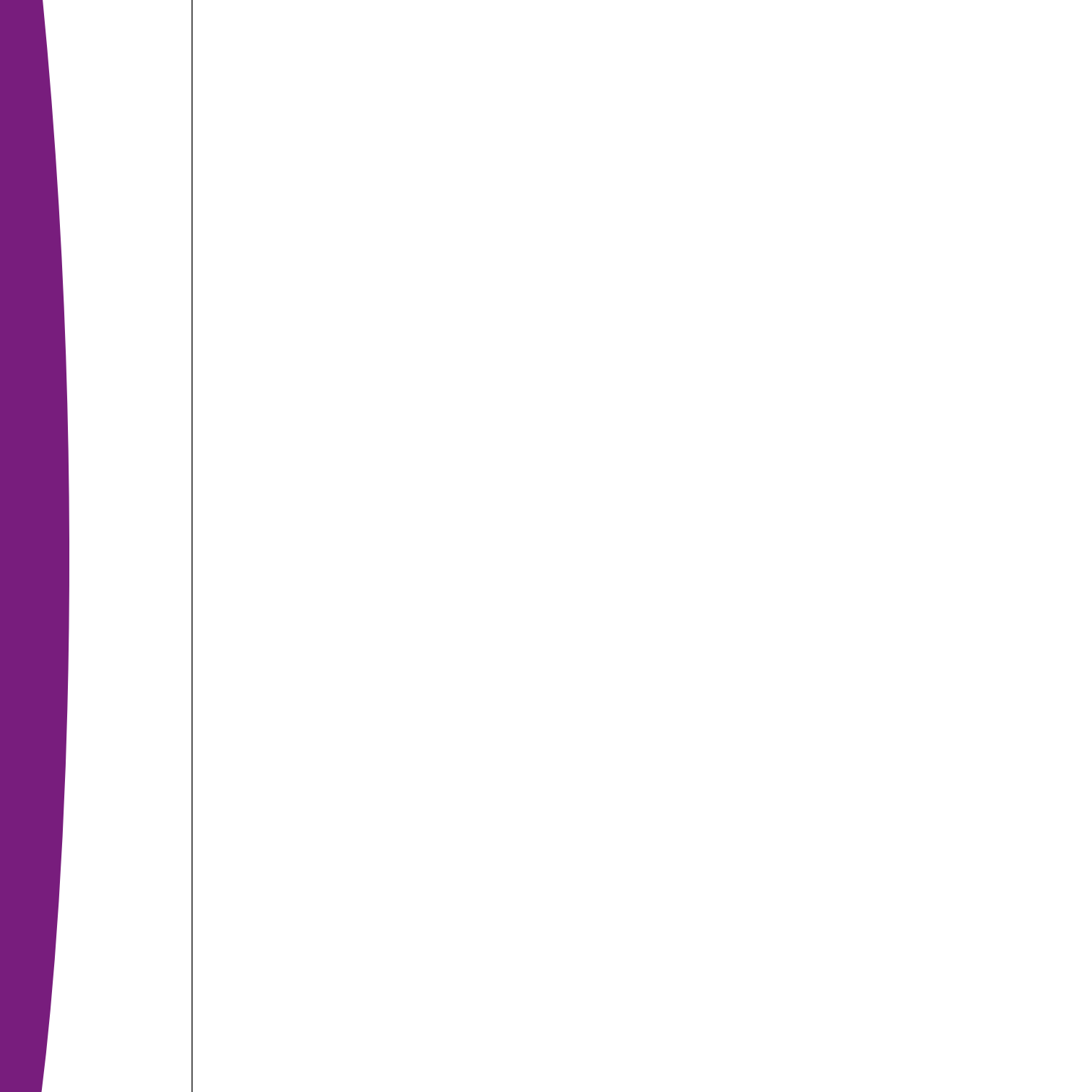




CRF SP
CONSELHO REGIONAL
DE FARMÁCIA
DO ESTADO DE SÃO PAULO



PESQUISA CLÍNICA



CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO
CRF-SP

PESQUISA CLÍNICA



DEPARTAMENTO DE APOIO TÉCNICO E EDUCAÇÃO PERMANENTE
GRUPO TÉCNICO DE TRABALHO DE PESQUISA CLÍNICA
2022



CRF SP
CONSELHO REGIONAL
DE FARMÁCIA
DO ESTADO DE SÃO PAULO

Expediente

Publicação do Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo – Agosto/2022

■ DIRETORIA

Marcelo Polacow Bisson
Presidente
Luciana Canetto Fernandes
Vice-presidente
Adriano Falvo
Secretário-geral
Danyelle Cristine Marini
Diretora-tesoureira

■ COLABORADORES

Ana Tarina Alvarez Lopes
Amanda Canato Ferracini
Douglas Allien Schirmer
Fernando De Rezende Francisco
Giovanni Carvalho Guzzo
Isabela De Souza Castelhanos Da Cruz
Livia Costantini Patricio
Michelle Garcia Discacciati De Carvalho
Michelly Donadel Medicina
Priscila Rodrigues
Rafaela Cavalcante Da Nóbrega
Ramy Gomes Marino
Raphael Bruno Rocha Tolentino
Vanessa Veronesi
Waleska Kerllen Martins Gardesani

■ REVISÃO ORTOGRÁFICA

Carlos Nascimento

■ DIAGRAMAÇÃO

Rafaela Martins Melo

■ FOTOS DA CAPA

- 1: Imagens Douglas Stevens e studiomI - Panthermedia / Arte Ana Laura Azevedo
- 2: Wladimir Bulgar - Panthermedia
- 3: Olga Yástremska - Panthermedia
- 4: Imagens Monkeybusiness Images - Panthermedia / Arte Ana Laura Azevedo

C766c Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Departamento de Apoio Técnico e Educação Permanente. Grupo Técnico de Trabalho de Pesquisa Clínica. Pesquisa Clínica. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. – São Paulo: CRF-SP, 2022. 3 ed.

82 p.; 20 cm. - -
ISBN 978-85-9533-036-8

I. Conselho Regional de Farmácia. 1. Farmácia. 2. Protocolos clínicos. 3. Avaliação de Medicamentos. 4. Ensaio Clínicos. 5. Ética na Pesquisa. 6. Educação Continuada em Farmácia. II. Pesquisa Clínica. III. Série.

CDD-615

COLABORADORES DAS EDIÇÕES ANTERIORES

Adriana Aparecida Fernandes

Camila de Araújo

Danielle Bachiega Lessa

Diogo Duarte Fagundes Moia

Felipe F. de Abreu

Francisco Fábio F. Lima

Gabriela Pacheco de Oliveira

Iara Nascimento

Julia Gloria Locatelli Pires

Liane de Lemos Constantino

Márcia Rodríguez Vásquez Paufferro

Mariana Salles La Terza

Melissa S. Hagihara

Raquel de Campos

Renata Pereira

Rosana Mayumi Abe

Taila Tahine G. Ohara

Thainara Bisognini

Tiago Miranda Domingues da Silva

Ulisses Aleksandravicius de Carvalho

Wallace Luiz Moreira

Yukie Kawasaki



Sumário

Palavra da Diretoria	7
Apresentação	8
Introdução	10
O Grupo Técnico de Trabalho	12
Pesquisa Clínica no mundo e no Brasil	13
Rede nacional de Pesquisa Clínica	17
O Profissional: perfil e atribuições	19
Áreas de atuação em Pesquisa Clínica	20
Ética em pesquisa	24
Desmitificando o termo cobaia	33
Regulamentação das pesquisas	35
Fases da pesquisa	38
Condução dos estudos clínicos	42
Legislação	56
Você Sabia?	63
Sites de interesse	64
Glossário	65
Referências	75

PALAVRA DA DIRETORIA

A elaboração deste material representa a concretização de um projeto idealizado pela diretoria do Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (CRF-SP) com o intuito de oferecer informações sobre as várias áreas de atuação do profissional farmacêutico em linguagem acessível e com diagramação moderna.

As cartilhas são desenvolvidas por profissionais que atuam nas respectivas áreas abrangidas pelos Grupos Técnicos de Trabalho (GTT) do CRF-SP.

Nessas Cartilhas são apresentadas:

- ◆ As áreas de atuação;
- ◆ O papel e as atribuições dos farmacêuticos que nelas atuam;
- ◆ As atividades que podem ser desenvolvidas;
- ◆ As Boas Práticas;
- ◆ O histórico do respectivo GTT.

Cada exemplar traz relações das principais normas que regulamentam o segmento abordado e de sites úteis para o exercício profissional. Se as cartilhas forem colocadas juntas, podemos dizer que temos um roteiro geral e detalhado de praticamente todo o âmbito farmacêutico.

Por conta disso, tais publicações são ferramentas de orientação indispensáveis para toda a categoria farmacêutica, tanto para aqueles que estão iniciando sua vida profissional, como para quem decide mudar de área.

Aqui lhes apresentamos a cartilha da área de Pesquisa Clínica em seres humanos.

Boa leitura!

APRESENTAÇÃO

“A pesquisa é a realização concreta de uma investigação planejada, desenvolvida e redigida de acordo com as normas da metodologia consagradas pela ciência.”

Ruiz, 1991

Se as pesquisas, de modo geral, demandam rigor na sua realização, no caso de pesquisas envolvendo seres humanos, o rigor deve ser ainda maior. O protocolo de pesquisa clínica deve ser desenhado conforme regulamentações internacionais e locais que garantam a correta realização da pesquisa dentro de padrões éticos, científicos, seguros e de respeito ao participante, exigidos pela comunidade leiga e científica.

Assim como o próprio conhecimento gerado a partir das pesquisas clínicas, a normatização e os procedimentos nesta área estão em contínua evolução e, para acompanhar essas transformações, o farmacêutico atuante na área de pesquisa clínica necessita atualizar-se constantemente.

A primeira versão da cartilha de Pesquisa Clínica foi lançada em julho de 2009 e revisada em 2013, 2015 e em 2022. Devido ao sucesso, cujo alcance não se restringiu somente aos profissionais e estudantes do Estado de São Paulo, o CRF-SP tomou a iniciativa de inscrever este rico material técnico na Agência Brasileira do *International Standard Book Number* - ISBN, vinculada à Câmara Brasileira do Livro. O ISBN é um sistema internacional que identifica numericamente os livros segundo título, autor, país e editora, o que faz dele uma publicação única no universo literário.

O intuito desta cartilha é servir como referência para uma rápida consulta, tanto para os farmacêuticos que já atuam quanto para aqueles que têm interesse em ingres-

sar na área da pesquisa clínica. Além disso, o GTT de Pesquisa Clínica espera que este material contribua para o fortalecimento da categoria neste seguimento.

INTRODUÇÃO

O processo de desenvolvimento de um medicamento é extremamente complexo e envolve diversas etapas: fase de descoberta, fase não clínica e fase clínica, realizadas por meio de uma pesquisa. Para a obtenção de bons resultados é necessário planejamento antes de iniciá-la, portanto, o estudo precisa ter um objetivo claro, testes de hipótese, descrição da metodologia utilizada, desfechos de interesse, tamanho da amostra e os testes estatísticos que serão utilizados nos dados resultantes da pesquisa. Além disso, o embasamento científico de qualidade, baseado em referências de literatura e as Boas Práticas Clínicas (BPC) estabelecem fundamentos essenciais para o sucesso na condução da Pesquisa Clínica.

Pesquisa clínica, ensaio clínico ou estudo clínico são termos utilizados para denominar qualquer investigação em seres humanos com o intuito de descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um produto (medicamento ou dispositivo), e/ou de identificar qualquer evento adverso, e ainda estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de produtos medicamentosos para verificar sua segurança e/ou eficácia (ICH-GCP, 1996).

A execução de um estudo clínico deve estar baseada no rígido cumprimento das normas dos protocolos de pesquisa e alinhada com as diretrizes e regulamentações nacionais e internacionais vigentes. Os direitos, segurança, bem-estar e dados dos participantes do ensaio são as considerações mais importantes e devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

Os estudos clínicos contribuem para o aumento da expectativa de vida, com qualidade, e a redução dos índices de mortalidade, possibilitando que a prevenção, cura ou controle de várias enfermidades torne-se realidade. Por exemplo, a descoberta dos antibióticos e o desenvolvimento de vacinas contribuíram significativamente para

e elevar a expectativa de vida no Brasil (IBGE, 2010). Outro exemplo é a situação dos portadores de HIV que, com o desenvolvimento do coquetel de antirretrovirais, apresentam sobrevida e qualidade de vida muito superiores aos índices encontrados no surgimento da epidemia nos anos 1980, quando não havia tratamento.

Os estudos clínicos estão em evidência com a pandemia da COVID-19, que tem impactado não somente nos sistemas de saúde e economia mundial, mas também no contexto acadêmico e científico. Os estudos têm avançado cada vez mais e inúmeras de publicações científicas acompanham esse avanço. Dentre diversos aspectos estudados acerca da infecção causada pelo SARS-CoV-2, destacam-se os ensaios sobre tratamentos, alternativas terapêuticas, prevenção de complicações e, claro, sobre vacinação. Vale ressaltar que sem os estudos clínicos não teria sido possível o desenvolvimento e a produção de vacinas em larga escala para a imunização emergencial da população mundial, tão necessária e relevante no contexto atual e dentro de um prazo de tempo nunca antes evidenciado.

O GRUPO TÉCNICO DE TRABALHO

Diante do crescimento dos estudos clínicos no Brasil e da demanda por profissionais capacitados para atuação na área, foi criada, em 2006, a Comissão Assessora de Pesquisa Clínica do CRF-SP, atualmente denominada Grupo Técnico de Trabalho de Pesquisa Clínica.

Os participantes dos GTT são divididos em membros e convidados. Para ser considerado membro do GTT é necessário ser farmacêutico com inscrição ativa no CRF-SP, não estar respondendo a processo ético disciplinar, não estar cumprindo penalidade decorrente de processo ético disciplinar, comprovar experiência profissional ou formação acadêmica na respectiva área, em caso de instância que tratar de assunto exclusivamente técnico, além de ter participado de três reuniões no prazo de seis meses.

São atribuições dos GTT do CRF-SP, nos assuntos atinentes à sua respectiva especialidade/área de atuação ou especificidade e relevância para a saúde e para a profissão:

- a) Assessorar o CRF-SP;
- b) Realizar estudos e emitir pareceres;
- c) Propor e revisar normas;
- d) Propor atividades e eventos técnicos e científicos;
- e) Propor temas de matérias a serem veiculadas na Revista do Farmacêutico e no portal do CRF-SP;
- f) Desenvolver e propor materiais e publicações técnicas;
- g) Desenvolver ações educativas para a sociedade relacionadas ao cuidado farmacêutico;
- h) Desenvolver ações para demonstrar à sociedade a importância e âmbito de atuação da profissão farmacêutica.

PESQUISA CLÍNICA NO MUNDO E NO BRASIL

Muito antes de Hipócrates, já existiam indícios da existência da pesquisa científica (SILVA, 2007). No entanto, foi no século XX, com a grande fusão entre universidade e indústria, formando o complexo científico-industrial-tecnológico e a criação da *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos, que a utilização de normas técnicas e controles sanitários começaram a ser empregados para o registro e comercialização de medicamentos no mundo (GARRAFA; LORENZO, 2009; FDA, 2022). Juntamente com o desenvolvimento das pesquisas e de regulamentações mais rígidas, como o Código de Nuremberg em 1947, a sociedade também evoluiu em relação aos aspectos éticos sobre a participação de seres humanos nas pesquisas, resultando, em 1964, na Declaração de Helsinki (CÓDIGO DE NUREMBERG, 1949; CARLSON et al., 2014). Em 1996, com a intenção de padronizar os ensaios clínicos quanto à qualidade ética e científica, o Conselho Internacional de Harmonização (ICH – do inglês, *International Council for Harmonisation*) publicou uma série de documentos, regras e guias consideradas confiáveis, conhecidas como Boas Práticas Clínicas (BPC) (ICH, 2022).

