

Letters to the Editor/Cartas ao Editor

DOI: 10.5935/1678-9741.20130064

RBCCV 44205-1490

What is phase 0 and phase I in clinical research?

Dear Editor,

The registration of research as an international trial has become a reality and a necessity. However, the categorization of different types of studies in International Trial Registries is badly defined for both researchers and editors. Thus, a clearer description is required.

According to the definition of the World Health Organization, Phase I clinical trials “test a new biomedical intervention in a small group of people (e.g., 20-80) for the first time to evaluate safety (e.g., to determine a safe dosage range and to identify side effects)” [1].

So when I sent a case report of about 15 patients submitted to established clinical treatment using an elastic stocking for vascular insufficiency to a well-known journal, I was surprised to hear the editor say that he required the registration number before it could be published, as this was a Phase I trial. And even more so when I tried to register the study as a Phase I trial in an International Trial Registry and was told it was not a Phase I trial. Why does the WHO state specifically that 20-80 people are a small group? How are trials of 15 individuals taking new drugs considered as Phase 0 while this study was considered as Phase I?

With the creation of the phase 0 classification, there seems to be no doubt when investigating drugs in small scale studies with about 15 patients. And, in general, it seems logical that we should be more careful with the prescription of new drugs than existing clinical therapies, such as elastic stockings or the evaluation of non-invasive complementary examinations.

There are many other ill-defined situations such as, for example, what is the classification of a series of five case reports – a “micro-study”, a phase 0, or a phase I? Some journal editors think that a series of five case studies should be classified as phase I.

I think it would be very beneficial if you, as Editor, would take the initiative to assist researchers, editors, and even the Research Ethics Committees by publishing a clear definition in your journal and to start a debate about the direction of clinical trials and their registration.

José Maria Pereira de Godoy¹, MD, PhD

1. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/ Medicine School São José do Rio Preto (FAMERP), Department Cardiology and Cardiovascular Surgery and

National Council for Research and Development (CNPq), São José do Rio Preto, SP, Brazil.

REFERENCE

1. World Health Organization. The secretariat of the registry platform. Available at: <http://www.who.int/ictrp/glossary/en/index.html#TrialPhase>. Accessed on: 8/13/2013.

Comments on Letter to the Editor

Dr. José Maria Pereira de Godoy raises several questions:

1. Whether his study of application of elastic stockings to treat vascular insufficiency in 15 people should be qualified as a phase 1 or phase 0 trial?
2. Ethics of Phase 0 trial.

To answer these questions one has to define the intent of the trial. It is the formulated goal rather than the number of study subjects per se that determines the qualification. The stated goals of Phase 1 trials — establishing the maximal tolerated dose of the tested medication and the determination of its toxicity — require larger numbers of enrolled subjects and the emphasis of pharmacokinetics rather than the therapeutic effects and benefits (endpoints of Phase 2 and 3 trials). In contrast, the goals of Phase 0 trials avoid the determination of maximal tolerated dose and its toxicity, specifically lack the therapeutic intent, and focus mostly on establishing whether the proposed medication has the intended pharmacokinetic profile (e.g., interacts with the intended enzymes, or it is absorbed as anticipated). Therefore, Phase 0 trials involve “micro-dosing” (avoiding toxicity, and neither expected nor intended to produce therapeutic or diagnostic benefits) and require significantly lower numbers of enrolled patients.

It is important to understand that Phase 0 trial does not obviate the requirements of undergoing the full 3 phases of the required regulatory process. FDA created this process to alleviate the notorious problem of a “clogged pipeline” in development of promising medications, and allows early “weeding out” of (initially promising) medications.

Therefore, we would agree with the assessment that the scenario presented by Dr. Godoy probably does not satisfy the definitions for Phase 1 nor Phase 0 trials.

From ethical, statistical, and scientific standpoints, the introduction of Phase 0 trials elicited vigorous debates.

