

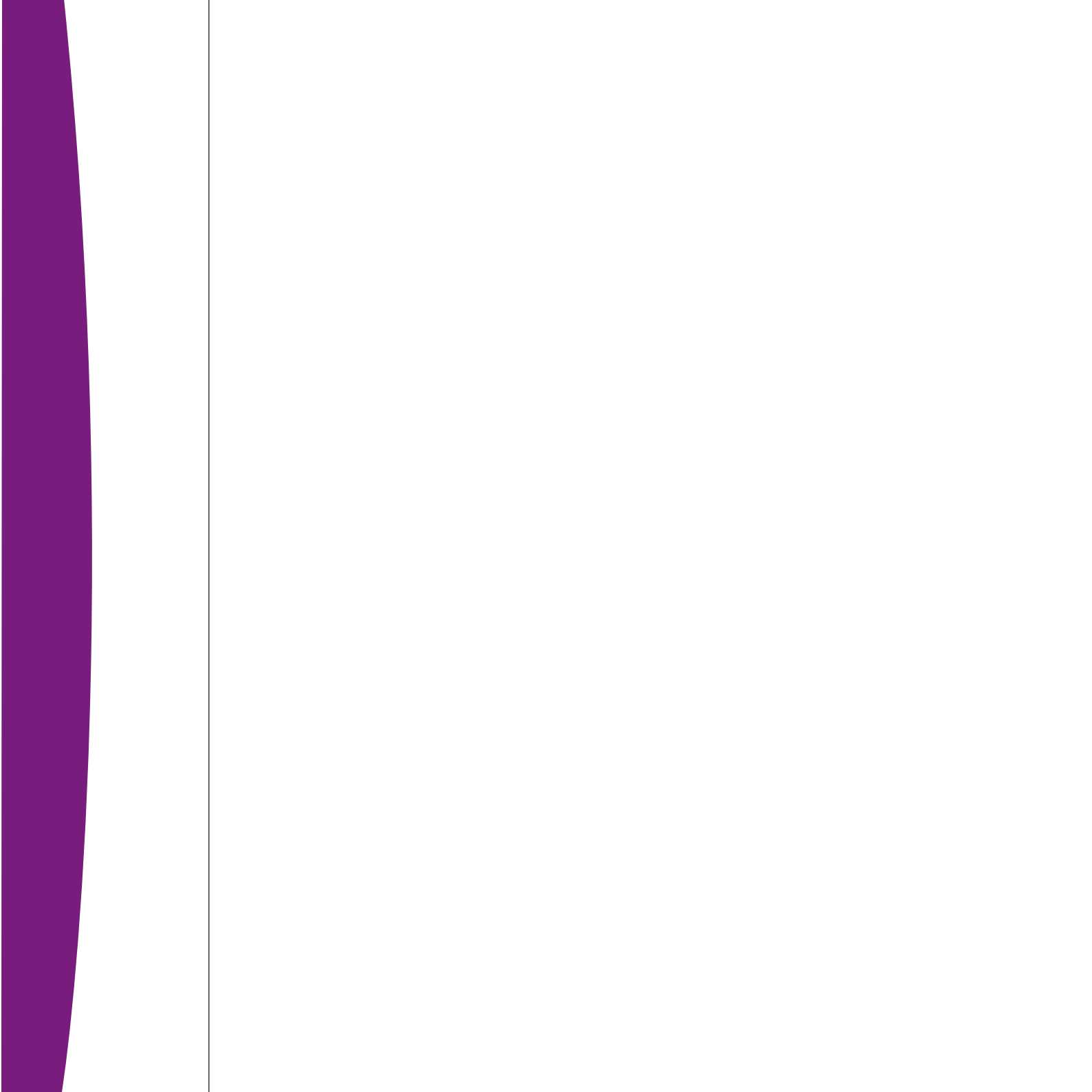


CRF SP
CONSELHO REGIONAL
DE FARMÁCIA
DO ESTADO DE SÃO PAULO

**VERSÃO
ATUALIZADA**



PESQUISA CLÍNICA



PESQUISA CLÍNICA



SECRETARIA DOS COLABORADORES
COMISSÃO ACESSORA DE PESQUISA CLÍNICA
SÃO PAULO
2015



CRF SP
CONSELHO REGIONAL
DE FARMÁCIA
DO ESTADO DE SÃO PAULO

Expediente

Publicação do Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo - Setembro/2015