Com o número crescente de pesquisas, incluindo estudos com medicamentos experimentais, as indústrias farmacêuticas nacionais e multinacionais têm oscilado entre o primeiro e o quarto lugar dentre as principais atividades lucrativas no mundo, impactando em outros setores, como agências regulatórias e centros de pesquisas (GARRAFA; LORENZO, 2009). A globalização de ensaios clínicos patrocinados pela indústria também tem muitos aspectos importantes, incluindo transferência do conhecimento, instrução, promessas de acesso a tratamentos novos, colaborações internacionais e impactos financeiros (IMS HEALTH, s.d.).

A escolha de um país e de centros de pesquisa, dentre tantos outros, para participar de um ensaio multicêntrico, leva em consideração parâmetros específicos, tais

como: mão de obra qualificada, com nível de conhecimento científico e administrativo, incluindo BPC; custo relativamente mais baixo; infraestrutura adequada; equipamentos calibrados necessários e laboratório(s) de análise; além do cumprimento das exigências regulatórias. A influência da participação de diversos países para um mesmo estudo está relacionada também a uma maior capacidade de recrutamento de participantes de pesquisa, principalmente quando o medicamento experimental é estratégico para o país, como por exemplo para tratamento das doenças de perfil endêmico ou de algum impacto socioeconômico (GOMES et al., 2012; HURTADO-CHONG et al., 2017; GOUY et al., 2018).

A internacionalização das pesquisas por parte das indústrias farmacêuticas pode, sem dúvida, ser benéfica para os países em desenvolvimento, apesar de muitas questões éticas estarem envolvidas, principalmente devido à vulnerabilidade da população nesses países. Isso é possível por meio de acordos entre as instituições financiadoras e os países-sede, tendo em vista, sobretudo, que as pesquisas busquem os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes na resolução de problemas de saúde prioritários para as populações dos países participantes. Além disso, nesse movimento é possível gerar novos empregos, permitir transferência de tecnologia e inovação em práticas avançadas tornando os países independentes na produção de conhecimento (GARRAFA; LORENZO, 2008; MS, 2012; GOUY et al., 2018).

Nos últimos anos, há o predomínio da indústria farmacêutica e/ou de biotecnologia no financiamento da pesquisa clínica. As universidades também vêm representando uma parcela expressiva no financiamento e poucos países usam o recurso *National Institutes of Health* (NIH) – apenas China, Estados Unidos e Porto Rico apresentam mais de 30% dos seus estudos financiados por esse instituto (CLINICAL TRIAS, 2010). As áreas terapêuticas mais pesquisadas no mundo são oncologia, doenças infecciosas

e do sistema nervoso central, representando mais 50% de todos os estudos clínicos iniciados em 2020 (INTERFARMA, 2021), enquanto os estudos de fase 3 são aproximadamente cinco vezes mais frequentes em relação às demais fases (DE OLIVEIRA, 2019).

Entre as regiões em crescimento, a América Latina tem desempenhado seu papel com êxito. O continente possui um grande número de doentes não tratados, investigadores e outros profissionais qualificados com elevado padrão científico e ótima qualidade na condução das pesquisas com custos reduzidos. Nos últimos anos, o mercado farmacêutico brasileiro tem apresentado crescimento frente aos de outros países. Em um levantamento realizado em 2018, o Brasil é considerado o sétimo maior país em termos de volume de vendas de medicamentos (Interfarma, 2021). Com a presença das indústrias farmacêuticas no país patrocinadoras de estudos clínicos juntamente com o impacto da pandemia de COVID-19, o Brasil teve aceleração significativa nos estudos clínicos, especialmente em doenças infecciosas e vacinas (Interfarma, 2021). De acordo com o Relatório de Atividades 2018 publicado pela Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC), aproximadamente 80% dos estudos autorizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) se concentra nas regiões Sudeste e Sul, compreendendo em 56% e 31% dos centros de pesquisa clínica, respectivamente (ANVISA, 2019).

O Brasil é uma referência em condução de estudos clínicos devido aos seguintes aspectos: composição étnica diversificada, alta relevância demográfica, tamanho do mercado farmacêutico e relevância econômica. Outra vantagem em realizar estudos clínicos no Brasil é que contamos com profissionais preparados, qualificados e atualizados, envolvendo instituições altamente preparadas com custo competitivo quando comparado a outros países (salários, honorários e valor de procedimentos médicos) e por fim, a presença de um órgão referência sanitária, a Anvisa (FERRAZ, 2009,

INTERFARMA, 2021). Apesar disso, existem alguns pontos vulneráveis da pesquisa clínica no Brasil, como por exemplo, o tempo despendido para o processamento da revisão ética e sanitária de projetos no Brasil é notoriamente alto (10 a 14 meses) em comparação com o de outros países (a maioria dos países importantes em pesquisa clínica aprova seus estudos, em média, entre três e seis meses). Não há nenhum outro país com atuação importante na pesquisa clínica que adote sistema parecido para aprovação de seus estudos clínicos (FERRAZ, 2009).

A pesquisa clínica no Brasil tem crescido e buscado atingir padrões internacionais de qualidade e de excelência para atender as necessidades para a condução de estudos clínicos, conforme as BPC. Desta forma, a concentração de ensaios clínicos no Brasil pode resultar em aspectos positivos nos âmbitos social, científico, educacional, tecnológico e econômico.

REDE NACIONAL DE PESQUISA CLÍNICA

Levando em consideração que o desenvolvimento científico e tecnológico é fundamental para o aprimoramento do Sistema Único de Saúde (SUS) e para a melhoria da qualidade de vida da população, o Ministério da Saúde (MS) e o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) lançaram, em abril de 2005, uma chamada pública no valor de R\$ 35 milhões para oferecer apoio financeiro à infra-estrutura de centros de pesquisa clínica vinculados a hospitais universitários. De 52 propostas submetidas, apenas 19 se enquadraram nos critérios definidos pelo edital. Era o início da Rede Nacional de Pesquisa Clínica (RNPC) (MS, 2010).

A RNPC tem por objetivo fomentar a integração entre os centros de estudo clínico, propiciando maior intercâmbio entre os pesquisadores e incrementando a produção científica e tecnológica nacional, além de reunir esforços em ações prioritárias para a população brasileira (MS, 2010).

Para estreitar a colaboração entre os centros e definir aspectos técnico-operacionais da RNPC, instituiu-se, em 2006, o Comitê Supervisor Técnico, composto por (MS, 2010):

- ◆ Representante do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do MS (coordena o Comitê);
- ◆ Representante da Financiadora de Estudos e Projetos (Finep) do MCTI;
- ◆ Representante do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)
- ◆ Coordenador de cada uma das unidades que integram a Rede.

Outras chamadas públicas foram lançadas para o fortalecimento da RNPC, e ao final de 2009, a estrutura da RNPC passou de 19 para 32 centros espalhados pelas

diversas regiões do país (BRASIL, 2020).

Atualmente o MS está trabalhando na reestruturação da RNPC dentro do Plano de Pesquisa Clínica no Brasil. O plano tem por finalidade aumentar a capacidade do país em desenvolver e atrair pesquisas clínicas por meio de diversas ações, dentre elas está o eixo que visa o aprimoramento da governança da RNPC. Para tal, serão realizadas duas ações estratégicas (BRASIL, 2020):

- ◆ Reestruturação do modelo de gestão da rede; e
- ◆ Fortalecimento do trabalho colaborativo em rede.

O PROFISSIONAL: PERFIL E ATRIBUIÇÕES

Em 1997, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou um documento denominado “*The role of the pharmacist in the health care system*” (“O papel do farmacêutico no sistema de atenção à saúde”), em que se destacaram sete qualidades que o farmacêutico deve apresentar. Foi, então, chamado de farmacêutico sete estrelas.

Este profissional sete estrelas, na área de estudos clínicos, deve ser:

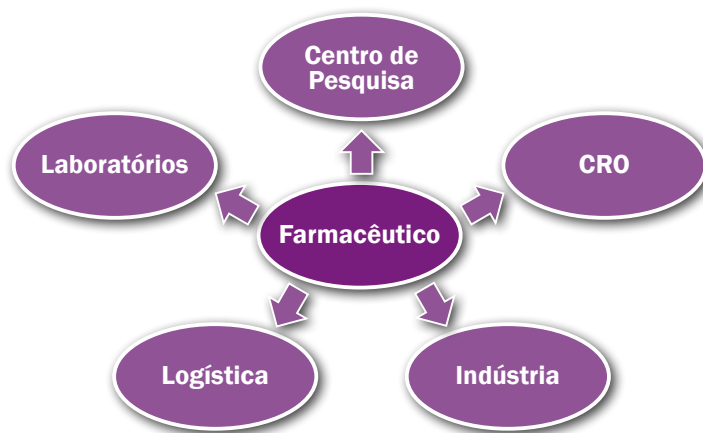
- ♦ **Prestador de serviços farmacêuticos em uma equipe de saúde** – sendo a atenção prestada no âmbito clínico, analítico, tecnológico ou regulatório;
- ♦ **Capaz de tomar decisões** – sempre avaliando o recurso mais custo-efetivo e apropriado, baseado em dados científicos;
- ♦ **Comunicador** – muitas vezes como um elo entre o médico e o participante de pesquisa;
- ♦ **Líder** – orientando equipes multidisciplinares a melhor decisão quanto a parâmetros farmacêuticos;
- ♦ **Gerente** – organizando recursos humanos e físicos para otimização de processos e tecnologia disponível;
- ♦ **Atualizado permanentemente** – sempre em busca de conhecimentos adequados para as situações do cotidiano e dos melhores tratamentos disponíveis;
- ♦ **Educador** – responsável por compartilhar seu conhecimento com outros farmacêuticos.

Tendo a área de estudos clínicos uma relação direta com o uso de medicamentos experimentais e novos protocolos clínicos para diferentes doenças, a atuação do farmacêutico é imprescindível e este perfil de profissional sete estrelas tem muito a contribuir para a excelência dos estudos.

ÁREAS DE ATUAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA

O farmacêutico pode estar envolvido com estudos clínicos de diversas formas, sendo as áreas mais comuns de atuação os laboratórios clínicos e os centros de pesquisa, nas Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (mais conhecidas como CROs – *Clinical Research Organizations*), diretamente na indústria farmacêutica ou ainda na área de logística, como pode ser visualizado na Figura 1.

Figura 1 – Áreas de atuação em pesquisa clínica



Fonte: Autor, s.d.

A resolução do Conselho Federal de Farmácia (CFF) nº 509/2009 regulamenta as possíveis atividades do farmacêutico em pesquisa clínica e ressalta algumas atribuições privativas da profissão, tais como: zelar pelo cumprimento da legislação sanitária durante o recebimento, armazenamento e dispensação de medicamentos e produtos para a saúde, supervisionar e/ou definir a adequação da área física, instalações e procedimen-

tos do local de armazenamento e dispensação de medicamentos e produtos para a saúde; atuar de maneira efetiva no armazenamento, dispensação, preparo e transporte de medicamentos e/ou produtos para saúde destinados a estudos clínicos; e assumir a responsabilidade técnica pelo local no qual são desempenhadas tais funções.

Esta resolução destaca ainda a importância do farmacêutico na promoção de treinamentos para a equipe envolvida nos estudos clínicos, na elaboração de documentos, procedimentos e rotinas específicas da pesquisa clínica, tais como: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, formulário de coleta de dados, dados coletados dos participantes do ensaio clínico visando à Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), procedimento operacional padrão, documentos de âmbito regulatório e o próprio protocolo do estudo clínico.

As diferentes atribuições e responsabilidades do farmacêutico dentro da pesquisa clínica se distinguem de acordo com o local de atuação, sendo elas, entre outras:

I - Centro de Pesquisa:

- ◆ Coordenador do centro de pesquisa (avaliação e negociação de contratos e orçamentos dos estudos clínicos, recrutamento e acompanhamento de participantes de pesquisa);
- ◆ Responsável pela documentação regulatória inicial, submissão e acompanhamento regulatório de estudos clínicos;
- ◆ Responsável pela avaliação da adesão ao novo tratamento, recebimento, armazenamento, dispensação e destruição do medicamento experimental em estudo clínico, randomização dos participantes da pesquisa;
- ◆ Elaboração de Procedimentos Operacionais Padrões (POPs);
- ◆ Manipulador dos medicamentos experimentais ao participante da pesquisa;

- ◆ Monitor de dados internos do centro, atuando na garantia de qualidade de dados;
- ◆ Responsável por treinamentos da equipe baseados em BPC;
- ◆ Orientador do pesquisador de estudos.

2- Organização Representativa de Pesquisa Clínica (CROs):

- ◆ Assistente de pesquisa (clínica e/ou regulatória);
- ◆ Monitor de pesquisa;
- ◆ Gerente de projetos em áreas específicas (clínica, epidemiológica, farmacoeconômica, regulatória etc);
- ◆ Farmacovigilância (coleta de dados junto aos centros de pesquisa e submissão à indústria e entidades regulatórias);
- ◆ Logística (envio e armazenamento de medicamentos experimentais, importação e exportação de produtos);
- ◆ Avaliador de dados / estatístico.

3- Indústria (contempla as mesmas funções de CROs e outras adicionais):

- ◆ Farmacovigilância (coleta e/ou recebimento de dados para análise e submissão a entidades regulatórias, avaliação de parâmetros para determinação de perfil de segurança de tratamentos investigacionais);
- ◆ Avaliador de viabilidade de pesquisa em centros e/ou países;
- ◆ Treinamento de equipe médica e centros de pesquisa;
- ◆ Responsável pelo plano de desenvolvimento de uma nova molécula (avaliação de fases da pesquisa, impacto regulatório, viabilidade clínica e comercial);
- ◆ Autor de protocolos de pesquisa, desenho de estudos, brochura do investigador e outros documentos essenciais;
- ◆ Pesquisador de formas farmacêuticas adequadas para tratamentos clínicos experi-

mentais.

4- Entidades Regulatórias:

- ◆ Comitê de Ética em Pesquisa (CEP);
- ◆ Comissão Nacional de Pesquisa em Seres Humanos (Conep);
- ◆ Anvisa;
- ◆ Comissões de avaliação de pesquisa institucionais.

Figura 2 - Atuação do Farmacêutico em Pesquisa Clínica



Fonte: Autor, s.d.

ÉTICA EM PESQUISA

Para que ética em pesquisa clínica fosse devidamente compreendida e praticada nos ensaios clínicos envolvendo seres humanos, infelizmente foram necessários grandes desafios, abusos de poder e truculências com a vida humana, que foram registradas e presenciadas ao longo das décadas que antecederam nossos tempos.