Ethically, the controversy focuses on the dynamics of a trial, which enrolls patients not expected to derive any benefit from the intervention. Statistically, the challenge lies in maintaining the scientific rigor despite low number of patients who are subjected to an intervention which is neither toxic nor therapeutic. Consequently, Phase 0 trials may be applicable to a rather limited number of biological interventions. Additionally, linking Phase 0 with Phase 1 trials may be challenging as well. Therefore, we are grateful to Dr. Godoy for raising these issues. We believe that a thorough understanding of the regulatory process is vital for a proper description of a study and its qualification as a trial or a case review [1-5].

Edward Gologorsky¹, MD; Tomas A. Salerno¹, MD, PhD

1 University of Miami Miller School of Medicine and Jackson Memorial Hospital Miami, FL, USA.

REFERENCES

1. Fromer MJ. FDA introduces new phase 0 for clinical trials: some enthusiastic, some skeptical. *Oncology Times*. 2006;28(15):18-9.
2. Kummar S, Kinders R, Rubinstein L, Parchment RE, Murgo AJ, Collins J, et al. Compressing drug development timelines in oncology using phase '0' trials. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(2):131-9.
3. Kinders R, Parchment RE, Ji J, Kummar S, Murgo AJ, Gutierrez M, et al. Phase 0 clinical trials in cancer drug development: from FDA guidance to clinical practice. *Mol Interv*. 2007;7(6):325-34.
4. Hill TP. Phase 0 trials: are they ethically challenged? *Clin Cancer Res*. 2007;13(3):783-4.
5. Rubinstein LV, Steinberg SM, Kummar S, Kinders R, Parchment RE, Murgo AJ, et al. The statistics of phase 0 trials. *Stat Med*. 2010;29(10):1072-6.

Prezado editor,

A dúvida apresentada pelo pesquisador José Maria Pereira de Godoy, em sua carta ao editor "What is phase 0 and phase I in clinical research?", nos parece bastante pertinente, embora algumas considerações devam ser observadas.

Os estudos de fase 0, também conhecidos por first-in-human ou exploratórios, seguem as orientações do Food and Drug Administration (FDA), estabelecidas em 2006, em seu guia para Estudos Investigativos Exploratórios para Novas Drogas (Exploratory Investigational New Drug Studies) [1]. Tal modalidade recebe também a denominação de estudo de microdoses, uma vez que as quantidades dos agentes ad-

ministradas são demasiadamente pequenas para apresentar qualquer efeito terapêutico. Desse modo, não há avaliação de segurança ou eficácia, mas apenas da farmacocinética e farmacodinâmica do agente testado [2]. O principal objetivo dos estudos de fase 0, que incluem de 10 a 15 indivíduos saudáveis, é a agilização do processo de investigação de moléculas ou intervenções promissoras, uma vez que permitem a obtenção precoce de dados obtidos a partir de seres humanos, além daqueles oriundos das pesquisas com animais, muitas vezes inconsistentes e não-reprodutíveis.

Os estudos de fase I incluem de 20 a 100 indivíduos saudáveis, e neles são abordados, além da farmacocinética e farmacocinética do agente terapêutico, também a sua segurança e tolerabilidade. Habitualmente são estudos financiados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos e conduzidos em locais altamente controlados, conhecidos por Unidades Farmacológicas Centrais. As intervenções que obtêm sucesso nessa fase terão então a sua eficácia testada nos estudos de fase II, III e IV (pós-marketing) [3].

Quanto ao estudo proposto pelo Dr. Godoy, não acreditamos que o mesmo se enquadre na definição de estudo clínico, uma vez que uma medida terapêutica de eficácia conhecida (compressão elástica por meio de meias) foi utilizada no tratamento da insuficiência venosa. Acreditamos que tal estudo seria mais bem caracterizado como relato de uma série de casos (estudo descritivo).