■ DIRETORIA

Pedro Eduardo Menegasso
presidente

Raquel C. D. Rizzi
vice-presidente

Marcos Machado Ferreira
diretor-tesoureiro

Priscila N. C. Dejuste
secretária-geral

■ ORGANIZAÇÃO

Comissão Assessora de Pesquisa
Clínica do CRF-SP

Wallace Luiz Moreira
Coordenador

Diogo Duarte Fagundes Moia

Raquel de Campos
Více-coordenadores

■ COMISSÃO TÉCNICA

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 Rodriguez Vásquez Pauferro
Mariana Salles La Terza

Melissa S. Hagihara
Raquel de Campos
Renata Pereira

Rosana Mayumi Abe
Taíla Tahine G. Ohara
Thainara Bisognini

Thiago Braz
Tiago Miranda Domingues da Silva
Wallace Luiz Moreira
Yúkie Kawasaki

Ulisses Aleksandravicius de Carvalho

■ FOTOS DA CAPA

1: Imagens Douglas Stevens e studiom1 - Panthermedia / Arte Ana Laura Azevedo

2: Wladimir Bulgar - Panthermedia

3: Olga Yastremska - Panthermedia

4: Imagens Monkeybusiness Images - Panthermedia / Arte Ana Laura Azevedo

■ REVISÃO ORTOGRÁFICA

Allan Araújo Zaarour

■ DIAGRAMAÇÃO

Bárbara Gabriela Santos

■ IMPRESSÃO

Coan Indústria Gráfica

■ TIRAGEM

I mil exemplares

B83p Brasil. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Secretaria dos Colaboradores. Comissão Assessora de Pesquisa Clínica. Pesquisa Clínica. / Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. – São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2012.
64 p.; 20 cm. - -
ISBN 978-85-63931-30-6

I. Conselho Regional de Farmácia. I., Farmácia. 2. Pesquisa Clínica. 3. Estudos de Avaliação de Medicamentos. 4. Ensaio Clínico. 5. Projetos de Pesquisas. 6. Ética na Pesquisa. 7. Educação Continuada em Farmácia. 8. Legislação Sanitária. II. Pesquisa Clínica. III. Série.

CDD-614.4

Sumário

Palavra da Diretoria	6
Apresentação	7
Introdução	9
A Comissão Assessora.....	11
Pesquisa Clínica no mundo e no Brasil	12
Rede nacional de Pesquisa Clínica	16
O Profissional: perfil e atribuições.....	18
Áreas de atuação em Pesquisa Clínica	19
Ética em pesquisa.....	21
Desmitificando o termo cobaia.....	28
Regulamentação das pesquisas	29
Fases da pesquisa	32
Condução dos estudos clínicos.....	36
Legislação	42
Você Sabia	48
Sites de interesse	49
Referências	50
Glossário	53

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 pelas Comissões Assessoras do CRF-SP, a saber: Acupuntura, Análises Clínicas e Toxicológicas, Distribuição e Transporte, Educação Farmacêutica, Farmácia, Farmácia Clínica, Farmácia Hospitalar, Homeopatia, Indústria, Pesquisa Clínica, Plantas Medicinais e Fitoterápicos, Regulação e Mercado, Resíduos e Gestão Ambiental e Saúde Pública.

Nessas Cartilhas são apresentadas:

- ◆ As áreas de atuação;
- ◆ O papel e as atribuições dos profissionais farmacêuticos que nelas atuam;
- ◆ As atividades que podem ser desenvolvidas;
- ◆ As Boas Práticas;
- ◆ O histórico da respectiva Comissão Assessora.

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 indispensável 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.

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 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.

Devido ao seu 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 ISBN – International Standard Book Number, vinculada à Fundação Biblioteca Nacional. 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.

A primeira versão da Cartilha de Pesquisa Clínica foi lançada em julho de 2009, sendo revisada em 2013 e 2015.

O intuito desta Cartilha é servir de referência para uma rápida consulta, tanto para os farmacêuticos que já atuam nesta área, como para aqueles que têm interesse em trabalhar no ramo. Além disso, a Comissão Assessora de Pesquisa Clínica espera que este material contribua para o fortalecimento da categoria neste segmento.

INTRODUÇÃO

A pesquisa é um dos processos de construção do conhecimento que tem como metas principais gerar novo conhecimento e/ou corroborar ou refutar algum conhecimento pré-existente. É basicamente um processo de aprendizagem, tanto do indivíduo que a realiza, quanto da sociedade na qual esta se desenvolve. Quem realiza a pesquisa pode, em um nível mais elementar, aprender as bases do método científico ou, em um mais avançado, aprender refinamentos técnicos de métodos já conhecidos. A sociedade e a comunidade se beneficiam com a aplicação do novo conhecimento gerado a partir dos indivíduos que as compõem. Para poder ser chamada de científica, a pesquisa deve obedecer aos rigores que impõe o método científico, sendo as principais propriedades o objetivo, a definição dos parâmetros a serem avaliados e a população do estudo, com seus critérios de inclusão e exclusão.