Consideramos como importantes e principais marcos regulatórios para aplicabilidade da ética em pesquisa clínica, os eventos que seguem abaixo:

- ◆ 1947 - Código de Nuremberg: criação do TCLE;
- ◆ 1964 - Declaração de Helsinque: 1º padrão internacional de pesquisa biomédica;
- ◆ 1978 - Belmont Report: guideline que traz adequação de processos éticos para pesquisas em seres humanos e que define três princípios básicos: respeito à pessoa/beneficência/justiça;
- ◆ 1988 – Resolução CNS nº 1: aprovação ética para a realização de ensaios clínicos;
- ◆ 1996 - Resolução CNS nº 196: “Estabelece os requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos” (revogada pela Resolução CNS nº 466/2012);
- ◆ 1996 - GCP/ICH: define padronização do processo de condução de estudos clínicos mediante boas práticas em pesquisa clínica;
- ◆ 2005 - Documento das Américas: Conferência Pan Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica.

As preocupações com aspectos éticos na área da saúde datam de registros de Hipócrates, por volta de 1948, e ainda consta presente na Declaração Universal dos Direitos Humanos atribuindo um novo papel de proteção ao indivíduo. Mesmo assim, inadvertidamente, ensaios clínicos ocorreram após esse período de maneira eticamente inadequada, a que se tem conhecimento, durante a segunda guerra mundial

conforme mencionado por FRANCIS (2001).

O documento “*Trials of War Criminals*” traz o primeiro código de ética em pesquisa conhecido como “Código de Nuremberg”, que estabelece padrões internacionais de pesquisa para definir BPC em pesquisa com seres humanos, estabelecendo fatores de proteção específicos, de forma a preservar a saúde mental e física do participante de pesquisa.

Quando em 1964 a Declaração de Helsinque proporcionou o primeiro padrão internacional de pesquisa biomédica a ser seguido, começamos a formatar na área de pesquisa clínica em seres humanos um cenário adequado e justo ao participante de pesquisa.

- ◆ Em 1978 o Report de Belmont é publicado, trazendo adequações aos processos éticos para pesquisa com seres humanos e definindo os quatro pilares essenciais à ética em pesquisa clínica: **respeito à pessoa, autonomia, beneficência** sem **maleficência** e **justiça**.

Vamos descrevê-los abaixo brevemente para contextualização (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 1979; MIRACLE, 2016; SIMS, 2010):

- ◆ **Autonomia** - preserva o consentimento voluntário, ou seja, com o direito do indivíduo de deliberar sobre suas escolhas pessoais e ter sua capacidade de decisão respeitada;
- ◆ **Beneficência** - prerrogativa de que se deve causar o bem, com o mínimo risco e danos possíveis (sejam físicos, morais, psicológicos e/ou emocionais) ao participante, independente dos demais interesses envolvidos na pesquisa e/ou para a sociedade ou ciência;
- ◆ **Não maleficência** - implica no compromisso do pesquisador em não expor a danos desnecessários os participantes de pesquisa, reduzir os efeitos adversos ou indesejáveis e minimizar o desconforto que possa ser produzido pelas ações do

ensaio/estudo clínico;

- ♦ **Justiça** - o princípio de justiça pressupõe tratamento igual entre as pessoas, independentemente do país onde é conduzida a pesquisa, conceito aplicável aos benefícios futuros, não se restringindo apenas a uma parte da população.

Vale ressaltar que os riscos não devem sobrepor os potenciais benefícios, por isso, quando não houver prova conclusiva dos desfechos clínicos, os pesquisadores envolvidos devem avaliar se continuam, modificam ou interrompem imediatamente a pesquisa clínica em andamento, conforme consta no documento da WORLD MEDICAL ASSOCIATION (2013).

E ainda conforme descrito por DINIZ, D. & CORRÊA, M. (2001) em seu artigo Declaração de Helsinki: relativismo e vulnerabilidade, a definição de vulnerabilidade havia sido por muito tempo considerada para populações específicas como participantes com deficiência mental ou física, crianças e idosos institucionalizados. No entanto, é necessário refletir quem são os participantes de pesquisa em situação de vulnerabilidade dentro de cada cenário da assistência. E ainda dentro da pesquisa clínica, esta classificação deve ser bem avaliada pelo pesquisador.

A Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 1/1988 foi a primeira regulamentação sobre pesquisa clínica no Brasil.

Em 1995, um grupo denominado Grupo Executivo de Trabalho (GET) e coordenado pelo professor Dr. William Saad Hossne, composto por representantes de diversas áreas da sociedade, tais como: médicos, biólogos, juristas, teólogos, empresários e representantes dos usuários ou da comunidade, foram os responsáveis pela elaboração do que compõe a Resolução CNS nº 196/1996.

Com a Resolução CNS nº 196/1996, criou-se a Conep, órgão máximo da área, ligado ao CNS, MS e aos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) vinculados às instituições de pesquisa ou independentes. Tanto a Conep quanto os CEPs são instâncias colegiadas, de natureza deliberativa, multi e transdisciplinar, consultiva e independente, cujos membros trabalham de forma voluntária, sendo vedada a remuneração de suas atividades. Em sua constituição, deve haver pessoas de ambos os sexos e não mais que metade dos membros pertencentes à mesma profissão. Deve ser incluído, obrigatoriamente, um representante dos usuários a cada sete membros em média.

Compete à Conep a avaliação dos aspectos éticos do conteúdo das pesquisas envolvendo seres humanos, sua adequação e atualização das normas atinentes e o registro e acompanhamento do trabalho realizado pelos CEPs.

Nas denominadas áreas temáticas especiais, tais como a genética ou a reprodução humana ou ainda, a realização de pesquisas em populações indígenas, a análise e aprovação final do projeto de pesquisa cabe à Conep. Para as demais áreas de pesquisa, o CEP é soberano para avaliar se o projeto está eticamente adequado, segundo as normas emitidas pela Conep/CNS. Periodicamente, o CEP deverá enviar relatório à Conep, informando a situação dos protocolos de pesquisa por ele analisados.



Fonte: adaptado de ESTRADA NA BOLEIA, 2017.

Toda pesquisa envolvendo seres humanos de forma direta, ou seja, realizando procedimentos e/ou intervenções clínicas, ou de forma indireta, no caso de pesquisas que utilizem registros de prontuário ou base de dados contendo informações de participantes de pesquisa, deverá respeitar as exigências da Resolução CNS nº 466/2012, e de suas resoluções complementares como a Norma Operacional CNS nº 001/2013, que em conjunto estabelecem parâmetros para as pesquisas envolvendo seres humanos.

A Norma Operacional CNS nº 001/2013 trata dos aspectos processuais e administrativos do sistema CEP/Conep, objetivando-se dispor sobre a organização e funcionamento do sistema CEP/Conep, e sobre os procedimentos para submissão, avaliação e acompanhamento de pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil.

Em 2016 foi publicada a Resolução CNS nº 510, que estabelece diretrizes éticas para a condução de pesquisas com aceção pluralista de ciência, caracterizada pela adoção de múltiplas concepções teórico-metodológicas diferentes daquelas da área de saúde, sem intervenção direta no corpo humano, com natureza e grau de risco específico. A resolução se aplica às pesquisas cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com participantes e/ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana. Contudo, em situações não contempladas por essa resolução, prevalecerão os princípios éticos contidos na Resolução CNS nº 466/2012.

A Resolução CNS nº 510/2016 ainda dispõe sobre projetos que não necessitam de apreciação ética, como pesquisas:

- 1) com participantes não identificados (opinião pública);
- 2) que utilizem informações de acesso ou domínio público;
- 3) censitárias;

- 4) que utilizem bancos de dados, sem possibilidade de identificação individual (informações agregadas);
- 5) de caráter de revisão da literatura científica;
- 6) objetivando o aprofundamento teórico de situações que emergem espontânea e contingencialmente na prática profissional; e
- 7) atividade realizada com o intuito exclusivamente de educação, ensino ou treinamento sem finalidade de pesquisa científica.

Ainda por necessidade de especificação para pesquisas envolvendo portadores de doenças raras, em 2017 foi publicada a Resolução CNS nº 563, que em seu artigo 1º regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos participantes de pesquisa diagnosticados com doenças ultrarraras e em seu artigo 2º considera ultrarrara a doença crônica, debilitante ou que ameace a vida, com incidência menor ou igual a 1 (um) caso para cada 50.000 (cinquenta mil) habitantes.

Temos previsto na Resolução CNS nº 466/2012, que fica assegurado ao final do estudo, acesso gratuito e por tempo indeterminado por parte do patrocinador, as melhores intervenções profiláticas, diagnósticas e terapêuticas que se mostraram eficazes para um determinado participante mediante avaliação do pesquisador.

Para corroborar o quanto a prática dos pesquisadores e comitês deve estar baseada nos conceitos da ética, quando pesquisas com seres humanos envolverem população indígena ou demais povos nativos, o CNS publicou para seguimento a Resolução nº 304/2000, que procura afirmar o respeito à vida, aos territórios, às culturas e aos recursos naturais desses povos enquanto sujeitos individuais e coletivos de pesquisa.

Frente à pandemia da covid-19, que se iniciou ao final do ano de 2019, a pesquisa

precisou se adaptar. Assim, o sistema CEP/Conep deliberou sobre o desenvolvimento de pesquisas em ambiente virtual, por meio da carta circular nº 001/2021 - Conep/CNS/MS, a qual se respalda na LGPD, Lei nº 13.709/2018 para as adaptações que se fizeram necessárias durante a urgência que os ensaios clínicos em covid-19 requerem.

Tais medidas visam preservar a proteção, segurança e os direitos dos participantes de pesquisa. Ressalta-se que estas orientações, quando aplicadas aos participantes de pesquisa em situação de vulnerabilidade, devem estar consoante com as Resoluções CNS nº 466/2012 e complementares.

Logo, seguindo as normativas e resoluções do CNS, toda pesquisa envolvendo seres humanos deve ser submetida à apreciação do sistema CEP/Conep, que, ao analisar e decidir, se torna corresponsável por garantir a proteção dos participantes. Assim, para o desenvolvimento da pesquisa clínica, alguns tópicos são fundamentais na avaliação ética de um projeto, dentre eles:

- ◆ Esclarecer o objetivo, métodos e relevância da pesquisa;
- ◆ Esclarecer benefícios previstos e potenciais riscos;
- ◆ Consentimento voluntário e esclarecido do participante;
- ◆ Liberdade ao participante de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização;
- ◆ Garantia da privacidade e sigilo das informações do participante;
- ◆ Garantia de que danos previsíveis serão evitados;
- ◆ Assegurar o direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa;
- ◆ Assegurar acesso ao ressarcimento quando por compensação material, exclusivamente por despesas do participante e seus acompanhantes, quando necessário, tais como transporte e alimentação.

No que se refere à privacidade e confidencialidade, estas devem ser respeitadas com o máximo de proteção das informações, não devendo ser usadas ou reveladas para outros propósitos que não aqueles para os quais foram coletadas. Privacidade é um princípio constitucional. Confidencialidade é um dever ético e legal (UNESCO, 2005). A Resolução CNS nº 466/2012 dispõe que a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros.

O objetivo maior da avaliação ética de projetos de pesquisa é garantir que seja respeitada a dignidade humana. Deve-se incluir nesta análise todas as partes envolvidas ao longo da pesquisa e não apenas o participante da pesquisa, mas também o pesquisador, o staff ou equipe envolvida no desenvolvimento e, por fim, também a sociedade.

Esta avaliação é uma tarefa difícil e permeada por questionamentos reflexivos aos quais os profissionais envolvidos devem estar habituados, principalmente considerando-se o caráter pluralista e transdisciplinar da bioética, conforme a Declaração Universal de Bioética e Direitos Humanos da UNESCO (2005), a qual amplia definitivamente sua agenda para além da temática biomédica-biotecnológica, para os campos social e ambiental (GARRAFA, 2005).

O que nos leva a uma reflexão constante sobre como garantir a responsabilidade, a libertação, a tolerância e a solidariedade, além da prudência, precaução, proteção e prevenção para o exercício de uma prática ética responsável (GARRAFA, 2005).

Vale uma reflexão final junto a você, leitor que nos acompanhou neste capítulo sobre ética em pesquisa clínica:

- ◆ Como conduzir pesquisas considerando e respeitando as diferentes situações aqui expostas, suas respectivas necessidades e problemáticas específicas, referenciais culturais, religiosos, políticos, sociais, de diversidade de gênero e garantir a manutenção da ética ao longo de todo ensaio/estudo clínico?
- ◆ O quanto de fato é assegurado aos participantes elencados em classificação como população vulnerável, mentalmente incapazes, em estudos clínicos no que diz respeito aos princípios éticos?
- ◆ É aceitável, nos ensaios/estudos realizados em países em desenvolvimento, adotar padrões reduzidos de tratamentos ou diferentes critérios para o grupo-controle em relação aos utilizados nos países desenvolvidos?
- ◆ O comportamento ético pode ajudar a nortear uma conduta digna a partir de uma discussão rica e produtiva?

DESMITIFICANDO O TERMO “COBAIA”

“Cobaia” é um termo original do latim e apropriado pela língua indígena sul-americana, usado para designar o roedor nativo desta região da família dos cavídeos, mais conhecido como Porquinho-da-Índia (*Cavia porcellus*). Conforme o dicionário Aurélio, desde o século XIX, esse animal vem sendo usado mundialmente em experimentos laboratoriais. Por extensão (e em sentido figurado), passou a designar qualquer animal ou pessoa que se usa em experimentos científicos como cobaia.

Em pesquisa científica para desenvolvimento de novos medicamentos, usam-se cobaias na experimentação para testar fatores como, por exemplo, eficácia e toxicidade de uma substância. Assim, na fase pré-clínica de uma pesquisa, ou seja, antes dos testes acontecerem em seres humanos, animais são utilizados como cobaias. No Brasil, o uso de animais na pesquisa científica é regulamentada pela Lei Arouca (Lei 11.794/2008) e pela Resolução Normativa nº 17/2014, publicada pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

Os seres humanos participam da fase clínica da pesquisa e são considerados “participantes de pesquisa”, “voluntários de pesquisa” ou “sujeitos de pesquisa” (este último vem caindo em desuso e se mantém “participante” como termo principal). O termo “participante de pesquisa” será referido doravante somente como “participante”.

Neste caso, o participante da pesquisa pode escolher fazer parte de maneira totalmente voluntária e se retirar da pesquisa a qualquer momento, podendo se manifestar de forma autônoma, consciente, livre e esclarecida.

Os direitos de um “participante” de pesquisa estão assegurados em legislação específica, como a Resolução CNS nº 466/2012, que define o participante de pesquisa como *indivíduo que, de forma esclarecida e voluntária, ou sob o esclarecimento e autori-*

zação de seu(s) responsável(eis) legal(is), aceita ser pesquisado.

Assim, o termo “cobaia”, quando aplicado aos seres humanos que participam de pesquisa, é um termo pejorativo e não deve ser usado.

REGULAMENTAÇÃO DAS PESQUISAS

Pesquisas científicas são realizadas em ambiente altamente normatizado. Além da avaliação ética, existe também a avaliação regulatória, que no Brasil é feita pela Anvisa, que analisa e delibera sobre estudos com intervenção com medicamentos e produtos para a saúde com finalidade de obter registro no país. Ainda temos a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), que avalia e delibera sobre estudos envolvendo microrganismos geneticamente modificados.

A Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) Anvisa nº 09/2015 substituiu a RDC Anvisa nº 39/2008, estabelecendo os procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos, incluindo a submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) a ser examinado pela Anvisa. Essa medida aperfeiçoou os elementos sanitários existentes, de modo a possibilitar o acesso dos participantes a terapias potencialmente inovadoras e eficazes, com as garantias éticas de segurança e bem-estar dos mesmos. Além disso, a RDC Anvisa nº 09/2015 permite que as pesquisas clínicas com medicamentos fases I, II e III sejam submetidas à análise da Anvisa de forma concomitante à análise ética feita pelo CEP/Conep e também possibilita a análise simultânea de CEP juntamente ao centro coordenador. Essa atualização da norma regulamentadora da pesquisa clínica permite desburocratizar e agilizar a análise dos projetos de pesquisa perante a Anvisa.

Vale ressaltar que todo o sistema regulatório durante os anos de pandemia do covid-19 trouxe um desafio enorme no que se refere ao prazo de avaliação das documentações relacionadas à pesquisa clínica, por exigir uma celeridade maior para uma análise de mesma necessidade de qualidade técnica.

Ainda conforme estabelecido na RDC Anvisa nº 09/2015, esta resolução é aplicável a todas as pesquisas clínicas com medicamentos que terão todo ou parte de

seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro. Segundo esta norma, além do apoio financeiro, o patrocinador será responsável pelas informações necessárias para a correta execução do DDCM, pela seleção de investigadores e centros qualificados, garantindo, assim, que os ensaios clínicos sejam conduzidos segundo os protocolos clínicos e BPC. No caso da pesquisa clínica desenvolvida por investigador-patrocinador, a Instituição com a qual ele tenha vínculo será o patrocinador primário.

Na Anvisa, a avaliação de protocolos de pesquisa clínica fica subordinada à Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos (GEPEC), que está subordinada à Gerência de Pesquisa, Ensaios Clínicos, Medicamentos Biológicos e Novos (GPBEN). Nos casos em que os protocolos de pesquisa tratam de processos envolvendo terapia celular, fica esta avaliação subordinada à Gerência de Geral de Sangue, outros Tecidos, Células e Órgãos, da Anvisa.

No que se refere ao desenvolvimento de novos produtos, é importante destacar a Lei nº 9.279/1996, que regula os direitos e obrigações relativas à propriedade industrial, que ficou mais conhecida em nosso meio como “Lei de Patentes”. Mencionem-se ainda a Lei Federal nº 10.973/2004 e o Decreto nº 5.563/2005, que estabelecem medidas de incentivo à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo, com vista à capacitação e ao alcance da autonomia tecnológica e ao desenvolvimento industrial do país.

No caso das pesquisas relacionadas com a utilização de organismos geneticamente modificados, como é o caso de algumas vacinas, destaca-se também a Lei nº 8.974/1995 (revogada), que autorizou a criação da CTNBio, e o Decreto nº 1.752, do mesmo ano, que a regulamentou. Atualmente, o setor é regulamentado pela Lei nº 11.105/2005, que cria o Conselho Nacional de Biossegurança (CNBS)

e reestrutura a CTNBio.

Além das normas que regulamentam as pesquisas clínicas ao nível nacional, todos os projetos de pesquisa clínica devem obedecer às BPC. Estas se referem a um documento (*Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice*) elaborado em 1996 pelo *International Conference on Harmonization (ICH)*, o único órgão que reúne autoridades regulatórias e indústria farmacêutica da Europa, Japão e os Estados Unidos para discutir aspectos técnicos e científicos da regulação de medicamentos.

Este documento trata das diretrizes para realização de pesquisas clínicas com propósito de registro de produtos farmacêuticos para uso humano. Vale destacar o tópico E6 (R2), que é um Guia de Orientação de BPC, e o tópico E2A, que traz definições e padrões para relatórios expedidos para o gerenciamento dos dados de segurança clínica. Segundo as BPC, independentemente dos resultados obtidos, sejam estes positivos ou negativos, compete aos pesquisadores/patrocinadores responsáveis pela realização das pesquisas relatá-los à comunidade científica.

A nível internacional, também se destaca o Documento das Américas. Tal documento foi aprovado na IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulação Farmacêutica, realizada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) em março de 2005, na República Dominicana. O objetivo do Documento das Américas é propor diretrizes para as BPC, considerando o sistema regulatório latino-americano, que pode servir como fundamento para as agências regulatórias dessa região, assim como para investigadores, comitês de ética, universidades e empresas no continente americano. Vale ressaltar que, apesar da semelhança entre o E6 (R2) e o Documento das Américas, existem especificidades melhor descritas neste último (PIRES, s.d.).

FASES DA PESQUISA

Fase Pré-Clínica

O desenvolvimento de um novo fármaco pode demorar de 8 a 15 anos e o investimento pode ultrapassar a quantia de US\$1 bilhão. O processo começa com a descoberta de uma nova molécula e seu registro nos órgãos competentes, momento em que se inicia o período de patente. Estima-se que, para cada 10 mil novas moléculas, somente uma chegue ao mercado como medicamento (BRASIL, 2009a).

A fase da descoberta de uma molécula é denominada **fase pré-clínica** e, nessa etapa, a nova molécula é testada em animais ou em *in vitro* (figura 4).

Fase Clínica

Após a identificação de uma molécula com potencial terapêutico durante os ensaios *pré-clínicos*, iniciam-se os estudos em seres humanos, que configuram a **fase clínica** da pesquisa.

A Pesquisa Clínica pode ser dividida em **quatro etapas**, denominadas: Fase I, Fase II, Fase III e Fase IV (figura 4):

- ♦ **Estudo Fase 1:** a primeira fase da pesquisa tem a finalidade de obter informações preliminares sobre a atividade farmacológica e, sobretudo, segurança. Cerca de 90% das substâncias estudadas nesta fase são descartadas porque não demonstram suficiente atividade farmacológica/terapêutica e/ou são demasiadamente tóxicas em seres humanos. Caso os estudos demonstrem atividade farmacológica específica e perfil de toxicidade aceitável, a pesquisa poderá passar para a fase clínica seguinte. Em geral, essa fase envolve uma pequena população de voluntários saudáveis

(CNS, 1997).

- ◆ **Estudo Fase 2:** após completar com sucesso a primeira fase do estudo, a molécula é testada quanto a sua segurança e eficácia em uma população pequena de voluntários afetados pela doença ou condição para a qual a mesma foi projetada. Aqui se procura estabelecer a relação dose-resposta visando obter substanciais evidências para a elaboração de protocolos para os estudos fase III (CNS, 1997).
- ◆ **Estudo Fase 3:** essencial para pré-aprovação do novo medicamento, esta fase é conduzida em um número maior e variado de voluntários, todos portadores da doença ou condição para a qual o potencial medicamento foi desenvolvido, visando determinar dados de segurança e eficácia a curto e longo prazo. Além disso, são avaliadas suas reações adversas e sua interação com uma variedade de fatores como sexo, idade, raça, uso concomitante de álcool e outros medicamentos.
- ◆ **Estudo Fase 4:** são pesquisas realizadas após o produto ter sido aprovado e registrado, estando já no mercado. Geralmente são estudos de farmacovigilância pós-comercialização, para observar a eficácia do produto na rotina clínica, seu valor terapêutico, aparecimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de aparecimento das reações já conhecidas, bem como definir novas estratégias de tratamento. Vale lembrar que tais pesquisas demandam o mesmo rigor ético e científico adotado nas fases anteriores. Na fase 4 se incluem também os estudos de farmacoeconomia, farmacoeconomia e bioequivalência (vide abaixo). Depois que um medicamento é comercializado, as novas pesquisas desenvolvidas para explorar novas indicações, novos métodos de administração ou novas associações serão consideradas como estudos de novo medicamento. (MERCOSUL, 1996).

Estudos de Bioequivalência

Após o período de patente é possível desenvolver e testar uma cópia do produto inovador e, posteriormente, caso os resultados sejam satisfatórios, registrá-lo como

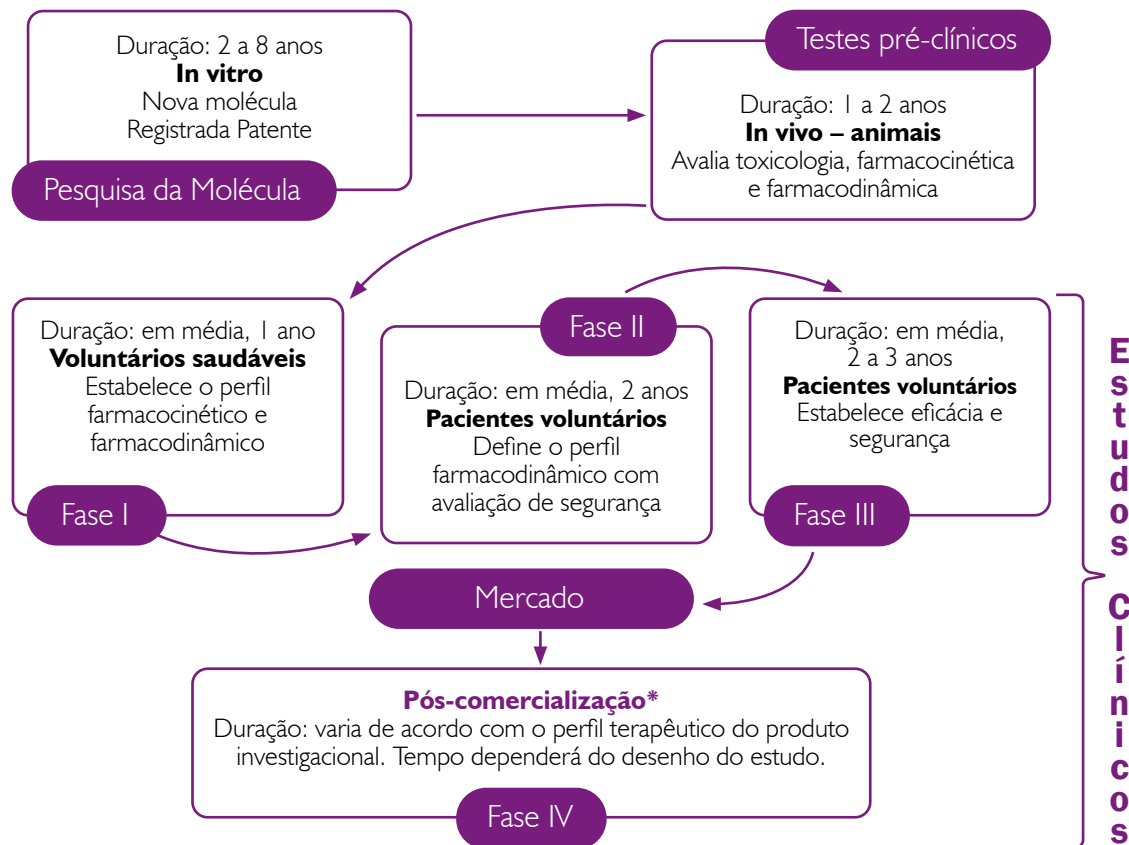
medicamento genérico.

Para que os medicamentos genéricos mantenham os critérios de segurança e eficácia como as formulações de referência, são desenvolvidos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

Segundo a RDC Anvisa nº 41/2000, estes estudos são conduzidos em três etapas – clínica, analítica e estatística. A etapa clínica compreende o recrutamento e a seleção de voluntários, a administração dos medicamentos e a coleta de amostras para análises referentes ao estudo e de monitoramento clínico dos voluntários durante as etapas pré e pós-estudo. A condução da etapa clínica dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência ocorre somente em centros clínicos devidamente certificados pela Anvisa (laboratórios cadastrados na REBLAS – Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde). Já a etapa analítica compreende a análise das amostras coletadas na etapa clínica com a quantificação do fármaco inalterado e/ou seu metabólito ativo estudado, utilizando para isso métodos bioanalíticos validados, desenvolvidos no laboratório ou obtidos de compêndios e literatura adequada, conforme a legislação e normatização vigente. Por último, a etapa estatística compreende a análise dos dados obtidos na etapa analítica com o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos através de intervalos de confiança e testes de hipóteses, utilizando-se para isso ferramentas como planilhas e softwares devidamente validados. Todas as atividades realizadas nas três etapas devem apresentar ferramentas de comprovação da rastreabilidade, para permitir a recuperação segura e confiável dos dados do estudo.

Desde 2009, com a Instrução Normativa N° 4, a Anvisa poderá também, durante o transcurso de uma pesquisa clínica, solicitar mais informações aos responsáveis pela sua execução e/ou monitoramento, bem como realizar inspeções nos centros peticionados, verificando o grau de aderência à legislação brasileira vigente e às BPC

Figura 4: Representação das fases de pesquisa.



* Na fase IV se incluem estudos para estabelecer o valor terapêutico, bem como os estudos de farmacoepidemiologia, farmacovigilância e bioequivalência.

Fonte: Autor, 2015.

CONDUÇÃO DOS ESTUDOS CLÍNICOS

Os estudos clínicos (também referido como pesquisas clínicas) devem sempre ser conduzidos de acordo com os princípios éticos do ICH (*International Conference of Harmonization*), condizentes com os princípios das BPC [capítulo E6 (R2)] e as exigências regulatórias aplicáveis no local de condução.

Concepção do desenho do estudo

Um estudo clínico nasce com a geração de uma hipótese, em que o planejamento e condução dos resultados a serem investigados devem estar bem definidos. O estudo somente deverá ser iniciado quando seus benefícios justificarem os riscos e inconveniências.

Para tanto, o desenho do estudo clínico é muito importante para que a resposta à hipótese elaborada seja respondida. Assim, em resumo, alguns desenhos de estudo podem ser considerados, conforme abaixo:

◆ **Originalidade do estudo**

- o Primários: investigações originais, que constituem a maioria das publicações das revistas médicas.
- o Secundários: estudos que procuram estabelecer conclusões a partir de estudos primários. Incluem as revisões não sistemáticas da literatura, as revisões sistemáticas com e sem metanálise, e os artigos de revisão. Constituem também a maioria das publicações em livros médicos.

◆ **Interferência no estudo**

- o Observacional: quando não há intervenção extra ou planejada na conduta de tratamento ou acompanhamento de um sujeito de estudo. Os dados são coletados de maneira observacional na prática clínica do participante.

- o Intervencional: previsão de um tratamento e/ou exame de acordo com um protocolo de atividades específicas para a estudo.

- ◆ **Tipo de unidade do estudo**

- o Estudo clínico (ensaio clínico, trial): estudos que envolvem participantes (humanos), onde os investigadores designam pessoas elegíveis para grupos de intervenção.
- o Estudo experimental: estudos que envolvem modelos experimentais como animais experimentais, cadáver e cultura de células e tecidos.

- ◆ **Período de seguimento do estudo**

- o Longitudinal (estudo com seguimento, sequencial, follow up): estudos onde existe uma sequência temporal conhecida entre uma exposição, ausência da mesma ou intervenção terapêutica, e o aparecimento da doença ou fato evolutivo. Destinam-se a estudar um processo ao longo do tempo para investigar mudanças.
- o Transversal (seccional, cross sectional): estudos em que a exposição ao fator ou causa está presente ao efeito no mesmo momento, ou intervalo de tempo analisado. Aplicam-se às investigações dos efeitos por causas que são permanentes, ou por fatores dependentes de características permanentes dos indivíduos, como efeito do sexo ou cor da pele sobre determinada doença.

- ◆ **Direcionalidade temporal do estudo**

- o Prospectivo (estudo contemporâneo, prospectivo concorrente, concorrente): análise de acontecimentos do momento presente de início do estudo até uma data definida ou coleta de todos os dados previstos em protocolo.
- o Retrospectivo (estudo histórico, prospectivo não concorrente, não concorrente, invertido): avaliação de dados registrados anteriormente à condução do estudo, normalmente presentes em prontuários médicos.