Ainda, pensamos que mais importante do que a correta classificação do estudo dentro de suas fases evolutivas é a facilitação do acesso dos profissionais de saúde ao documento conhecido por Clinical Study Report (CSR), relatório amplo e irrestrito referente ao estudo, onde dados individuais referentes à segurança e à eficácia são apresentados em detalhes, informações estas que comumente se perdem ou são apenas resumidas nas inúmeras tabelas presentes nas publicações científicas posteriores, enviesando a correta avaliação e aplicação das medidas baseadas em evidência.

Marcelo Derbli Schafranski¹, MD, PhD

1. Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, PR, Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Food and Drug Administration. Guidance for industry, investigators, and reviewers, 2006. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078933.pdf> Acesso em 23/7/2013.
2. Phase 0 trials: a platform for drug development? *Lancet*. 2009;374(9685):176.
3. Goldacre B. *Bad pharma*. London:Fourth Estate;2012.

Ao editor,

A carta do pesquisador José Maria Pereira de Godoy, intitulada “What is phase 0 and phase I in clinical research?”, publicada nesta edição da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular, levanta interessantes questões sobre as definições de estudos de fase 0 e I e os principais pontos podem ser assim sintetizados:

1. Tendo em vista que o estudo em questão foi realizado para avaliar a segurança e a eficácia de um produto totalmente inédito (uma meia elástica desenvolvida para tratamento da insuficiência venosa), o autor defende que o mesmo pode ser considerado um estudo de fase I.

2. O “International Trial Registry” não permitiu o registro desse estudo como fase I, porque o número de pacientes avaliados foi considerado insuficiente.

A meu ver, existem aspectos a favor e contra o estudo do Dr. Godoy ser considerado como fase I:

A favor:

1. O que define um estudo como fase I é, primordialmente, o seu objetivo e não o número de pacientes estudados [1].

2. De acordo com a definição da Organização Mundial de Saúde [2], o estudo de fase I deve avaliar um “pequeno número de pacientes”, mas não especifica um número mínimo ou máximo de participantes.

Contra:

1. Usualmente, um estudo de fase I avalia voluntários saudáveis. Em algumas circunstâncias, podem ser incluídos pacientes: quando o tratamento que será avaliado pode adoecer indivíduos saudáveis, tal como ocorre com medicamentos contra o câncer ou em casos onde todos os tipos de tratamento convencional existentes foram utilizados e nenhum deles proporcionou benefícios ao paciente [3]. Os participantes do estudo do Dr. Godoy não preenchem nenhum desses critérios.

2. O risco elevado inerente às fases iniciais da pesquisa clínica faz com que esse tipo de estudo deva ser rigorosamente regulamentado e cuidadosamente monitorado durante todas as etapas de sua realização [4]. Até onde seja de meu conhecimento, esse monitoramento não foi realizado.

O Dr. Godoy defende uma definição mais clara do “International Trial Registry” quanto aos diferentes tipos de estudos. A meu ver, essas definições são voltadas principalmente aos estudos de medicamentos, particularmente ao que diz respeito ao recém-criado estudo de fase 0 [5]. Os critérios utilizados para determinação do número ideal de participantes têm como principal objetivo a avaliação da farmacocinética, farmacodinâmica e dose dos medicamentos, deixando em segundo plano os aspectos envolvidos nos estudos que avaliam métodos diagnósticos, equipamentos médicos e procedimentos. Essa distorção pode explicar, pelo

menos em parte, as dificuldades encontradas pelo Dr. Godoy para a definição da sua pesquisa.

Lilia Nigro Maia¹, MD, PhD

1. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials. Springer 4th ed. New York:Springer;2010.
2. World Health Organization. International standards for clinical trial registries. Geneva: World Health Organization; 2012. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/76705/1/9789241504294_eng.pdf Acesso em 20/7/2013.
3. Food and Drug Administration. Guidance for institutional review boards and clinical investigators. Disponível em: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/GuidancesInformationSheetsandNotices/ucm113709.htm> Acesso em 20/7/2013.
4. Association of the British Pharmaceutical Industry. Guidelines for phase 1 clinical trials. 2012 edition. Disponível em: <http://www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/Pages/phase-1-trials-2012.aspx> Acesso em 20/7/2013.
5. Food and Drug Administration. Guidance for industry, investigators, and reviewers, 2006. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078933.pdf> Acesso em 20/7/2013.