Pesquisa clínica, ensaio clínico ou estudo clínico é 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, instrumento ou equipamento), e/ou de identificar qualquer evento adverso a este(s), e ainda estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de produtos medicamentosos com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia (ICH-GCP, 1996).

A execução de um estudo clínico deve estar baseada no rígido cumprimento das normas contidas no protocolo de pesquisa e estar alinhada com as diretrizes e regulamentações nacionais e internacionais vigentes. Além disso, a pesquisa é fundamental para o desenvolvimento humano e deve ser feita sempre pautada por princípios éticos.

A pesquisa clínica contribui para o aumento da expectativa de vida e a redução dos índices de mortalidade, fazendo com que a prevenção, cura e controle de várias en-

fermidades tornem-se realidade. A descoberta dos antibióticos e o desenvolvimento de vacinas contribuíram significativamente para que a expectativa de vida no Brasil saltasse de 43 anos (década de 1950) para 73 anos (IBGE, 2010). Outro exemplo é a situação dos portadores do vírus HIV que, com o desenvolvimento do coquetel de antirretrovirais, apresentam sobrevida e qualidade de vida muito superior aos índices encontrados no surgimento da epidemia nos anos 1980, quando não havia tratamento para a AIDS.

A COMISSÃO ASSESSORA

Diante do crescimento da pesquisa clínica no Brasil e da demanda por profissionais habilitados e capacitados para atuação na área, foi criada, em 2006, a Comissão Assessora de Pesquisa Clínica do CRF-SP, que se reúne mensalmente.

Os participantes da Comissão são divididos em quatro categorias: membros, colaboradores, estudantes e convidados. Para ser considerado membro da Comissão, é necessário ser farmacêutico com inscrição ativa e estar quite com a tesouraria do CRF-SP, atuar na respectiva área e ter participado de, no mínimo, três reuniões consecutivas.

Objetivos

Assessorar a Diretoria e o Plenário do CRF-SP em assuntos que exijam conhecimentos específicos, por meio da discussão dos temas propostos e emissão de pareceres;

- ◆ Elaborar e encaminhar aos órgãos competentes propostas para a normatização da área;
- ◆ Sugerir cursos a serem oferecidos pelo CRF-SP;
- ◆ Atuar como fórum de temas especializados;
- ◆ Escrever artigos de interesse da área para divulgação na Revista do Farmacêutico ou no portal do CRF-SP;
- ◆ Assessorar a Diretoria em entrevistas ou consultas relacionadas à área de Pesquisa Clínica.

PESQUISA CLÍNICA NO MUNDO E NO BRASIL

Até o século XVIII, a pesquisa científica era uma atividade eminentemente amadora e, a partir da segunda metade do século XIX, passou a dispor de métodos partilhados e reconhecidos como válidos por uma determinada comunidade de detentores do saber, tornando-se, assim, uma atividade acadêmica realizada nos grandes centros de estudo universitários. Mas é no século XX que se dá a grande fusão entre universidade e indústria, formando o complexo científico-industrial-tecnológico. Neste processo, a pesquisa clínica, e em especial os ensaios para o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos, preventivos e terapêuticos, tornaram-se, definitivamente, uma atividade industrial (GARRAFA; LORENZO, 2009).

O poder do mercado farmacêutico é uma realidade indiscutível. A indústria farmacêutica tem oscilado entre o primeiro e o quarto lugar entre as principais atividades lucrativas no mundo, competindo, na maioria das vezes, apenas com os grandes bancos internacionais (GARRAFA; LORENZO, 2009).

A globalização de ensaios clínicos patrocinados pela indústria 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, dentre tantos outros, para participar de um ensaio multicêntrico, passa por alguns critérios, como: adequado nível de conhecimento científico e administrativo, incluindo boas práticas clínicas (GCP - *Good Clinical Practice*), volume de voluntários, tempo para o assim chamado FPI (*First Patient In*), isto é, o tempo gasto entre o recebimento do protocolo e a inclusão do primeiro participante no estudo, custos locais competitivos, dados de morbimortalidade (para alguns protocolos) e potencial comercial para o produto no país (DAINESI, 2005).