- ◆ **Perfil de avaliação epidemiológico do estudo**
 - Descritivo: estudos que descrevem a caracterização de aspectos semiológicos, etiológicos, fisiopatológicos e epidemiológicos de uma doença.
 - Analítico: estudo utilizados para verificar uma hipótese. Geralmente, constituem-se na base dos estudos primários.

- ◆ **Controle comparativo no estudo**
 - Não controlado (estudo de casos, estudo “antes e depois”, estudo da relação estímulo/efeito, relato de caso): estudos onde se registra os dados relativos à observação clínica, assim como laboratorial, de grupos de indivíduos portadores de uma doença, sem utilizar um grupo controle ou placebo. Incluem-se nesta categoria os relatos de caso.
 - Controlado: estudos que envolvem o estudo de “grupo de casos” e um “grupo controle”, quando os conhecimentos sobre uma doença estão mais avançados. O grupo controle deve ter seus integrantes o mais semelhantes possível daqueles do grupo de casos (experimental).
 - Comparativo: estudos onde se comparam grupos diferentes, não sendo um controle do outro.
 - Autocontrolado (auto-pareado, self parking): estudo do tipo especial de controle para seguimento de uma condição patológica ou de uma intervenção. Por excluir os fatores das variáveis interpessoais, somente poderia ser aplicado em alguns tipos de estudos.

- ◆ **Tipos de frequência do estudo**
 - Estudos de prevalência (detecção de casos, screening): visam conhecer a probabilidade de indivíduos assintomáticos desenvolverem ou não a doença ou situação clínica que o objeto de estudo. Esse tipo de modelo de estudo pode ser utilizado em saúde pública e na clínica médica.

o Estudos de incidência: é o estudo de casos novos ou de desfechos novos dos casos existentes de uma doença específica, que ocorrem numa população que não os apresentava. Detectam-se os novos casos ou desfechos, ao longo do tempo, mediante a realização de exames periódicos.

o Estudos de acurácia (teste de acurácia): tipo de estudo utilizado para que determinado novo teste diagnóstico, que está sob estudo, garanta que seu resultado positivo indique, realmente, a presença de uma doença, e que seja negativo na real ausência da mesma. O controle, ou padrão de referência dos resultados do novo estudo é representado por um teste ideal conhecido como “padrão-ouro” (gold standard). Dessa forma, em um grupo com pessoas apresentando a mesma doença, e em outro grupo comparável de pessoas que não a apresentam, realiza-se a confirmação da doença ou sua ausência pelo teste padrão-ouro, respectivamente. A seguir, ambos os grupos são submetidos ao teste diagnóstico em estudo e os resultados positivos e negativos desse teste são comparados com aqueles obtidos no teste padrão-ouro. A análise estatística valida ou não o novo teste diagnóstico. A validação consistirá se o novo teste tiver alta sensibilidade para diagnosticar a doença em questão, ou seja, se for positivo como se esperava para a maioria dos doentes e se tiver alta especificidade, ou seja, se for negativo para a maioria das pessoas em que se esperava ser negativo, segundo o teste de padrão-ouro.

◆ **Aleatorização amostral no estudo (casualização, randomização)**

o Não aleatorizado: tipo de estudo menos indicado na avaliação de novos fármacos, pois pressupõe distorções nos resultados em consequência da casuística ou amostragem poder estar viciada por possíveis tendenciosidades.

o Aleatorizado: após o estabelecimento dos fatores de inclusão o objetivo da aleatorização consiste em evitar vieses, propiciando a comparabilidade entre os grupos amostrais para poderem ser submetidos à análise estatística. Não raro,

os trabalhos científicos não citam todos os pontos relevantes do plano de investigação. Um exemplo frequente encontra-se nos ensaios clínicos aleatorizados, onde se omite o método de aleatorização. Geralmente, essa falta representa mais uma falha de comunicação do que a constatação de uma estratégia inconsistente de investigação. Por isso, sempre é necessário pormenorizar a metodologia da aleatorização.

- ◆ **Relação temporal entre exposição-efeito / doença do estudo**

- o Estudos tipo coorte (estudo de seguimento, cohort study): o pesquisador, após distribuir os indivíduos como expostos e não expostos a um fator em estudo, segue-os durante um determinado período de tempo para verificar a incidência de uma doença ou situação clínica entre os expostos e não expostos. Portanto, o parâmetro a ser estudado é a presença ou não da doença. Compara-se a proporção dos que ficaram doentes dentre os expostos e a proporção dos que ficaram doentes entre os não expostos. Em epidemiologia, coorte significa um grupo de indivíduos que tem uma característica comum que é a presença de uma exposição a um fator em estudo ou então a ausência desse fator”. A acepção etimológica de coorte é representada por cada uma das dez unidades de uma legião do exército romano.

- o Estudos tipo caso-controle (estudo caso-referência, case-control study): nesse modelo, após o pesquisador distribuir as pessoas como doentes ou portadoras de uma situação clínica e não doentes ou não portadoras da situação clínica, verifica, retrospectivamente, se houve exposição prévia a um fator entre os doentes e os não doentes. As pessoas doentes ou portadoras são denominadas “casos”, e as não doentes ou não portadoras de “controle”.

- ◆ **Intervenção terapêutica em seres humanos no estudo**

- o Ensaio clínico controlado aleatorizado (paralelo) (randomized clinical trial,

parallel group trial): ensaio clínico consiste em qualquer forma de experimento planejado que envolve pessoas doentes e é formulado para determinar o tratamento mais apropriado nos futuros participantes de pesquisa com a mesma doença. Objetiva testar a eficiência de um tratamento por fármacos, por tratamento cirúrgico ou por outro tipo de intervenção. Esse ensaio, que compara simultaneamente dois grupos de indivíduos, um dos quais recebe a intervenção de interesse e o outro é um grupo controle, é denominado de ensaio paralelo (geralmente é omitido o termo paralelo).

o Ensaio clínico controlado fatorial (factorial clinical trial): trata-se de uma variante do ensaio clínico controlado aleatorizado, porém com um delineamento fatorial. Ao invés de se considerar apenas um fator, por exemplo, de uma droga ou intervenção “A”, pode-se testar os efeitos da droga ou intervenção “A”, droga ou intervenção “B”, drogas ou intervenções “A + B”, além do placebo ou procedimento controle, formando-se assim, por exemplo, quatro grupos.

♦ **Mascaramento no estudo (estudo com ocultação, *blinding*)**

o Aberto (open, open label, open clinical trial): todos os envolvidos, incluindo o patrocinador, os participantes do estudo e o investigador sabem o tratamento que está sendo administrado ao participante de pesquisa.

o Simples-cego (blind, single-masked): apenas o participante do estudo não sabe que tratamento ele está recebendo.

o Duplo-cego (double-blind): o participante do estudo e o investigador não sabem qual tratamento foi designado a cada participante de pesquisa.

o Triplo-cego (triple-blind, triple-masked): além da equipe de investigação e dos participantes de pesquisa, o profissional de Bioestatística que faz as análises também não sabe qual é o grupo controle e o(s) grupo(s) experimental(is).

o Quadruplo-cego (quadruple-blind, quadruple-masked): além da equipe de investigação, dos participantes de pesquisa e do bioestatístico que faz as

análises, o investigador que está escrevendo a discussão sobre os resultados, inicialmente de forma genérica quanto à identidade dos grupos, também não sabe qual é o grupo controle e o(s) grupo(s) experimental(is). Somente depois de escrito o artigo, as identidades dos grupos serão reveladas e o artigo será editado para sua versão final.

◆ **Procedência da equipe de investigação do estudo**

- o Centro único: os integrantes do estudo pertencem a apenas uma instituição de estudo, universitária ou não.
- o Estudo multicêntrico: trata-se de estudo cooperativo entre diversas instituições. Permite a obtenção de casuísticas maiores (megatrials). Exigem uma elaboração mais complexa quanto a protocolos, assim como treinamento e integração das equipes.

Após a definição das características do estudo, faz-se necessário o desenvolvimento do protocolo de pesquisa, que será utilizado para avaliação ética e regulatória. Este protocolo deve ser submetido e aprovado por um CEP antes de iniciar qualquer atividade, mesmo que apenas uma coleta de dados retrospectiva. Tal submissão, atualmente, é realizada pela Plataforma BRASIL, sistema oficial do sistema CEP/Conep.

Equipe responsável pelo estudo

Para a condução de um estudo clínico, é importante a identificação e nomeação da equipe responsável pelo estudo. As responsabilidades de cada integrante da equipe devem ser bem definidas quanto às funções para a execução de cada etapa da pesquisa esclarecidas, seja no centro de estudo ou em qualquer outro ambiente onde o estudo seja conduzido.

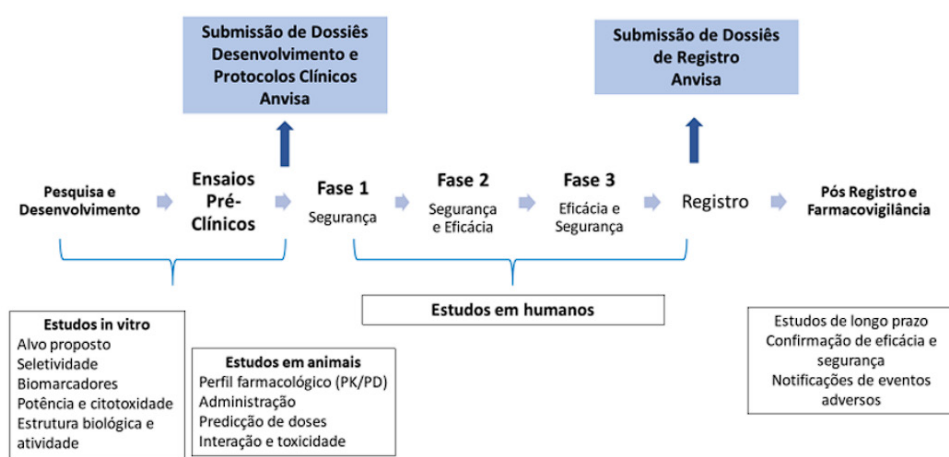
Submissão do projeto

Em paralelo, dependendo da fase de estudo e da necessidade de importação de materiais para sua condução, deve-se submeter o projeto e informações associadas para apreciação das autoridades regulatórias competentes do país. Atualmente esta submissão se dá por meio de um documento conhecido como Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento, ou DDCM. Nele, informações adicionais sobre a molécula, desenvolvimento clínico, estudos anteriores, materiais utilizados, fabricação do produto investigacional, entre outros, deverão estar contidos para avaliação. O protocolo de pesquisa é um documento que deverá contemplar:

- ◆ Projeto de pesquisa detalhado (contemplando objetivos, material e métodos, casuística, resultados esperados e bibliografia; cronograma; orçamento e local de realização das diferentes etapas da pesquisa);
- ◆ Informações relativas ao participante da pesquisa (critérios de inclusão e exclusão e forma de recrutamento);
- ◆ Qualificação dos pesquisadores (anexar currículo ou indicar link para a plataforma que o armazena);
- ◆ Termo de compromisso para cumprir com os termos da resolução 466/12 assinado pelo pesquisador responsável e pela instituição.

Somente diante do parecer favorável no âmbito ético (CEP/Conep) e regulatório (Anvisa) é possível iniciar as atividades de um estudo clínico (figura 05).

Figura 5: Processo regulatório para início de um estudo clínico.



Fonte: SILVA JUNIOR et al, 2021.

Aconselha-se também que todo contrato com terceiros ou profissionais/empresas associadas na condução do estudo clínico estejam devidamente assinados antes do início do estudo.

Com o parecer favorável do CEP, segue-se para a aprovação da Conep. Após aprovação da Conep, segue a fase de recrutamento de voluntários, na qual os interessados em participar da pesquisa são submetidos a exames médicos e laboratoriais para avaliar a sua condição de saúde. Os voluntários que apresentarem o perfil adequado serão escolhidos para participar do estudo clínico. O pesquisador deve conduzir o estudo em conformidade com o protocolo aprovado, sendo que, na necessidade de

qualquer alteração, esta deve ser submetida à análise dos órgãos competentes (CEP/Conep e Anvisa) antes de ser implementada.

Recrutamento e relacionamento com os sujeitos de pesquisa

Uma das primeiras atividades associadas na condução de um estudo clínico é o recrutamento de sujeitos de pesquisa interessados em participar. Para tanto, antes da inclusão no estudo, os voluntários devem assinar o TCLE após a devida explicação e esclarecimento por parte da equipe do centro de pesquisa. Este documento tem o objetivo de esclarecer e proteger o participante de pesquisa, devendo estar em linguagem clara e de fácil entendimento.

O TCLE deve abordar os seguintes aspectos: justificativa, objetivos, procedimentos, desconfortos e riscos possíveis e benefícios esperados, métodos alternativos existentes, forma de acompanhamento e assistência, garantia de esclarecimentos, liberdade do participante de se recusar a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase do estudo, garantia do sigilo sobre os dados confidenciais, formas de ressarcimento das despesas, de assistência imediata e assistência integral diante de eventuais danos.

A equipe do centro deve seguir fielmente as instruções e procedimentos definidos no protocolo a fim de evitar desvios que possam comprometer a análise dos dados do estudo. É de extrema importância que o contato com os participantes de pesquisa seja feito de maneira frequente para que os dados não sejam perdidos. Para tanto, a equipe envolvida no estudo deve estar sempre treinada em tais procedimentos e entender o impacto de violações na condução do protocolo.

Em casos de perda de contato com participantes, o centro deve realizar um esforço para investigar e obter dados de sua situação ao final do estudo, sendo importante

para análises de desfecho de todos que estiveram envolvidos no protocolo.

O estudo deve ser feito sempre de maneira prioritária. Assim, durante e após a participação de um participante de pesquisa em um estudo, o pesquisador deve garantir o tratamento médico adequado ao participante em qualquer evento adverso observado que possa ser relacionado à sua participação no estudo. Todos os Eventos Adversos Sérios (EAS) devem ser imediatamente relatados ao patrocinador. Essas comunicações imediatas devem ser seguidas por relatórios escritos detalhados e o pesquisador deve atender às exigências legais aplicáveis quanto aos relatos de EAS às autoridades regulatórias (CEP/Conep e Anvisa). O CEP responsável pela aprovação do projeto de pesquisa deverá ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. Os relatos de EAS devem ser encaminhados também para a Anvisa, via sistema eletrônico Vigimed.

Coleta e gestão de dados

As informações obtidas sobre cada participante do estudo são registradas em um instrumento de coleta de dados, que inclui informações extraídas de documentos fonte (por ex.: prontuário médico, ficha de enfermagem, laudos de exames, diário do participante, entre outros) e dados gerados pelo próprio estudo (entrevistas, questionários e exames diversos). As informações sobre os participantes de pesquisa são relatadas ao patrocinador por meio de uma ficha clínica (do Inglês, CRF – *Case Report Form*), que deve ser gerado desde os primeiros exames médicos e laboratoriais ainda no período de seleção, sendo alimentado durante todo o decorrer do estudo. Esta atividade é de extrema importância na condução do estudo, pois é através do CRF que os dados são analisados para avaliação dos objetivos do estudo e conclusão de resultados.

