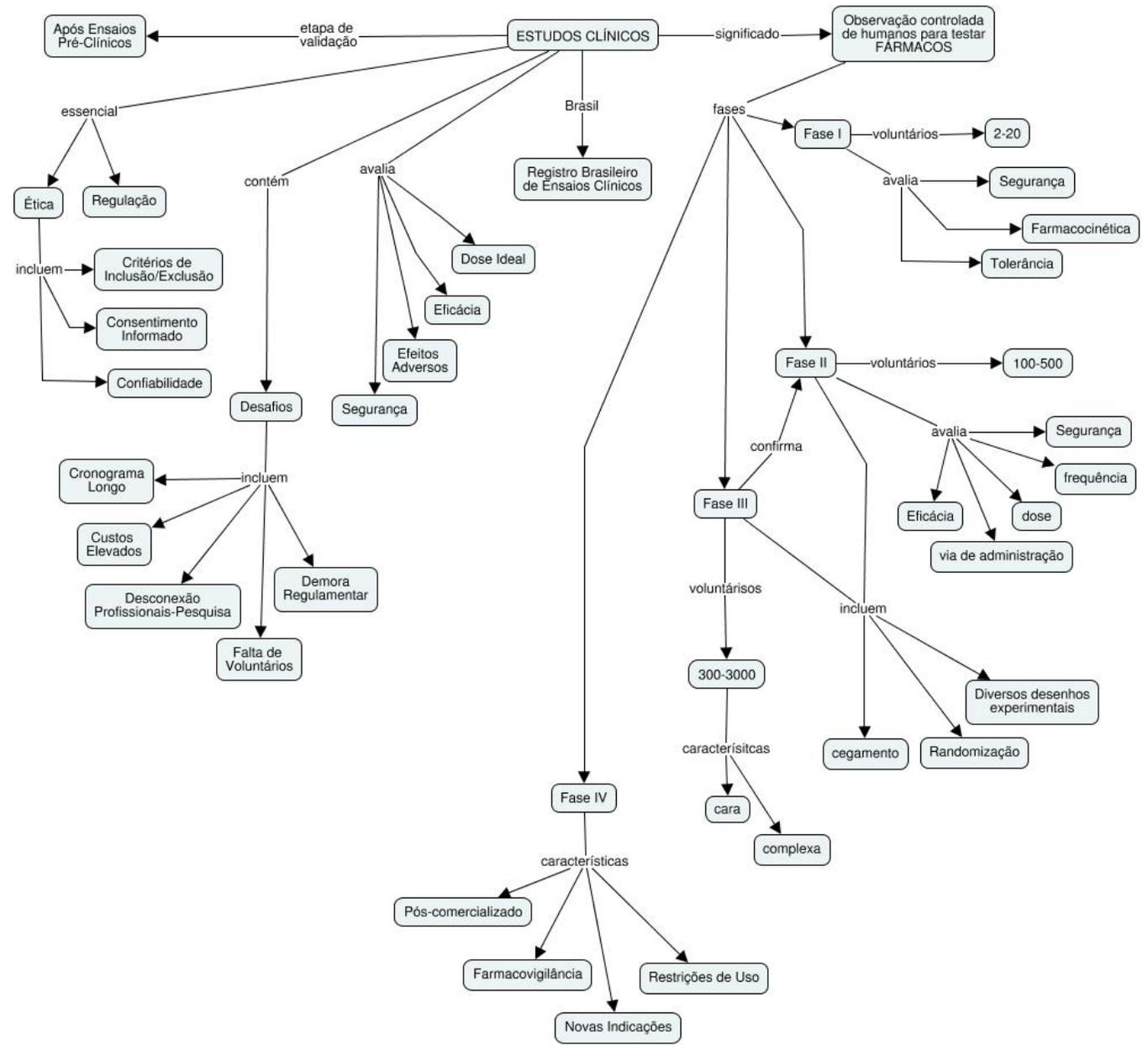
**Trial registration:** RBR-2 × 56pw8, registered January 15th, 2021. The study was prospectively registered.

**Keywords:** Exercise, Performance, Nutrition, cardiovascular/cardiorespiratory

# Conclusão



# Lembrete para casa



Realizar mapa conceitual baseado nos objetivos da aula:

- Importância dos estudos clínicos;
- Identificar as fases dos estudos clínicos;
- Critérios do design experimental;
- Verificar desafios e limitações.

# Lembrete para casa

## Glossário Semântico de Farmacologia da SBFTE.



13. Hit, lead, drug candidate / Substância ativa, protótipo, candidato a fármaco

14. **Descoberta e Desenvolvimento de Fármacos**

15. Coeficiente de Hill e relação "Concentração-Efeito"

16. Reposicionamento de fármacos

17. Medicina baseada em evidências e **ECCRs (Estudo Clínico Controlados e Randomizados)**

**Screeper:** <https://www.screeper.com.br/>

O SCREEPER é um jogo educacional para o **ensino do processo de Descoberta e Desenvolvimento de Fármacos e medicamentos (DDF)**.

Fruto do trabalho de uma equipe multidisciplinar, o SCREEPER foi idealizado para propiciar um aprendizado lúdico e interativo.



# Bibliografia recomendada

- Brunton, L. L. (Org.). **Goodman & Gilman's**: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13. ed. McGraw-Hill Education, 2017.
- Noël, F. G. **Ensaio de binding** [recurso eletrônico]: fundamentos teóricos, aspectos práticos e aplicações na descoberta de fármacos. 2.ed. – Rio de Janeiro: Ed. do autor, 2022.
- Umscheid, C. A., Margolis, D. J. and Grossman, C. E. (2011) 'Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review', *Postgraduate Medicine*, 123(5), pp. 194–204. doi: 10.3810/pgm.2011.09.2475.
- Schultz, A., Saville, B. R., Marsh, J. A., & Snelling, T. L. (2019). An introduction to clinical trial design. *Paediatric respiratory reviews*, 32, 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.06.002>.