A internacionalização das pesquisas pode, sem dúvida, ser benéfica para os países pobres e em desenvolvimento, caso se consiga somar aos objetivos lucrativos das instituições financiadoras, programas de desenvolvimento sustentável da capacidade de pesquisa dos países hóspedes. Isso é possível por meio de acordos bilaterais firmados entre as instituições financiadoras e os países-sede, tendo em vista, sobretudo, dois objetivos: a) que a pesquisa busque métodos terapêuticos, preventivos ou diagnósticos relacionados com a resolução de problemas de saúde prioritários para as populações dos países participantes; b) que a realização da pesquisa permita a transferência de tecnologias e a formação de competências em práticas avançadas de investigação que contribuam com a independência do país na produção de conhecimentos. Nestas condições, as pesquisas podem ser chamadas de cooperativas (GARRAFA; LORENZO, 2009).

Nos últimos anos, há o predomínio da indústria no financiamento da pesquisa clínica. As universidades também vêm representando uma parcela expressiva no financiamento e poucos países usam do recurso NIH (*National Institutes of Health*) – apenas China, Estados Unidos e Porto Rico apresentam mais de 30% dos seus estudos financiados por esse instituto. Os países apresentam de 12 a 40% de estudos com crianças e a maioria conduz estudos Fase III. Dados do Clinical Trials apontam que a maior parte das pesquisas realizadas no Brasil é de fase III, sendo a maioria, 58,4%, financiada pela indústria farmacêutica, e 37,9% contando com incentivo das universidades. Atualmente, um terço dos estudos está em fase de recrutamento de voluntários. São Paulo é o estado brasileiro que conduz mais estudos clínicos, com 74%, seguido por Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Pará, Bahia, Paraná e Minas Gerais (Clinical Trials, 2010 *apud* DE LIMA; PEREIRA, 2012).

Os ensaios clínicos patrocinados pela indústria, principalmente fase II e III, têm se deslocado para os países emergentes, especialmente do Leste Europeu, América

Latina e alguns países asiáticos. A razão para tal deslocamento se dá pela habilidade desses países de reduzir custo operacional ao recrutar um grande número de voluntários em tempo hábil, ritmo rápido de crescimento do mercado, boa capacidade regulatória na condução da pesquisa e harmonização das diretrizes na prática da condução da pesquisa clínica (GLICKMAN *et al*, 2009).

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.

A América Latina foi considerada o 4º (quarto) maior mercado para pesquisa clínica (KLINE, 2001). Esta região contempla 7,5% dos estudos realizados no mundo. (RODRIGUES, 2007)

Nos últimos anos, o mercado farmacêutico brasileiro tem apresentado crescimento frente aos de outros países. Estima-se que o mercado brasileiro passará de 9º (nono), em 2009, para o 8º (oitavo) maior mercado farmacêutico em 2013. O crescimento esperado durante este período é de 7 a 10%, representando um mercado de US\$ 22 a 32 bilhões em 2013 (IMS Health, 2009).

Outra vantagem em realizar estudos clínicos no Brasil é que contamos com profissionais preparados, qualificados e atualizados, voluntários suficientes e centros de pesquisa com equipamentos necessários para uma excelente condução dos estudos. (SOBRAL; SBRAGIA, 2007)

Apesar de ter um número expressivo de centros de investigação e capacidade de pesquisa bem parecidos com os dos demais países emergentes, o Brasil tem ainda

baixa densidade de pesquisa e podemos observar que, entre os anos de 2002 a 2006, teve o pior crescimento médio anual em relação a esses países (FERRAZ, 2009).

○ 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).

Vale destacar que os centros que recebem aprovação mais precocemente têm chance de recrutar mais voluntários. Desta forma, a concentração de ensaios clínicos no Brasil pode resultar em aspectos positivos nos âmbitos social, científico, educacional, tecnológico e econômico (DE LIMA; PEREIRA, 2012).

REDE NACIONAL DE PESQUISA CLÍNICA

Atualmente, há inúmeros protocolos de pesquisa clínica em andamento no Brasil, a maioria deles relacionados às prioridades das indústrias farmacêuticas contratantes que, muitas vezes, diferem das prioridades de saúde nacionais. Geralmente, a participação dos pesquisadores brasileiros se limita à execução de protocolos desenvolvidos no exterior, ficando a análise e a apropriação dos dados no âmbito das empresas patrocinadoras. 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 e Tecnologia (MCT), por meio de uma ação articulada, lançaram, em abril de 2005, um edital para oferecer apoio financeiro à criação/consolidação de centros de pesquisa clínica vinculados a hospitais universitários (DECIT, 2010). Em 3 de agosto de 2011, o Ministério da Saúde, em conjunto com o Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT), publicou no Diário Oficial da União a mudança do nome para Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI).