Fase 0, Fase I em pesquisa clínica e o registro de publicações

A estrutura de investigação clínica para disponibilização no mercado de novas drogas, biológicos e equipamentos para saúde humana segue, em geral e praticamente em todos os países, algo similar ao disposto na lei norte-americana. Os dispositivos regulatórios existentes no FDA (Food and Drug Administration) iniciaram sua evolução desde meados de 1880 até 1997, com as instruções do Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA) e continuam a evoluir, particularmente no sentido de garantir o acesso com segurança aos novos produtos desenvolvidos.

As regulamentações primárias sobre drogas, biológicos e equipamentos médicos estão presentes no Title 21, Code of Federal Regulations (CFR), elaboradas para evitar uma série de problemas ocorridos no passado e proteger a saúde e o interesse público relativo aos novos produtos para a saúde. Particularmente, as Investigational New Drugs (IND) são regidas pela Part 312 e os Devices and In Vitro Diagnostics, pelas Parts 800 - 861.

A abordagem regulatória para drogas e/ou biológicos é diferente da realizada para equipamentos (*devices*). Neste último, entende-se que sua ação/resultado não é obtida por meio de ações químicas no corpo humano ou outros animais e não depende de metabolismo para que seja alcançado seu objetivo de tratamento. Novas drogas e/ou biológicos seguem etapas específicas de desenvolvimento e de avaliação [1].

Nos EUA, conforme o disposto, atende o IND Application que leva, ao final, ao New Drug Application (NDA). A realização da exploração inicial do produto em fases pré-clínicas, geralmente em animais, dá suporte ao desenho das fases exploratórias em humanos. A etapa clínica ocorre, geralmente, em três fases de pesquisa pré-comercialização, destinadas a examinar a segurança e a eficácia da droga e/ou produto biológico.

A primeira fase (*Phase I studies*) constitui-se de estudos pequenos (20 a 100 indivíduos), de escalonamento de doses, que podem incluir tanto pacientes com uma determinada condição ou voluntários saudáveis, cujo objetivo principal é avaliar a segurança em uma via particular de administração. Adicionalmente, podem-se avaliar aspectos de metabolismo da droga e farmacocinética.

Os *Phase II studies* constituem-se de um ou mais estudos clínicos maiores, para uma população particular de pacientes, cujo objetivo é oferecer evidências preliminares sobre eficácia e dose, além de dados complementares de segurança terapêutica. Após essa fase, a agência regulatória e o patrocinador devem refinar sua estratégia para os estudos seguintes, em populações maiores.

Os *Phase III studies* são estudos em maior escala, geralmente multicêntricos e internacionais, que se destinam a avaliar o risco e o benefício de um produto numa população particular de pacientes, com uma determinada indicação clínica. Os dados de segurança e eficácia desses últimos estudos é que conferem ao produto a possibilidade de aprovação para a comercialização, além das instruções detalhadas para o uso naquela determinada condição [2].

Os aspectos metodológicos para cada uma das fases devem ser bem estabelecidos e atender aos requisitos mínimos necessários para a demonstração fiel dos resultados, como qualquer investigação científica. Entre eles, incluem-se os desfechos desejados, população do estudo, randomização, estratificação, cegamento, tamanho amostral, aderência e técnica de análise estatística. Todos esses quesitos são planejados antes de qualquer estudo.

Esse desenvolvimento de pesquisa clínica dura em torno de dois a 10 anos, sendo que após isso, o produto entra na fase de estudos pós-comercialização (*Phase IV studies*) onde, além do monitoramento de segurança, são adicionadas novas aplicações e recomendações ao mesmo. Essa fase continua durante todo o ciclo de vida do medicamento [1,2].