A monitoria dos dados registrados do estudo é uma etapa essencial que garante

a qualidade na condução do estudo. Dúvidas e correções necessárias para esclarecimento de dados podem ocorrer por meio do trabalho de monitoria, sendo importante que o centro de estudo esteja sempre disponível para receber profissionais responsáveis por esta etapa ou possuir tal função de maneira padronizada. Ressalta-se que o trabalho dos monitores também é uma maneira de preparação do centro de estudo a receber auditorias e/ou inspeções por órgãos regulatórios que avaliam os dados do estudo, mesmo após o término do estudo.

Outro ponto importante para assegurar a qualidade de um estudo clínico é garantir que todo material relacionado à condução do estudo esteja disponível para uso no momento requerido por protocolo. Tais materiais podem envolver desde 'kits' de laboratório para coleta de exames, questionários para avaliação de participantes de pesquisa, equipamentos para avaliação clínica até o próprio medicamento de estudo (que deve estar sempre dentro do prazo de validade determinado pelo patrocinador). O planejamento desta atividade deve ser feito com antecedência para haver tempo hábil de fabricação e importação do material, se aplicável.

Análise de dados e publicação de resultados

De posse dos dados adquiridos durante o estudo, a análise destes dados pode ser realizada periodicamente, (especialmente para verificação da segurança do produto e/ou tratamento em investigação) ou somente ao final do estudo. Quando o estudo clínico é finalizado, realiza-se a análise estatística final. As conclusões retiradas da análise dos dados obtidos são finalizadas e agregadas, para serem apresentadas como argumento à autoridade(s) de regulação sanitária para seguimento de novas fases do desenvolvimento clínico do produto, para o registro e comércio comercialização do produto, ou ainda para a divulgação científica.

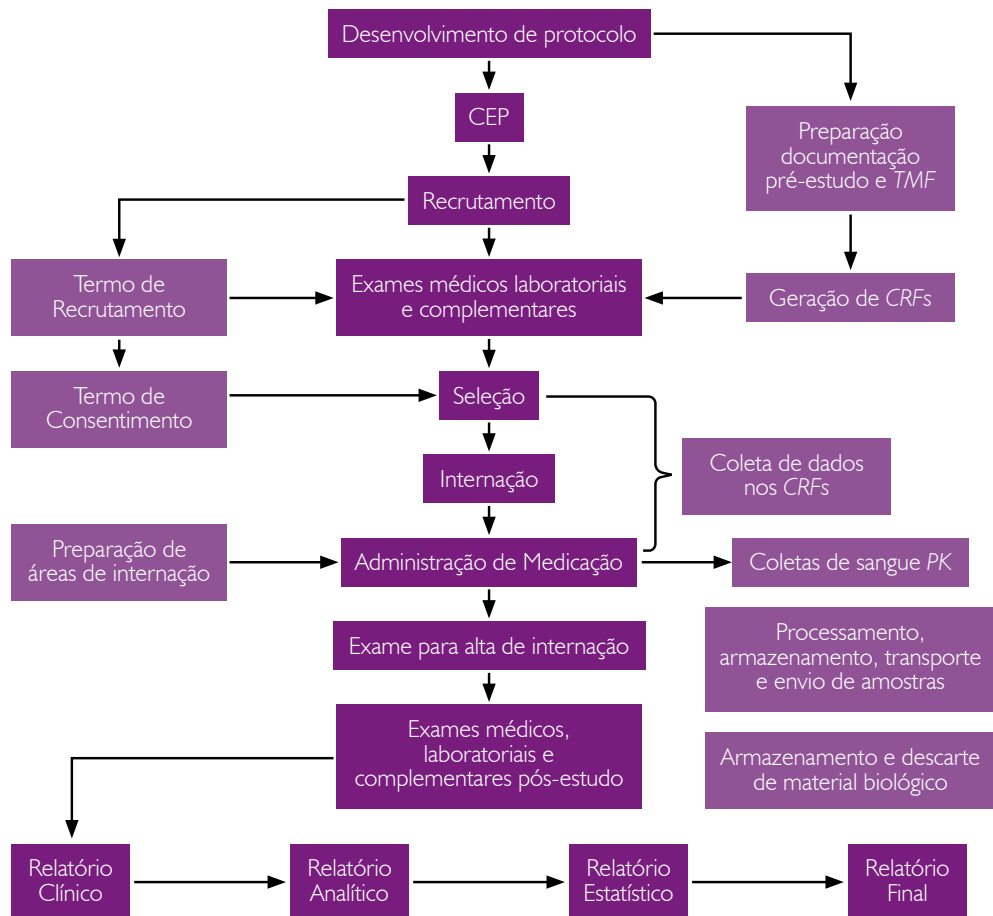
Do ponto de vista ético, é desejável que todo estudo vise à publicação dos seus

resultados, sejam eles favoráveis ou não. Para estudos de Fase III, a Anvisa exige a apresentação de comprovante de que o estudo clínico está registrado na base de dados de registro de pesquisas clínicas *International Clinical Trials Registration Platform* (ClinicalTrials.gov)/*World Health Organization* (ICTRP/WHO)/Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) ou outras reconhecidas pelo *International Committee of Medical Journals Editors* (ICMJE).

No Brasil, esse registro pode ser feito no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC), uma plataforma virtual de acesso livre para registro de estudos experimentais e não-experimentais realizados em seres humanos, que compõem a rede da Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos da OMS. Os registros no ReBEC integrarão automaticamente a rede da OMS de registros de pesquisas, atendendo às exigências de revistas científicas e órgãos reguladores.

Em suma, a execução de um projeto de estudo clínico envolve várias etapas, que vão desde o delineamento do projeto (levantamento bibliográfico, definição dos objetivos, metodologia e infraestrutura), passando pela análise do CEP, recrutamento dos participantes de estudo, realização de exames laboratoriais, elaboração de relatórios, análise dos resultados e, finalmente, divulgação do trabalho, conforme ilustrado na figura 6.

Figura 6 – Procedimentos da pesquisa clínica



TMF = Trial Master File; CRF = Case Report Form; PK= pharmacokinetics

Fonte: Autor, 2015.

LEGISLAÇÃO

Presidência da República

Lei nº 9.279/1996 - Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial.

Lei nº 10.973/2004 - Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências.

Lei nº 11.105/2005 - Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança – PNB, revoga a Lei nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória nº 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei nº 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências.

Ministério da Saúde

Portaria MS nº 2.201/2011 - Estabelece as Diretrizes Nacionais para Biorrepositório e Biobanco de Material Biológico Humano com Finalidade de Pesquisa.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RDC nº 302/2005 - Dispõe sobre o Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos.

RDC nº 09/2015 - Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

RDC nº 10/2015 - Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil.

RDC nº 102/2016 - Dispõe sobre os procedimentos para a transferência de titularidade de registro de produtos sujeitos à vigilância sanitária, transferência global de responsabilidade sobre ensaio clínico e atualização de dados cadastrais relativos ao funcionamento e certificação de empresas, em decorrência de operações societárias ou operações comerciais.

RDC nº 205/2017 - Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras.

RDC nº 222/2018 - Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências.

RDC nº 293/2019 - Altera a RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017.

RDC nº 406/2020 - Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências

RDC nº 407/2020 - Revoga normas da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

RDC nº 449/2020 - Altera a RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, que aprova o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

RDC nº 508/2021 - Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e Pesquisa clínica, e dá outras providências.

Instrução Normativa nº 20/2017 - Dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos.

Instrução Normativa nº 21/2017 - Dispõe sobre os procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para Ensaios Clínicos com Dispositivos Médicos em Investigação.

Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) - referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em Patrocinadores e Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPC) Guia nº 36/2020 – versão I – Anvisa.

Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) - referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em Centros de Ensaio Clínico Guia nº 35/2020 – versão I – Anvisa.

Manual para submissão de modificações, emendas, suspensões e cancelamentos. Gerência Geral de Medicamentos – GGMed. Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos – COPEC. 5ª. Edição. Brasília, 26/04/2021.

Normas para Realização de Testes de Bioequivalência

A partir da regulamentação do medicamento genérico no país (Lei nº 9.787/1999), foram criadas várias normas para regulamentar a realização dos testes de bioequivalência, a saber:

RDC nº 41/2000 - Dispõe sobre a necessidade de serem estabelecidos critérios mínimos para aceitação de unidades que realizam ensaios de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e bioequivalência em medicamentos.

RDC nº 34/2008 - Institui o Sistema de Informações de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência – SINEB e o Cadastro Nacional de Voluntários em Estudos de Bioequivalência – CNVB.

RDC nº 37/2011 - Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências.

RDC nº 166/2017 - Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências.

RE nº 894/2003 - Determina a publicação do Guia para protocolo e relatório técnico de estudo de bioequivalência.

RE nº 895/2003 - Determina a publicação do Guia para elaboração de relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

RE nº 898/2003 - Determina a publicação do Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

RE nº 1.170/2006 - Determina a publicação do Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos.

Conselho Nacional de Saúde

Resolução CNS nº 240/1997 - Define representação de usuários nos CEPs e orienta a escolha.

Resolução CNS nº 251/1997 - Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.

Resolução CNS nº 292/1999 - Complementa a Resolução CNS nº 196/96 referente a pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior.

Resolução CNS nº 301/2000 - Assegura ao participante de pesquisa o melhor tratamento diagnóstico ou terapêutico comprovado; manifestação contrária ao uso de placebo diante da existência de métodos diagnósticos terapêuticos comprovados (Resolução não homologada).

Resolução CNS nº 304/2000 - Contempla norma complementar para a área de Pesquisas em Povos Indígenas (Resolução não homologada).

Resolução CNS nº 340/2004 - Aprova diretrizes para análise ética e tramitação de projetos de pesquisa da área temática especial de genética humana.

Resolução CNS nº 346/2005 - Definição do termo e tramitação de projetos multicêntricos.

Resolução CNS nº 370/2007 - Determina que o registro e credenciamento ou renovação de registro do CEP será efetuado mediante a solicitação de registro do CEP pela direção da instituição, mediante apresentação de ato de criação, regimento interno e preenchimento de formulário, com compromisso de assegurar as condições mínimas de funcionamento do CEP.

Resolução CNS nº 441/2011 - Aprova as seguintes diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores.

Resolução CNS nº 466/2012 - Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Esta resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, referenciais da bioética, tais como, autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, dentre outros, e visa a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos voluntários da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado.

Resolução CNS nº 506/2016 – Trata sobre o processo de acreditação de comitês de ética em Pesquisa (CEP) que compõem o Sistema CEP/Conep

Resolução CNS nº 510/2016 - Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana, na forma definida nesta Resolução.

Resolução CNS nº 563/2017 - Regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos participantes de pesquisa diagnosticados com doenças ultra raras

Resolução CNS nº 580/2018 - Regulamenta o disposto no item XIII.4 da Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012, que estabelece que as especificidades éticas das pesquisas de interesse estratégico para o SUS serão contempladas em Resolução específica, e dá outras providências.

Diretrizes Internacionais

Declaração de Helsinque – Assembleia Médica Mundial - Finlândia, 1964.

Código de Nuremberg – Tribunal Militar Internacional - Nuremberg, Alemanha, 1947.

Boas Práticas Clínicas (*Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice*) – ICHe6, 1996.

Boas Práticas Clínicas (Resolução 129/96) - Grupo Mercado Comum (MERCOSUL) - Boas Práticas de Pesquisa de Farmacologia Clínica.

Documento das Américas – OPAS, 2005.

VOCÊ SABIA QUE...

O Hospital de Manguinhos, atual Instituto de Pesquisa Evandro Chagas (IPEC), foi o primeiro hospital criado para o estudo da pesquisa clínica no país? Este hospital foi planejado em 1910, por Oswaldo Cruz, que almejava um local onde os enfermos pudessem ser cuidadosamente estudados e convenientemente tratados com as mais recentes descobertas científicas.

...no século XIX, Louis Pasteur enviou uma carta ao imperador D. Pedro II solicitando a experimentação de uma vacina? Os efeitos da vacina ainda não eram conhecidos e a ideia era testá-la em prisioneiros condenados à morte, sendo que quem sobrevivesse seria libertado. D. Pedro II questionou, dizendo: “Se o valor da vacina antirrábica ainda não estava estabelecido, quem consentiria com este muito provável suicídio? Quando seu efeito protetor for demonstrado, será fácil encontrar voluntário humano para confirmar estes resultados”.

...as práticas imorais e antiéticas em pesquisa não eram exclusividade de médicos nazistas? Em 1966, Henry Beecher publicou um artigo que demonstrava que, ao contrário do que se pensava até o momento, este estudo apresentou diversos casos de pesquisas abusivas, financiadas por instituições governamentais, universidades e companhias farmacêuticas, publicadas por periódicos reconhecidos. Foram utilizados indivíduos vulneráveis (soldados, idosos, pacientes psiquiátricos, etc.) que não tinham condições de responder moralmente diante destes experimentos.

...atualmente existem 867 Comitês de Ética registrados no Brasil? Segundo dados de 2022 da Conep, desse total, 201 são localizados no Estado de São Paulo.

SITES DE INTERESSE

ALIANÇA EM PESQUISA - <http://www.aliancapesquisaclinica.com.br/website/>

ANVISA – <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE MEDICINA FARMACÊUTICA - <http://www.sbmf.org.br/>

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ORGANIZAÇÕES REPRESENTATIVAS DE PESQUISA CLÍNICA -
<http://www.abracro.org.br/>

CNS – <http://www.conselho.saude.gov.br>

CONFERÊNCIA INTERNACIONAL DE HARMONIZAÇÃO – <http://www.ich.org>

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (CRF-SP) – <http://www.crfsp.org.br>

DATASUS - <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>

FÓRUM PERMANENTE DOS COMITÊS DE ÉTICA E PROFISSIONAIS EM PESQUISA - <http://www.focepbrasil.net.br/site/>

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) – <http://www.fda.gov>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PROFISSIONAIS DE PESQ. CLÍNICA – <https://www.sbppc.org.br/home>

WORLD HEALTH ORGANIZATION – <http://www.who.int/en/>

CLINICAL TRIALS – <http://www.clinicaltrials.gov>

GLOSSÁRIO DE TERMOS

ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Anuência do participante da pesquisa criança, adolescente ou legalmente incapaz, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação. Tais voluntários devem ser esclarecidos sobre a natureza do estudo, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa lhes acarretar, na medida de sua compreensão e respeitados em suas singularidades.

ASSISTÊNCIA IMEDIATA

É aquela emergencial e sem ônus de qualquer espécie ao participante do estudo, em situações em que este dela necessite.

ASSISTÊNCIA INTEGRAL

É aquela prestada para atender complicações e danos decorrentes, direta ou indiretamente, do estudo.

BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS (BPC) (DO INGLÊS -GCP - GOOD CLINICAL PRACTICES)

As BPC constituem um padrão internacional de qualidade ética e científica para o desenho, condução e desempenho, monitorização, auditoria, registro, análise e relatório de estudos clínicos, que assegura a credibilidade e a precisão dos dados e dos resultados relatados, bem como a proteção do direito, integridade dos indivíduos voluntários de estudos clínicos e a confidencialidade sobre os dados obtidos. Para que este padrão de qualidade seja atingido, as BPC definem os deveres e responsabilidades de todas as partes envolvidas em um estudo clínico (investigador, pesquisador, CEP, etc.), além de citar diretrizes para o gerenciamento de outros itens, como o produto investigacional que será utilizado e toda a documentação gerada durante o estudo. Embora alguns países tenham seu próprio manual de BPC, o mais utilizado é o manual do ICH (*International Conference on Harmonization*), elaborado a partir de uma iniciativa entre governo e órgãos privados dos EUA, Japão e União Europeia, que contaram também com o apoio da OMS.