Inicialmente, foram selecionados 19 centros de pesquisa, formando a Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino (RNPC). Esta Rede tem por objetivo fomentar a integração entre os centros de pesquisa clínica, 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.

Para estreitar a colaboração entre os centros e definir aspectos técnico-operacionais da RNPC, instituiu-se, em 2006, o Comitê Supervisor Técnico, composto por: um representante do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) do Ministério da Saúde, que o coordena; um representante da Financiadora de Estudos e Projetos (Finep) do Ministério da Ciência e Tecnologia; um representante do CNPq; e o coordenador de cada uma das unidades que integram a Rede.

Em função da relevância e do volume de ações relacionadas à pesquisa clínica coordenadas pelo Decit, foi criada, no segundo semestre de 2009, a Coordenação Geral de Pesquisa Clínica (CGPC). Entre outras atribuições, compete a essa coordenação identificar, fomentar, avaliar e monitorar projetos de pesquisa clínica, bem como incentivar e fortalecer o trabalho colaborativo dos centros de pesquisa, respeitando as suas especificidades regionais.

A parceria entre MS e MCTI contou com investimentos da ordem de 35 milhões de reais, com desembolsos distribuídos em três anos. Até fevereiro de 2008 foram repassados R\$ 24,5 milhões para os dezenove centros da RNPC, que correspondem a cerca de 70% do valor total de todos os projetos de pesquisa. No final de 2009, a estrutura da RNPC passou de 19 para 32 centros espalhados pelas diversas regiões do país.

Atualmente, a RNPC tem como desafio encontrar alternativas sustentáveis de financiamento e gerenciamento dos centros de pesquisa, assegurando um contingente de recursos contínuo e renovável, obtidos de forma competitiva, com recursos públicos que atendam a projetos de interesse para o desenvolvimento tecnológico e em consonância com as políticas de saúde. Outro desafio que a RNPC tem pela frente é fomentar estudos nacionais, longitudinais, multidisciplinares e translacionais, capazes de gerar respostas aos problemas de saúde da população brasileira.

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 deve ser:

- ◆ Prestador de serviços farmacêuticos em uma equipe de saúde;
- ◆ Capaz de tomar decisões;
- ◆ Comunicador;
- ◆ Líder;
- ◆ Gerente;
- ◆ Atualizado permanentemente;
- ◆ Educador.

Tendo a área de Pesquisa Clínica uma relação direta com o uso de medicamentos e tratamentos, 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 a pesquisa clínica de várias formas, tanto nos laboratórios e centros de pesquisa quanto nas Organizações Representativas de Pesquisa Clínica, mais conhecidas como Organização de Pesquisa Contratada, do inglês *Contract Research Organization* – sigla CRO, quanto na indústria farmacêutica ou na área de logística (figura 1).

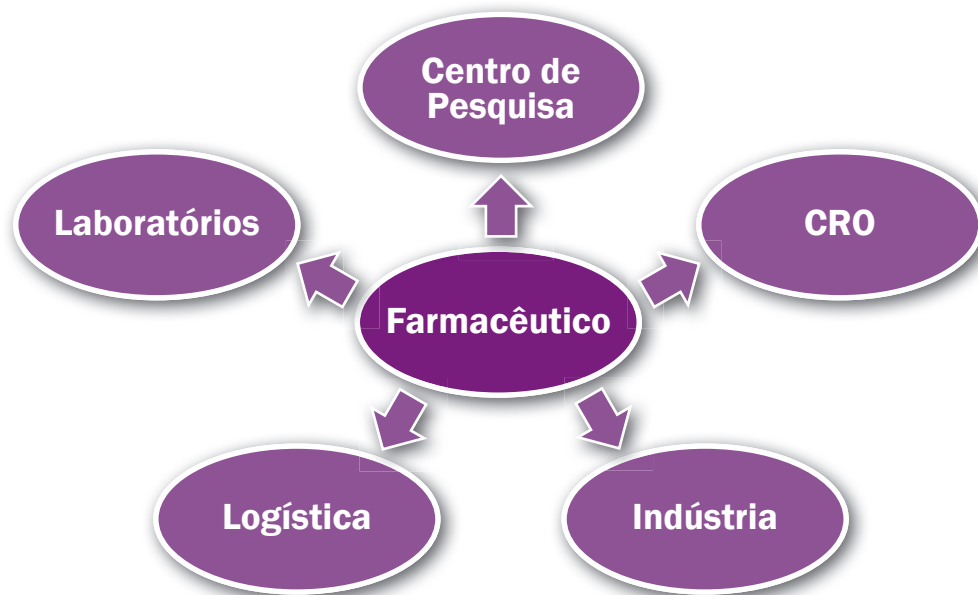


Figura 1 – Áreas de atuação em pesquisa clínica

A Resolução nº 509 de 2009 do Conselho Federal de Farmácia (CFF) regula todas estas possíveis atividades do farmacêutico em Pesquisa Clínica e ressalta algumas