Vários mecanismos foram criados para acelerar o processo de desenvolvimento e aprovação de drogas e biológicos,

principalmente suscitados para pacientes portadores de doenças graves, debilitantes, com alto risco de vida e sem alternativa complementar (21 CFR 312 Subpart E, 314.510 and 601.41). Uma dessas alternativas foi criada em 1998, no Fast Track Guidance e revisada em 2004, objetivando principalmente facilitar o desenvolvimento e revisão de novas drogas e produtos biológicos destinados a condições que representassem risco à saúde e demonstrassem potencial de atingir rapidamente necessidades médicas não atendidas.

O FDA, no 2004 Critical Path Report, sugeriu que eram necessárias novas estratégias para ajudar a identificar moléculas promissoras, num esforço para reduzir o tempo e recursos no desenvolvimento de medicamentos. Como resultado dessa abordagem, o FDA lançou em 2006 o novo FDA Guidance on Exploratory Investigational New Drug (IND) Studies, no qual uma fase exploratória precoce dos estudos fase I era descrita. Isso era consistente com os requerimentos regulatórios de proteção aos seres humanos, envolvia poucos recursos e acelerava o desenvolvimento de componentes promissores, definindo, anteriormente, se o comportamento em seres humanos seria o mesmo do observado na fase pré-clínica [3-5].

Esses estudos foram denominados “*Phase 0*” ou “*microdosing trials*”, referindo-se especificamente aos estudos exploratórios, anteriores à Fase I, com exposição humana controlada e sem valor diagnóstico ou terapêutico. Caracteristicamente, os estudos “Fase 0” limitam-se a poucos indivíduos, tipicamente 15, ocorrendo durante uma semana. O objetivo principal é coletar dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos (PK/PD) preliminares do componente sob investigação, incluindo dados de imagem da ligação ao receptor e, não permitem inferências sobre segurança ou eficácia, uma vez que são utilizadas doses não-terapêuticas. Os dados preliminares de um estudo “Fase 0” auxiliam no processo de tomada de decisão e no julgamento de potenciais candidatos dentro do desenvolvimento de fármacos. Geralmente, é limitado a drogas específicas, cujo alvo deve ser conhecido, bem como os efeitos nos seus biomarcadores (2010 Qualification Process for Drug Development Tools). Essa abordagem, além de métodos de avaliação de imagens de órgãos, tecidos, células e moléculas (Imagens ópticas, Tomografia por emissão de pósitrons – PET, Tomografia computadorizada por emissão de fótons simples – SPECT, entre outros) tornam-se fundamentais para validação dessa fase e para que se obtenha a prova conceitual para o desenvolvimento dos futuros estudos, ou mesmo interrompa-se o processo de estudos clínicos [2-5].

Os estudos clínicos em equipamentos e dispositivos não recebem a separação em fases da mesma forma que os estudos em drogas. Atendem nos EUA ao Title 21, Code of Federal Regulations (CFR), Parts 800 – 861, particularmente a Part 860.7 (Determination of Safety and Effectiveness) que trata de aspectos importantes nos estudos clínicos desses equipamentos, antes do PMA (Pre-market Approval). Estes

incluem evidência científica válida, segurança, efetividade, investigação clínica controlada e análise de dados, conforme a metodologia habitual para qualquer investigação científica [6].

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) dispõe de regulamentação bem clara no tocante ao desenvolvimento de medicamentos, biológicos e materiais para uso em saúde e, em função do seu desenvolvimento mais recente, bastante semelhante ao disposto pelo FDA [7].

Nos EUA, os estudos clínicos de novos medicamentos, biológicos, equipamentos, dispositivos ou procedimentos deviam ser registrados conforme disposto, desde 1997, pelo “Food and Drug Administration Modernization Act (Modernization Act), section 113” que havia criado o “Clinical Trials Data Bank”, regulamentando o registro de ensaios clínicos das drogas a serem estudadas e comercializadas naquele país. Posteriormente, essa plataforma constituiu-se no ClinicalTrials.gov. A partir de 2004, o International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e, em 2005, também a World Association of Medical Editors estabeleceram o registro dos estudos clínicos como pré-requisito para publicação em seus periódicos e, em 2006, a World Health Organization (WHO) passou a relevar a importância do registro na International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP WHO). As informações que alimentam a plataforma da WHO partem de registros primários e colaboradores espalhados por todo mundo, incluindo o ClinicalTrials.gov. A partir de 2007, a BIREME recomendou que as revistas indexadas nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) e SciELO (Scientific Library Eletronic Online) também acatassem as disposições da WHO e do ICMJE [8].