BRAÇO DO ESTUDO

Um estudo pode apresentar, em seu desenho, vários esquemas de tratamento distribuídos em grupos diferentes, denominados "braços".

BROCHURA DO INVESTIGADOR

É um documento em que estão compiladas todas as informações dos estudos clínicos anteriores de um determinado medicamento. Contém a descrição dos estudos, incluindo metodologia, resultados e eventos adversos de todos os estudos realizados em animais e em seres humanos. O patrocinador é responsável por manter este

documento atualizado, sempre que uma informação nova é descoberta sobre o medicamento. Ele é fornecido aos pesquisadores, que têm a obrigação de enviar ao CEP para conhecimento.

CENTRO DE ESTUDO

Local onde é realizado o estudo. O centro precisa ter uma infraestrutura adequada para atender os voluntários, sala para coleta de exames ou outros procedimentos médicos necessários para a realização do estudo. De maneira geral, os centros de estudo possuem uma equipe de funcionários formados por médicos, enfermeiros, farmacêuticos e auxiliares. Os centros de estudo precisam estar filiados a algum CEP.

CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE

Trata-se de um código identificador exclusivo, designado pelo investigador a cada participante do estudo, para proteger sua identidade e ser utilizado como um substituto para o nome do participante, para que sua confidencialidade seja mantida.

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP)

Instância colegiada independente de natureza consultiva, deliberativa, normativa e educativa, vinculada ao CNS, criada pela Resolução CNS/MS nº 196/96.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

Os Comitês de Ética em Pesquisa são órgãos constituídos dentro de instituições que realizam pesquisa clínica e/ou instituições de ensino. São responsáveis pela avaliação ética de projetos de pesquisa e têm por objetivo assegurar o bem-estar dos indivíduos pesquisados (participantes da pesquisa). O CEP é constituído por colegiado com número não inferior a sete membros. Ele conta com a participação de profissionais da área de saúde, das ciências exatas, sociais e humanas, incluindo, por exemplo, juristas, teólogos, sociólogos, filósofos, bioeticistas e pelo menos um membro da sociedade representando os usuários da instituição. Possui caráter multi e transdisciplinar, não devendo haver mais que metade de seus membros pertencentes à mesma categoria profissional. Poderá ainda contar com consultores *ad hoc*, pessoas pertencentes ou não à instituição, com a finalidade de fornecer subsídios técnicos. A participação do farmacêutico no CEP também é muito importante. As características e atribuições dos CEP no Brasil estão contidas na Resolução CNS nº 466/12.

COORDENADOR DE CENTRO DE PESQUISA

Geralmente um profissional de saúde, por exemplo, farmacêutico, que tem por função coordenar as atividades do estudo, como: preencher documentos, agendar consultas e exames, entregar medicamentos aos voluntários (no caso de medicamentos orais, como comprimidos e cápsulas), orientar voluntários sobre como tomar os me-

dicamentos e checar se os voluntários tomaram os medicamentos de forma correta (contando os comprimidos/cápsulas). O coordenador é o profissional que administra o Centro de Estudo Clínico e cujas tarefas são delegadas pelo investigador principal. Apesar de extremamente importante, sua formação e suas atribuições não estão definidas pelo guia de GCP/ICH.

CONFIDENCIALIDADE

Prevenção contra a divulgação ou revelação das informações de propriedade do patrocinador a indivíduos não autorizados, ou da identidade do participante da pesquisa.

CONSENTIMENTO VOLUNTÁRIO

Processo pelo qual um participante confirma voluntariamente a sua disposição em participar de um estudo clínico após ter sido informado sobre todos os aspectos que sejam relevantes para sua tomada de decisão. Portanto é a anuência do participante da pesquisa e/ou de seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, após esclarecimento completo e pormenorizado sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar. Esse consentimento deve ser documentado por meio de um TCLE a ser preenchido, assinado e datado.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Características que, quando presentes em um indivíduo, não permitem que ele participe do estudo clínico; essas características devem estar especificadas no protocolo de pesquisa.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Lista de características que devem estar presentes em todos os voluntários incluídos em um determinado estudo clínico.

DADOS DE ORIGEM

Todas as informações contidas em registros originais e em cópias autenticadas de registros originais dos achados clínicos, observações ou outras atividades ocorridas durante um estudo clínico, que forem necessárias para a reconstrução e avaliação do estudo. Os dados de origem estão contidos nos documentos fonte.

DOCUMENTO FONTE OU DOCUMENTO ORIGINAL

Local em que, pela primeira vez, registra-se uma informação, qualquer que seja ela, a respeito do participante da pesquisa. A partir do documento fonte se obtém um dado original. Um documento fonte pode ser: o prontuário médico, a ficha de enfermagem, o laudo de exames subsidiários, a agenda de estudo, o diário do participante, entre outros.

EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA

Quando dois medicamentos são administrados na mesma dose molar resultam nos mesmos efeitos em relação à eficácia e segurança. Avalia-se a equivalência terapêutica por meio dos estudos de bioequivalência, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos *in vitro*.

ESTUDO ABERTO

Estudo no qual voluntários e investigadores sabem qual produto cada participante está recebendo.

ESTUDO CEGO

Aquele no qual o participante, o investigador ou ambos não sabem qual produto de teste o participante está recebendo.

ESTUDO MULTICÊNTRICO

Estudo clínico conduzido de acordo com um único protocolo, concomitantemente em vários centros de pesquisa, nacionais ou internacionais.

EVENTO ADVERSO

Qualquer ocorrência médica inconveniente sofrida por um participante da pesquisa que não necessariamente apresenta relação causal com o medicamento em investigação.

EVENTO ADVERSO SÉRIO (EAS)

Também denominado Evento Adverso Grave, trata-se de ocorrência médica indesejável e imprevista, sofrida por um participante da pesquisa em uso de um medicamento sob investigação, que em qualquer dose administrada resulte em óbito, represente risco de vida, requeira hospitalização (ou prolongamento de uma hospitalização programada), resulte em uma incapacitação significativa ou persistente, ou promova anomalia/má formação congênita. Tais ocorrências deverão ser relatadas ao patrocinador em um prazo máximo de 24 horas.

FARMACOCINÉTICA

Estudo dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção pelo corpo humano, de compostos e medicamentos.

FARMACODINÂMICA

Área da farmacologia que estuda reações entre medicamentos e estruturas vivas, incluindo os processos de respos-

tas físicas para efeitos farmacológicos, bioquímicos, fisiológicos e terapêuticos.

FICHA CLÍNICA

Documento impresso, ótico ou eletrônico destinado a registrar todas as informações sobre cada participante do estudo que, de acordo com o protocolo, devem ser relatadas ao patrocinador. A sigla CRF corresponde ao termo *Case Report Form*, em língua inglesa.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH)

Sigla na língua inglesa que denota Conferência Internacional de Harmonização. Documento acordado entre vários países liderados por EUA, Europa e Japão, que determina as regras internacionais para realização de pesquisa científica envolvendo seres humanos.

INSTITUIÇÃO

Qualquer entidade, agência ou instalação médica ou odontológica, pública ou privada, na qual está inserido o centro de pesquisa onde os estudos clínicos são conduzidos.

LABORATÓRIOS

Alguns estudos de pesquisa requerem análise de exames laboratoriais para diagnóstico e avaliação de segurança dos voluntários. Os protocolos de pesquisa podem requerer que esses testes sejam realizados em um único laboratório para que a metodologia de análise fique padronizada quando isso ocorre, chamado de Laboratório Central. Geralmente, são os patrocinadores que escolhem e contratam os laboratórios.

MONITOR DE PESQUISA CLÍNICA

O monitor de pesquisa clínica é um profissional designado pelo patrocinador ou pela organização de pesquisa contratada que, utilizando-se de suas qualificações e experiência, é responsável por:

- ◆ Garantir, no centro de pesquisa, o cumprimento das boas práticas clínicas e das regulamentações vigentes;
- ◆ Garantir aderência às exigências previstas no protocolo do estudo por parte da equipe do centro de pesquisas e, conseqüentemente, dos voluntários de pesquisa;
- ◆ Controlar o fluxo de material e do produto sob investigação;
- ◆ Verificar o correto registro do fornecimento do produto sob investigação aos voluntários de pesquisa e sua devolução;
- ◆ Verificar se documentos fonte/dados de origem e outros registros pertinentes ao estudo estão precisos, completos, atualizados e arquivados;
- ◆ Checar a precisão e o preenchimento das entradas de dados nas fichas clínicas, nos documentos fonte/dados

- de origem e em outros registros relacionados ao estudo;
- ◆ Comunicar ao investigador a ocorrência de eventuais erros, omissões ou falta de legibilidade nas fichas clínicas;
- ◆ Oferecer treinamento e suporte técnico à equipe do centro de pesquisas. Desempenhando tais atividades, entre várias outras, o monitor de pesquisa clínica atua como um elo entre o patrocinador e o centro de pesquisas, garantindo a adequada condução e documentação dos dados do estudo.
- ◆ Em sua rotina de atividades, o monitor de pesquisa deve também elaborar um relatório após cada monitoria realizada no centro de pesquisas, visando ao registro de todas as variáveis checadas e eventuais imprevistos observados.

ORGANIZAÇÃO REPRESENTATIVA DE PESQUISA CLÍNICA (CRO)

Durante um estudo clínico, ou até mesmo antes de seu início, o patrocinador pode transferir algumas ou todas as suas obrigações e funções relacionadas ao estudo a uma Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC), mais conhecida como CRO – *Contract Research Organization*, sigla na língua inglesa que denota organização de pesquisa contratada. Embora as responsabilidades possam ser transferidas a uma CRO, a responsabilidade final pela qualidade e integridade dos dados será sempre do patrocinador. Alguns pontos importantes da relação Patrocinador – CRO são descritos abaixo:

- ◆ A CRO deve implementar a garantia e o controle da qualidade dos dados relacionados ao estudo;
- ◆ Quaisquer obrigações e funções relacionadas ao estudo que tenham sido transferidas e assumidas por uma CRO devem ser especificadas por escrito;
- ◆ Quaisquer obrigações e funções relacionadas ao estudo e não especificamente transferidas para, e assumidas por uma CRO, são de responsabilidade do patrocinador.
- ◆ A CRO é, portanto, uma pessoa ou organização (comercial, acadêmica ou outras) contratada pelo patrocinador para executar um ou mais deveres e funções relativas a um estudo clínico. Para tanto, a CRO deve contar com um quadro de colaboradores qualificados (monitores de pesquisa, assistentes de pesquisa, etc.) e procedimentos internos que possam garantir a qualidade final dos dados coletados nas pesquisas.

PARECER (EM RELAÇÃO AO CEP)

É o documento contendo o julgamento do projeto de pesquisa emanado do Comitê de Ética em Pesquisa. Este parecer prevê três situações: projeto aprovado/reprovado/pendente. Poderá apresentar ainda sugestões ou recomendações.

PATROCINADOR

Pessoa física ou jurídica, pública ou privada que apoia a pesquisa, mediante ações de financiamento, infraestrutura, recursos humanos ou apoio institucional.

PESQUISA CLÍNICA

Qualquer investigação em seres humanos envolvendo intervenção terapêutica e diagnóstica com produtos registrados ou passíveis de registro, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/ou identificar eventos adversos ao(s) produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia, que poderão subsidiar o seu registro ou a alteração deste junto à Anvisa. Os ensaios podem ser enquadrados em quatro grupos: estudos de farmacologia humana (fase I), estudos terapêuticos ou profiláticos de exploração (fase II), estudos terapêuticos ou profiláticos confirmatórios (fase III) e os ensaios pós-comercialização (fase IV).

PESQUISADOR RESPONSÁVEL OU INVESTIGADOR PRINCIPAL

Foi definido na Resolução nº 466/12, do CNS, o papel do pesquisador responsável na pesquisa clínica, sendo ele a pessoa responsável pela coordenação e pela integridade e bem-estar dos voluntários da pesquisa. Primeiramente, o pesquisador responsável deve ter grande conhecimento na área em que o estudo será desenvolvido, tendo inclusive registro no órgão de classe apropriado (CRM, CRO), pois ele será responsável pelo participante da pesquisa que for incluído no estudo, além de ter responsabilidades com o patrocinador do estudo e com a comunidade científica. Uma das atribuições fundamentais do pesquisador responsável é prezar pela segurança do participante da pesquisa durante o tempo em que o estudo estiver ocorrendo e garantir o acompanhamento dos voluntários de pesquisa após seu término, com o seguimento dos voluntários pelo tempo em que eles permanecerem no estudo. O pesquisador e sua equipe devem cumprir todas as etapas previstas no protocolo nos prazos determinados, além de atender, diagnosticar e tratar intercorrências clínicas graves ou não. Outro ponto crucial é o seguimento das BPC que o pesquisador responsável deve ter e, para isso, ele deverá estar atualizado quanto às legislações do país e do exterior. É dever do pesquisador responsável a obtenção do TCLE, que deverá ser devidamente explicado aos voluntários de pesquisa antes de seu aceite.

PLACEBO

Trata-se de preparação farmacêutica que não contém princípio ativo, ou seja, não tem atividade terapêutica. Estudos para testar novos medicamentos em comparação com o placebo têm sido realizados para certificar-se de que o efeito terapêutico do medicamento testado não é nulo. Do ponto de vista metodológico, as pesquisas são necessárias naquelas situações em que as taxas de resposta ao placebo podem ser muito altas, especialmente em áreas como a psiquiatria. Geralmente, tais ensaios envolvem número limitado de voluntários e são realizados antes de se prosseguir com estudos maiores, quando o produto novo será comparado com outros de mesma indicação terapêutica. É preciso considerar que, embora muitas vezes seu uso seja metodologicamente apropriado, existem situações em que o melhor desenho científico pode não ser eticamente aceitável.

A Resolução 466/12 (CNS) preconiza, em seu item III.3.b, que o estudo deve “obedecer metodologia adequada” e que deve “ter plenamente justificada, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e necessidade metodológica”. Em outras palavras: além de sua justificativa metodológica, estudos com placebo devem ser amplamente justificados do ponto de vista ético, evitando prejuízos aos voluntários do estudo, que deixarão de receber tratamento para sua patologia durante determinado período estabelecido no desenho do estudo. A questão do uso de placebo é bastante polêmica. Em 2008, a Declaração de Helsinque sofreu uma revisão que abriu precedente para o uso de placebo, contrariando a opinião de diversos segmentos da sociedade. Segundo esta última versão de Helsinque, é permitido seu uso quando houver justificativas científicas e metodológicas e os voluntários que recebem placebo não estiverem participantes de pesquisa a nenhum risco ou dano grave ou irreversível. Por outro lado, no Brasil, os pesquisadores devem estar atentos à Resolução 441/08 (CNS), que proíbe o uso de placebo nos casos em que existam métodos comprovados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento.

PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO (POP)

Instruções detalhadas por escrito e oficiais para obtenção de uniformidade de desempenho relativo a uma função específica, dentro de uma empresa ou um centro de pesquisa.

PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO

Apresentação farmacêutica de um ingrediente ativo ou placebo, o qual está sendo testado em um estudo clínico, incluindo tanto um produto novo, quanto um produto já comercializado, quando utilizado em uma nova formulação ou para uma nova indicação.

PRONTUÁRIO DO PARTICIPANTE

Documento que contém informações demográficas, médicas e de tratamento sobre um participante ou participante da pesquisa.