atribuições privativas da profissão, tais como: zelar pelo cumprimento da legislação sanitária durante o armazenamento e dispensação de produtos para a saúde 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 os recursos humanos envolvidos nos estudos clínicos e na elaboração, tanto de procedimentos e rotinas específicos, quanto dos documentos em geral utilizados em Pesquisa Clínica, como por exemplo: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, documentos de âmbito regulatório e o próprio protocolo do estudo clínico.

O farmacêutico pode assumir diversos papéis na pesquisa clínica, tais como:

- ◆ Responsável pela avaliação da adesão ao novo tratamento, recebimento, armazenamento e dispensação do produto/droga em estudo clínico, randomização dos voluntários;
- ◆ Manipulador dos medicamentos e administração ao participante da pesquisa, em laboratórios, executando os exames de análises clínicas;
- ◆ Coordenador dos centros de pesquisa;
- ◆ Monitor de estudos;
- ◆ Gerente de pesquisa na indústria farmacêutica, em CROs ou em centros de estudos.

ÉTICA EM PESQUISA

As preocupações com aspectos éticos na saúde surgiram com Hipócrates, mas o debate em torno da ética na pesquisa só ganhou força no final da II Guerra Mundial, com a revelação ao mundo das experiências nos campos de concentração e de diversas técnicas de pesquisa em seres humanos pelo mundo sem o consentimento livre e esclarecido dos voluntários.

O conhecimento desses fatos levou a uma discussão dos limites dessas experiências científicas e o recrutamento de indivíduos para este fim (SARTI et al, 2010). Em 1947, foi instituído o Código de Nuremberg, uma regulamentação internacional criada por médicos estadunidenses no Tribunal Militar realizado na cidade de Nuremberg, na Alemanha, que definiu um Código de Ética Médica para pesquisadores que conduzem ensaios clínicos, com a intenção de proteger a segurança e a integridade dos voluntários do estudo. Aqui se introduz a obrigatoriedade do “consentimento voluntário” por parte do participante da pesquisa.

Além do Código de Nuremberg, tem-se como diretriz para a realização de pesquisas em seres humanos a Declaração de Helsinque, aprovada em 1964. O objetivo da declaração, criada na 8ª Assembleia da Associação Médica Mundial (AMM) em Helsinque, na Finlândia, foi adotar um conjunto de recomendações e princípios básicos para nortear os médicos na conduta ética para a condução de pesquisa biomédica envolvendo seres humanos. As recomendações incluem os procedimentos requeridos para garantir a segurança e o bem-estar dos voluntários envolvidos em pesquisa clínica, como o consentimento livre e esclarecido e a aprovação dos protocolos por um Comitê de Ética.

A Declaração de Helsinque já passou por oito revisões: em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004 e a mais recente, em 2008. De acordo com a última versão,

aprovada na 59ª Assembleia Geral da AMM realizada em Seul, Coreia, em 2008, houve alteração dos artigos 29 e 30, de tal forma que se passou a admitir o uso de placebo em ensaios clínicos, mesmo quando há terapêutica estabelecida. A mudança na Declaração também permite a realização de estudos em que não se exija o acesso aos melhores meios profiláticos, diagnósticos e terapêuticos, após a conclusão do estudo. A flexibilização das exigências na nova Declaração de Helsinque representa um retrocesso nas garantias do participante da pesquisa, mas vale destacar que a Resolução CNS 441/2008 reafirma essas garantias, mantendo os seguintes textos da versão de 2000 da Declaração de Helsinque:

- a) Sobre o acesso aos cuidados de saúde: No final do estudo, todos os voluntários devem ter assegurados o acesso aos melhores métodos comprovados profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados pelo estudo;
- b) Utilização de placebo: Os benefícios, riscos, dificuldades e efetividade de um novo método devem ser testados comparando-os com os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos atuais. Isto não exclui o uso de placebo ou nenhum tratamento em estudos onde não existam métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento.

Na década de 1940, a Declaração dos Direitos Humanos assume um novo papel de proteção do indivíduo e, em 1982, o *Council for International Organization of Medical Sciences* (CIOMS) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicaram diretrizes internacionais para a pesquisa biomédica com seres Humanos, tendo sido revisado em 1993 e 2002 (SARTI et al, 2010).