A plataforma brasileira, o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – REBEC [9], foi lançada em dezembro de 2010 e, em abril de 2011, já estava integrada à plataforma ICTRP da WHO, atendendo a todas disposições do ICMJE.

As orientações da ICTRP WHO, do ClinicalTrials.gov, do ICMJE e do REBEC salientam a importância do registro de todos estudos clínicos em seres humanos, sujeitos a procedimentos diagnósticos, terapêuticos ou outros, sejam estes intervencionais, observacionais, experimentais ou não. Há ainda alguma dúvida a respeito da necessidade de registro de estudos que não se caracterizam como ensaios clínicos conforme o preconizado pela WHO, salientado na orientação do ICMJE abaixo:

“...the ICMJE adopted the WHO’s definition of clinical trial: “any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes.” Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example, drugs, surgical procedures, devices, behavioral treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health

outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.”

“Those who are uncertain whether their trial meets the expanded ICMJE definition should err on the side of registration if they wish to seek publication in an ICMJE journal. The ICMJE secretariat office is unable to review specific studies to determine whether registration is necessary. If researchers or others have questions about the need to register a specific study, they should err on the side of registration or consult the editorial office of the journal they wish to publish the study in.” [10]

De maneira geral, a plataforma brasileira REBEC tem aceitado o registro de estudos clínicos que não atendem formalmente ao critério de ensaios clínicos, conforme disposto, e é formalmente aceita como registro primário do ICTRP WHO e ICMJE, o que minimiza essa questão para os pesquisadores nacionais.

Carlos Antonio Caramori¹, MD, PhD

¹ Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, SP, Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Zoon KC, Yetter RA. The regulation of drugs and biological products by the Food and Drug Administration. In: Gallin JI, Ognibene FP, eds. Principles and practice of clinical research. 3rd ed. London: Elsevier, 2012. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9780123821676> Acesso em: 20/8/2013.
2. Lertora JJJ, Vanevski KM. Clinical pharmacology and its role in pharmaceutical development. In: Gallin JI, Ognibene FP, eds. Principles and practice of clinical research. 3rd ed. London: Elsevier, 2012. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9780123821676> Acesso em 20/8/2013.
3. Kinders R, Parchment RE, Ji J, Kummar S, Murgo AJ, Gutierrez M, et al. Phase 0 clinical trials in cancer drug development: from FDA guidance to clinical practice. *Mol Interv.* 2007;7(6):325-34.
4. The Lancet (editorial). Phase 0 trials: a platform for drug development? *Lancet.* 2009;374(9685):176.
5. Food and Drug Administration. Guidance for industry, investigators, and reviewers, 2006. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078933.pdf> Acesso em 20/8/2013.

6. Food and Drug Administration. Medical devices. Device regulation guidance. premarket approval. Disponível em: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketApprovalPMA/ucm050419.htm> Acesso em: 20/8/2013.
7. Brasil. ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home> Acesso em: 20/8/2013.
8. Caramori CA. Construction of ethics in clinical research: clinical trials registration. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2007;13(4):729-36.
9. Brasil. Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos REBEC. Disponível em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/> Acesso em 20/8/2013.
10. ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors. FAQs: what is the ICMJE definition of a clinical trial? Disponível em: http://www.icmje.org/faq_clinical.html Acesso em: 20/8/2013.