PROTOCOLO DE PESQUISA

Conjunto de documentos contemplando a descrição da pesquisa em seus aspectos fundamentais e as informações relativas ao participante da pesquisa, à qualificação dos pesquisadores e a todas as instâncias responsáveis. Antes de iniciar o estudo, o protocolo de pesquisa precisa ser aprovado pelo CEP e/ou outras agências regulatórias como Conep e Anvisa.

RANDOMIZAÇÃO (ALEATORIZAÇÃO)

Processo para alocar voluntários em um estudo, usando a probabilidade como fator de redução de influências.

TERMO DE ASSENTIMENTO

Documento elaborado em linguagem acessível para os menores ou para os legalmente incapazes, por meio do qual, após os voluntários da pesquisa serem devidamente esclarecidos, explicitarão sua anuência em participar da pesquisa, sem prejuízo do consentimento de seus responsáveis legais.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O TCLE é um documento muito importante para a proteção do participante da pesquisa e dos responsáveis pela pesquisa. Nele devem estar descritos, em uma linguagem bastante acessível, os seguintes itens: (1) justificativas para a realização do estudo; (2) principais procedimentos e metodologia (como será feito); (3) lista dos efeitos colaterais e riscos possíveis; (4) lista dos benefícios esperados diante do sucesso do estudo; (5) informação sobre outras possibilidades de tratamento; (6) descrição sobre a forma de acompanhamento; (7) descrição de como e quando o medicamento será administrado; (8) nome dos investigadores e telefones para contato; (9) possibilidade de recusa do participante da pesquisa em participar do estudo ou de retirada do seu consentimento a qualquer momento, sem que isso signifique prejuízo. Depois de esclarecidos todos os propósitos e procedimentos do protocolo, e lido o termo de consentimento, o participante da pesquisa que atende aos critérios de inclusão da pesquisa ao concordar em participar da pesquisa deve assinar este documento. O investigador deve apresentá-lo ao participante da pesquisa antes da sua participação no protocolo.

TRIAL MASTER FILE (TMF)

Trata-se de um conjunto de documentos essenciais para a condução da pesquisa dentro dos padrões éticos e regulatórios, que permite avaliar a qualidade dos dados produzidos. Estes documentos incluem: (1) carta de aprovação do projeto, tanto pelos órgãos éticos (Comitê de Ética em Pesquisa e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), quanto pelas autoridades regulatórias envolvidas no estudo (Anvisa, no caso de pesquisa conduzida no Brasil e outros organismos, conforme os países envolvidos); (2) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; (3) Protocolo de estudo, bem como suas emendas; (4) Ficha Clínica (*Case Report Forms* - CRFs); (5) Demais documentos administrativos, tais como: carta de aprovação do financiamento, contratos de todos os parceiros envolvidos, contrato de seguro para os voluntários de pesquisa, lista de randomização, brochura do investigador, bula, relação atualizada de todos os Centros de Pesquisa envolvidos, com os seus respectivos responsáveis, etc. A organização do TMF deve coincidir com o início da pesquisa, de tal modo que todos os documentos que o compõem sejam armazenados em local seguro e organizados de tal forma que possam ser prontamente resgatados em: auditorias, inspeções regulatórias, monitoria ou qualquer etapa do estudo clínico em que se faça necessário. Esse conjunto de documentos permite demonstrar o cumprimento, por parte do investigador, patrocinador e monitor de pesquisas, dos princípios de Boas Práticas Clínicas e todas as regulamentações aplicáveis. Dessa forma, estes documentos desempenham papel fundamental na condução eficiente do estudo, bem como na realização de auditorias independentes, encerramento, arquivamento

e inspeções. Por último, vale ressaltar que todos os documentos que compõem o TMF devem ser legíveis, precisos, não ambíguos e devidamente datados e assinados. Com relação ao prazo de arquivamento, a CONEP determina que o pesquisador responsável mantenha toda a documentação relacionada à pesquisa sob sua guarda pelo prazo de cinco anos após o encerramento, podendo destruí-la de forma segura após esse período. A *European Medicines Agency* (EMA) recomenda que pesquisador e patrocinadores estabeleçam um acordo para que os documentos só sejam destruídos depois que o patrocinador declarar que não serão mais necessários.

PARTICIPANTES DE PESQUISA

Os participantes de pesquisa são os voluntários que receberam a medicação em teste; sua participação é voluntária e seus dados, confidenciais. Para confirmar sua participação, o voluntário sadio ou participante deve assinar um TCLE após ter sido informado de todos os aspectos do estudo que são relevantes para sua decisão de participar. A comunicação entre os pesquisadores e o participante e sua família é fator importante no recrutamento dos voluntários de pesquisa e deve ser feita com linguagem clara e adequada ao seu nível de compreensão.

PARTICIPANTES VULNERÁVEIS

Indivíduos cuja disposição de voluntariedade pode ser indevidamente influenciada por expectativas de benefícios associados à sua participação, ou por temor de reações críticas de superiores hierárquicos, no caso de sua recusa de participação. De acordo com a Resolução nº 466/2012 item II 25, o estado de pessoas ou grupos que tenham a sua capacidade de autodeterminação reduzida ou impedida, ou de qualquer forma estejam impedidos de opor resistência, sobretudo no que se refere ao consentimento livre e esclarecido". Outros indivíduos vulneráveis são aqueles com doença incurável, membros de comunidade culturalmente diferentes (ex: índios), menores de idade e os mentalmente incapazes de fornecer conscientemente seu consentimento de participação.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Relatório de Atividades da Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos – COPEC**. 2019. Disponível em: www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/relatorios-de-atividades/relatorio-de-atividades-copec-2019.pdf. Acesso em: 11 maio. 2022.

BEAUCHAMP, T. L.; CHILDRESS, J. F. **Principles of biomedical ethics**. New York: Oxford University Press, 1979.

BEECHER, H. K. **Ethics and Clinical Research**. New England Journal of Medicine, v. 274, n. 24, p. 1354-1360, 16 jun. 1966.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Relatório de Atividades 2008**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, 2009a. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/gestao/relatorios-de-atividades/relatorio-de-atividades-2008.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2021.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. **Resolução CFF nº 509, de 29 de julho de 2009**. Regula a atuação do farmacêutico em centros de pesquisa clínica, organizações representativas de pesquisa clínica, Indústria ou outras instituições que realizem pesquisa clínica. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 06 ago. 2009b. Seção 1, p. 55. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=06/08/2009&jornal=1&pagina=55&totalArquivos=64>. Acesso em: 03 nov. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Plano de ação de pesquisa clínica no Brasil** [recurso eletrônico]. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acao_pesquisa_clinica_brasil.pdf. Acesso em: 27 mai. 2021.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 251, de 7 de agosto de 1997**. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos,

medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 23 set. 1997. Seção I, p. 21115. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html. Acesso em: 10 dez. 2021.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, DF, 2012. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 14 jul. 2022.

CARLSON, R.V.; BOYD, K.M.; WEBB, D.J. **The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future**. Br J Clin Pharmacol. v. 57. n. 6, 2004. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2004.02103.x>. Acesso em: 28 jun. 2022.

CNS. Conselho Nacional de Saúde. **Mapa de CEPs**. Disponível em: <http://www.conselho.saude.gov.br/apresentacao-cns/93-comissoes/conep/comites-de-etica-em-pesquisa-conep/645-mapa-dos-ceps-conep>. Acesso em 13 dez. 2021.

CÓDIGO DE NUREMBERG. Tribunal Internacional de Nuremberg – 1947. **Trials of war criminal before the Nuremberg Military Tribunals**. Control Council Law. 1949. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/nuremcod.htm>. Acesso em: 11 maio. 2022.

DINIZ, D.; CORREA, M. Declaração de Helsinki: relativismo e vulnerabilidade. **Saúde Pública**. v. 17. n. 3, 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/rt67g9TP5KrDZSqHS6MDc6Q/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 28 jun. 2022.

EMEA. European Medicines Agency. EudraLex: volume 10 clinical trials guidelines. Chapter V: additional information. **Recommendation on the content of the trial master file and archiving**. Jul/2006. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en. Acesso em: 13 dez. 2021.

FERRAZ, O. L. M. **Análise Crítica do Sistema CEP/CONEP e Estudo Comparativo Internacional de Aprovação Ético-Regulatória em Pesquisa Clínica** – Sugestões para o aperfeiçoamento do Sistema CEP/CONEP no Brasil. Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica. 2009.

FILHO, J. M. **Ética em pesquisa: dez anos da Resolução CNS 196/1996**. Rev. Bras. Reumatol. v. 47. n. 1, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/r/rbr/a/JCB5LjGnXrtgj4DgW3xvK9C/?lang=pt>. Acesso em: 28 jun. 2022.

FRANCIS, C. K. **The medical ethos and social responsibility in clinical medicine**. Journal of the National Medical Association, v. 93, n. 5, p. 157–169, 2001.

GARRAFA, V. **Introdução à bioética**. Revista do hospital universitário UFMA, v. 6, n. 2, p. 9–13, 2005.

GARRAFA, V.; LORENZO, C. Helsinque 2008: **Redução de Proteção e Interesses Privados de Maximização**. Rev. Assoc. Med. Bras. v. 55. n. 5. São Paulo, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/r/ramb/a/VRf9PXFxC6g7dky5xF65VxS/?lang=pt>. Acesso em: 22 out. 2021.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia Estatística. **Em 2010, a esperança de vida ao nascer era de 73,48 anos**. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=2032&id_pagina=1. Acesso em: 29 ago. 2012.

GOMES R.P. et al. **Ensaio clínico no Brasil: competitividade internacional e desafios**. BNDES Setorial 2012. Disponível em: https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/1504/2/A%20set.36_Ensaio%20cl%C3%adnicos%20no%20Brasil.pdf. Acesso em: 28 jun. 2022.

GOUY, C. M. L.; PORTO, T. F.; PENIDO, C. **Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades**. Rev. Bioét. v. 26 n. 3, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1983-80422018263254>. Acesso em: 28 jun. 2022.

HURTADO-CHONG, A.; JOERIS, A.; HESS, D.; BLAUTH, M. **Improving site selection in clinical studies: a standardized, objective, multistep method and first experience results**. BMJ Open. v. 12. n. 7, 2017. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/7/e014796>. Acesso em: 28 jun. 2022.

ICH-GCP Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice, 1996. **ICH Topic E6**.

IMS Health. **The Pharmedging Future**. Pharmaceutical Executive. v. 29. n. 7, 2009.

IMS INTELLIGENCE APPLIED. **Intercontinental Marketing Services**. Disponível em: <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth>. Acesso em: 12 de fev. 2010.

INTERFARMA. **Importância da Pesquisa Clínica para o Brasil**. 2021. Disponível em: www.interfarma.org.br/app/uploads/2021/12/Interfarma_Estudo-Pesquisa-clinica-2021-1.pdf. Acesso em: 28 jun. 2022.

MERCOSUL. Mercado Comum do Sul. **Resolução nº 129/1996**. Regulamento técnico sobre a verificação de boas práticas de pesquisa clínica. Disponível em: <https://normas.mercosur.int/public/normativas/2045>. Acesso em 14 jul. 2022.

MS. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Rede Nacional de Pesquisa Clínica do Brasil: respostas e redução da dependência estrangeira**. Revista de Saúde Pública. v. 44. n. 3. Brasília, 2010. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/download/32806/35320>. Acesso em: 22 out. 2021.

MIRACLE, V. A. **The Belmont Report: The Triple Crown of Research Ethics**. Dimensions of Critical Care Nursing, v. 35, n. 4, p. 223–228, jul. 2016. Disponível em: https://www.nursingcenter.com/wkhlrp/Handlers/articleContent.pdf?key=pdf_00003465-201607000-00009. Acesso em: 24 nov. 2021.

PIRES, N. M. F. **Boas Práticas Clínicas - Comparação dos documentos ICH E6(R1) e Documento das Américas**. Dissertação para Título de Especialista em Assuntos Regulamentares Ordem dos Farmacêuticos. Ordem dos Farmacêuticos. Portugal, [s.d.]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2019/WWW/CEAR/Trabalho_Final_Esp._Asstos_regulamentares_BPC_NP.pdf. Acesso em: 14 maio. 2022.

RUIZ, J. A. **Metodologia Científica**. Guia para eficiência nos estudos. Atlas, 1985.

SILVA, P. F. **Encefalização, cardiocentrismo e medicina**. 2007. [Internet]. Disponível em: <http://dererummundi.blogspot.com/2007/04/encefalizacao-cardiocentrismo-e-medicina.html>. Acesso em: 11 maio. 2022.

SILVA JUNIOR, J. B. Et al. Artigo Especial: **Produtos de terapias avançadas no Brasil: panorama regulatório**. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. 2021. Disponível em: https://abhh.org.br/wp-content/uploads/2021/09/Artigo-Especial_Produtos-de-terapias-avancadas-no-Brasil_panorama-regulatorio.pdf. Acesso em: 28 jun. 2022.

SIMS, J. M. **A brief review of the Belmont report**. Dimensions of Critical Care Nursing, v. 29, n. 4, p. 173–174, 2010.

UNESCO. United Nations, Educational, Scientific and Cultural Organization. **Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos**. 2005. Disponível em <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180por.pdf>. Acesso em: 02 jul. 2012.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. **World Medical Association Declaration of Helsinki**. JAMA, v. 310, n. 20, p. 2191, 27 nov. 2013.

ENDEREÇOS E TELEFONES

www.crfsp.org.br

SEDE

Rua Capote Valente, 487 - Jd. América
São Paulo - SP
CEP 05409-001
Tel.: (11) 3067.1450

SECCIONAIS

Adamantina: Tel.: (18) 3522-2714
Araçatuba: Tel.: (18) 3624.8143
Araraquara: Tel.: (16) 3336.2735
Bauru: Tel.: (14) 3224.1884
Bragança Paulista: Tel.: (11) 4032.8617
Campinas: Tel.: (19) 3251.8541 / (19) 3252.4490
Fernandópolis: Tel.: (17) 3462.5856
Franca: Tel.: (16) 3721.7989
Guarulhos: Tel.: (11) 2468.1501
Jundiaí: Tel.: (11) 4586.6065
Marília: Tel.: (14) 3422.4398
Osasco: Tel.: (11) 3682.2850 / (11) 3685.9063
Piracicaba: Tel.: (19) 3434.9591 / (19) 3434.9591
Presidente Prudente: Tel.: (18) 3223.5893
Ribeirão Preto: Tel.: (16) 3911.9016 / (16) 3911.5054
Santo André: Tel.: (11) 4437.1991 / (11) 4990.7449
Santos: Tel.: (13) 3233.5566
São João da Boa Vista: Tel.: (19) 3631.0441
São José do Rio Preto: Tel.: (17) 3234.4043 / (17) 3234.4971
São José dos Campos: Tel.: (12) 3921.4644 / (12) 3942.2792
Sorocaba: Tel.: (15) 3233.8130 / (15) 3233.3022

SECCIONAL NA CAPITAL

Zona Sul: Tel.: (11) 5181.2770

REGIÕES ATENDIDAS POR DELEGADOS REGIONAIS

Dracena
Avaré
Barretos
Lorena
Mogi das Cruzes
Itapeva
Seccional Centro
Seccional Zona Leste

Saiba mais em: <http://www.crfsp.org.br/institucional/seccionais.html>



Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo

Sede: Rua Capote Valente, 487 - Jardim América - São Paulo-SP - CEP 05409-001

Fone (11) 3067.1450 – www.crfsp.org.br