No Brasil, a Resolução nº 1, de junho de 1988, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) foi a primeira tentativa de regulamentação de pesquisa clínica no Brasil. Esta

resolução, porém, não teve impacto prático. Em 1995, foi criado um Grupo Executivo de Trabalho (GET), com o objetivo de revisar as normas de pesquisa em nosso país. Esse grupo contou com a participação de representantes de diversas áreas sociais e profissionais, como médicos, biólogos, juristas, teólogos, empresários e representantes dos usuários. O grupo foi coordenado pelo professor Dr. William Saad Hossne, a quem a comunidade científica brasileira vem prestando justos tributos por sua fundamental importância para a ciência brasileira, principalmente na área de ética em pesquisa. Finalizando seus trabalhos, o GET elaborou a Resolução CNS 196/96, publicada no Diário Oficial da União em 10 de outubro de 1996, representando um passo significativo para a criação de regulamentações legais essenciais para a regulamentação da pesquisa clínica no Brasil. No entanto esta resolução foi revogada com a publicação da Resolução CNS 466/12.

Com a Resolução CNS 196/96, criou-se a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), órgão máximo da área, ligado ao Conselho Nacional de Saúde (CNS) – Ministério da Saúde (MS) e os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), vinculados às instituições de pesquisa. Tanto a CONEP quanto os CEP são colegiados multidisciplinares, de natureza deliberativa, consultiva e independente, cujos membros trabalham de forma voluntária, sendo vedada remuneração das 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.

Compete à CONEP o exame dos aspectos éticos das pesquisas envolvendo seres humanos, a adequação e atualização das normas atinentes e o registro e acompanhamento do trabalho realizado pelos CEP institucionais.

Nas denominadas áreas temáticas especiais, tais como estudos envolvendo ge-

nética e reprodução humana ou 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.

Toda pesquisa envolvendo seres humanos de forma direta (por ex., procedimentos e intervenções clínicas) ou indireta (por ex., pesquisa em registros de prontuário ou outros documentos do participante) deverá observar as exigências da Resolução 466/12. e suas resoluções complementares, que estabelecem parâmetros para as pesquisas envolvendo seres humanos em áreas temáticas específicas. Vale ressaltar a Resolução nº 251/97, que normatiza as pesquisas com novos fármacos, medicamentos e vacinas e testes diagnósticos.

Para o desenvolvimento da pesquisa clínica, alguns tópicos são fundamentais na avaliação ética de um projeto, dentre eles:

- ◆ Consentimento do participante;
- ◆ Privacidade das informações do participante;
- ◆ Aprovação pelos pares e comunidade.

Estes tópicos são fundamentados na Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, aclamada em 19 de Outubro de 2005 pela 33ª sessão da Conferência Geral da Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (*United Nations, Educational, Scientific and Cultural Organization – UNESCO*). Segundo esta Declaração, o consentimento prévio, livre e esclarecido do indivíduo envolvido deve ser baseado em informações adequadas e em qualquer intervenção médica preven-

tiva, diagnóstica e terapêutica. Quanto à privacidade e confidencialidade, estas devem ser respeitadas com o máximo possível de proteção das informações, não devendo ser usadas ou reveladas para outros propósitos que não aqueles para os quais foram coletadas (UNESCO, 2005). Privacidade é um princípio constitucional. Confidencialidade é um dever ético e legal.

O objetivo maior da avaliação ética de projetos de pesquisa é garantir que seja respeitada a dignidade humana. Nesta garantia devem ser incluídas todas as pessoas que possam vir a ter alguma relação com a pesquisa, seja o participante da pesquisa, o pesquisador, o trabalhador das áreas em que ela se desenvolve e, em última análise, a sociedade como um todo.

A conduta nos princípios éticos em pesquisa implica avaliar, entre outros aspectos, o respeito à autonomia e à dignidade dos voluntários de pesquisa, seguindo os quatro princípios da bioética, estabelecido por Beauchamps e Childress em 1978". (CASTILHO et al, 2005):

- ◆ Não maleficência – este princípio refere-se à garantia de prevenção contra danos previsíveis aos voluntários de pesquisa. Implica o compromisso do pesquisador em não infligir danos desnecessários, reduzir os efeitos adversos ou indesejáveis e minimizar o sofrimento que possa ser produzido pelas ações diagnósticas e terapêuticas no ser humano;
- ◆ Beneficência – a pesquisa, além de contribuir para o bem-estar, deve incluir todas as formas de ação que tenham o propósito de beneficiar os outros. Devem-se ponderar riscos e benefícios, buscando maximizar os benefícios e minimizar os danos e riscos. Neste caso, o bem do participante da pesquisa é prioritário em relação aos demais interesses da sociedade e da ciência;
- ◆ Justiça – a pesquisa deve ser conduzida de forma equitativa, com o objetivo de al-

cançar o máximo benefício para o maior número possível de pessoas, sem, contudo, deixar ninguém em desvantagem. O princípio de justiça pressupõe tratamento igual entre as pessoas, independentemente do país que sedia a pesquisa, assim como os benefícios futuros desta devem ser distribuídos equitativamente, não se restringindo apenas a uma parte da população.