NOTA DO EDITOR

Com relação à Carta ao Editor “What is phase 0 and phase I in clinical research?”, de autoria do Dr. José Maria Pereira de Godoy, por oportuno levo ao conhecimento dos leitores, como informação importante, uma chamada do Ministério de Ciência Tecnologia e Inovação (MCTI), juntamente com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Ministério da Saúde (MS) e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) a respeito de Pesquisa Clínica, em que definem no contexto das diferentes entidades os ensaios clínicos em fases I, II, III e IV em âmbito nacional.

Considera-se ensaio clínico como qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou identificar reações adversas ao produto(s) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia (EMEA, 1997). Os ensaios clínicos são classificados em quatro fases (I a IV), conforme definido pela Resolução nº 251/97 do Conselho Nacional de Saúde, a saber:

a) Fase I - o primeiro estudo, em seres humanos, em pequenos grupos de pessoas voluntárias, em geral saudáveis, de um novo princípio ativo ou nova formulação para estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético;

b) Fase II - visa demonstrar a atividade e estabelecer a segurança em curto prazo do princípio ativo, avaliando a

relação dose-resposta em um número limitado de pacientes enfermos;

c) Fase III - realizada em grandes e variados grupos de pacientes para determinar o resultado do risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo, explorando-se o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes;

d) Fase IV - são pesquisas realizadas depois de comercializado o produto e/ou especialidade medicinal. Essas pesquisas são executadas com base nas características com que foi autorizado o medicamento e/ou especialidade medicinal. Geralmente são estudos de vigilância pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das já conhecidas, e as estratégias de tratamento.

Domingo Braile

Editor-Chefe RBCCV/BJCVS

Screening of fetal congenital heart disease: the challenge continues

Rastreamento das doenças cardíacas congênitas fetais: o desafio continua

Dear Editor,

The initiative of inviting a group of obstetricians to write an editorial for a cardiovascular surgery journal emphasizing the need of an adequate prenatal diagnosis of congenital heart diseases should be commended. The authors provide a comprehensive summary of the recent advances and advantages of intrauterine diagnosis, encouraging obstetricians not to limit the screening to those known to be at risk of developing a cardiac malformation. They also recognize the value and the limitations of the four chambers view with which the obstetricians feel comfortable. Furthermore, the authors stress the fact that there are a number of cases, particularly the cono-truncal anomalies, where the visualization of the great arteries is difficult and the pitfalls important. They also underline the importance of expanding the training, knowledge and abilities of those performing the studies to allow a broader detection of cardiac anomalies [1].

As in other specialties, there is an increasing interest in the newly developed technologies which will certainly improve the images and facilitate a precise detection and diagnosis. However, the key for an accurate screening continues to be the operator's knowledge of the cardiac anatomy and a proper understanding of the unique and complex spatial arrangement of the cardiovascular system. The concept of spatial thinking — a cognitive skill used by architects and urban planners —

can help in understanding the world around us by using the properties of space in everyday life, the workplace, as well as in science, to structure problems, find answers and articulate solutions [2].

While we firmly believe that a proper utilization of the present tools should enable us to improve detections, we recognize the importance of a conscientious labor force that makes excellent use of modern technologies as they become widely available and affordable. Whether we liked it or not, technology will continue to shape our practices.

Although it is not our intention to write a paper within a letter to the Editor, there are important concepts such as proximity, product space, structure of production, collaborative rationality, and team work that should be at least mentioned. Their application will improve our understanding of the complexity of the cardiovascular services and thereby enhance performance.

Proximity formalizes the idea that the ability of a center to generate a product depends on its ability to produce other ones — structure of production. When a center with many complex capabilities adds a new one, this can create a range of new, possible complex procedures. Conversely, adding a single new capability in a center that has few to begin with won't leverage an existing matrix of capabilities in the same way — it might not produce any new procedures at all [3].

As a pediatric cardiologist and a cardiovascular surgeon we strongly advocate the need of an inclusive team approach for the proper management of the neonate with congenital heart disease: a work structure in which all components of the cardiovascular services — a cluster of people focused on excellence according to their relatedness and interests — contributes to the quality of the final outcome with an integrated approach [4]. This leads to collaborative rationality, of getting better together, which is a different way of knowing and generating, of making and justifying decisions based on diversity, interdependence and dialogue [5,6].

It is a team integrated by pediatric cardiologists, neonatologists, cardiovascular surgeons, anesthesiologists, nurses and specialized critical care units in which obstetricians with imaging expertise have a place. The role of the latter should not be limited to the image detection but also to participate in the decision making process: that is, diagnosis, intrauterine treatment, time, type and place of delivery, etc. In other words, an effort centered in the fetus' health, encouraging collaboration among professionals and sharing knowledge that contributes to reciprocal medical education in a multidisciplinary environment.

How are we doing?

The use of information about one's business is vital to understand, report on, and predict different aspects of performance. After making theoretical considerations, which, among practical people, has a connotation of impracticality,

we feel compelled to include information about our policies as well as unpublished data on our experience.

Recently, we reviewed our findings on early detection of congenital cardiac anomalies in a group of 49 neonates under 30 days of life that underwent surgery [7]. Interestingly, in this cohort of the patients, 40% had prenatal diagnosis and 90% of them had severe forms of univentricular heart — the majority with hypoplastic left heart syndrome. In all cases, the malformations were detected by an obstetrician specialized in images and confirmed by a pediatric cardiologist, both aware of the importance of visualizing the outflow tracts and the great vessels, using a conventional four chambers view.

It is our policy to discuss all patients with prenatal diagnosis of heart disease by a group formed of general obstetricians, obstetricians specialized in images, pediatric cardiologists, neonatologists and cardiovascular surgeons. This team decides the management of the patient — that includes consulting the mother — with special consideration to the need of prenatal intervention, the time, type and place of delivery, and the timing for surgery. We strongly believe that a joint management benefits the patients and improves surgical results by diminishing morbidity and mortality. However, the findings disclosed in the Editorial as well as ours clearly indicate that there is room for improvement by training those involved in the screening process, realizing the need of a team approach, and the adoption of modern technologies. It is, among other things, the ability to recognize where there is room for improvement that allows an expert operator to reach great heights. “The ability to see room for improvement, however, is not of much use unless one also has a strong and continuing desire to improve” [8].

Neonates face unique incremental risk factors related to the patient's variables and to structural hospital characteristics that should be properly individualized and addressed in a timely fashion in order to improve surgical outcomes. An accurate prenatal diagnosis can make a significant contribution to accomplishing this goal.

Mariano Ithuralde¹, MD; Rodolfo Neirotti², MD, MPA, PhD

1 Clínica y Maternidad Suizo-Argentina, Buenos Aires, Argentina.

2 Michigan State University, East Lansing, MI, USA.

REFERENCES

1. Rocha LA, Araujo Júnior E, Nardozza LMM, Moron AF. Screening of fetal congenital heart disease: the challenge continues. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2013;28(3):V-VII.
2. Bar-Sinai KL. The role of architects in negotiations. Cambridge: Harvard School of Education; 2012.

-
3. Hausmann R, Hidalgo C. In: Jonathan Shaw on Complexity and the wealth of nations. Harvard Magazine. March-April; 2010.
 4. Ithuralde M, Neirotti R. Neonatal heart surgery: evaluation of risk factors. NeoReviews. 2011;12:e252-9.
 5. Innes JE, Booher DE. Planning with complexity: an introduction to collaborative rationality for public policy. New York: Routledge; 2010.
 6. Neirotti RA. Cardiac surgery: complex individual and organizational factors and their interactions. Concepts and practices. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2010;25(1):VI-VII.
 7. Ithuralde M, Manara C, Ithuralde A, Balestrini M, Comas F, Gallo JP, et al. Cirugia cardiaca neonatal: resultados quirúrgicos en recién nacidos menores de 30 días. Abstract submitted to the XXXIX Congreso Argentino de Cardiología. October 18-20, 2013. Buenos Aires Argentina.
 8. Montero BG. The myth of “just do it”. The New York Times, June 9, 2013. Posted in Harvard Magazine. June 14; 2013.