- ◆ Autonomia – está relacionada com o consentimento voluntário, ou seja, com o direito do indivíduo de deliberar sobre suas escolhas pessoais e ter sua capacidade de decisão respeitada.

Esta avaliação é uma tarefa difícil e permeada por questionamentos reflexivos aos quais os profissionais envolvidos devem estar habituados (SCHUKLENK, s.d):

- Quais deveriam ser os objetivos clínicos adequados para nortear um estudo?
- É defensável o uso de controle com placebo em pesquisas envolvendo pacientes terminais?
- Pode existir, de fato, um ponto de equilíbrio clínico?
- É aceitável incluir mulheres em idade reprodutiva em experimentos clínicos?
- Devemos aceitar que prisioneiros e populações confinadas em campos de refugiados participem de pesquisas clínicas não terapêuticas?
- Qual a resposta ética adequada no que diz respeito à participação de pessoas mentalmente incapazes em estudos clínicos?
- É aceitável, nos experimentos realizados em países em desenvolvimento, adotar padrões reduzidos de tratamentos ou diferentes critérios para o grupo-controle em relação aos utilizados nos países desenvolvidos?
- É aceitável usar placebo quando há tratamentos consagrados?

○ comportamento ético pode ajudar a nortear uma conduta digna, a partir de uma discussão rica e produtiva, o que conduzirá a um consenso o mais ético e transparente possível para os projetos de pesquisa envolvendo seres humanos.

○ fim último da pesquisa é dignificar o ser humano.

DESMITIFICANDO O TERMO “COBAIA”

“Cobaia” é o termo originalmente usado para designar, através do latim científico, após ser apropriado por alguma língua indígena sul-americana, o roedor nativo desta região, da família dos caviídeos, mais conhecido como Porquinho-da-Índia (*Cavia porcellus*); por extensão (e em sentido figurado), passou a designar o campo ou objeto de alguma pesquisa científica, de acordo com a definição do dicionário Aurélio.

O uso do termo, quando aplicado a seres humanos que servem de objeto a pesquisas científicas é, muitas vezes, considerado pejorativo – havendo mesmo uma discussão ética no meio científico sobre usar ou não o termo. Debate-se que, no caso das cobaias animais, não há a escolha livre na participação de uma pesquisa, o que ocorre no caso de humanos; mesmo assim, diversas publicações leigas contribuíram para divulgar um uso pejorativo do termo.

Na pesquisa clínica, denominamos o voluntário de estudos clínicos de “voluntário da pesquisa”, que tem sua definição descrita em vários documentos. Na Resolução 466/12 é o (a) voluntário pesquisado (a), individual ou coletivamente, de caráter voluntário, vedada qualquer forma de remuneração. Também é definido no ICH/GCP como indivíduo que participa de um estudo clínico. Pode pertencer ao grupo dos que recebem o produto sob investigação ou ao grupo-controle.

REGULAMENTAÇÃO DAS PESQUISAS

Além da avaliação ética, existe também a avaliação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), feita para estudos com medicamentos e produtos para a saúde com finalidade de obter registro no país, e a da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), para estudos envolvendo microrganismos geneticamente modificados.

A Resolução RDC nº 09/2015 (Anvisa) substituiu a RDC 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 aprovado pela Anvisa. Essa medida aperfeiçoou os elementos sanitários existentes, de modo a possibilitar o acesso dos voluntários a terapias potencialmente inovadoras e eficazes, com as garantias éticas de segurança e bem-estar dos voluntários de pesquisa. Além disso, a resolução RDC nº 09/15 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 Centros de Pesquisa juntamente ao Centro Principal. Essa atualização da norma regulamentadora da pesquisa clínica permite desburocratizar e agilizar a análise dos projetos de pesquisa perante a Anvisa.

Ainda conforme estabelecido na Resolução RDC nº 09/15, esta resolução é aplicável a todos os ensaios clínicos 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 de acordo com os protocolos e as Boas Práticas Clínicas (BPC). No caso de ensaio clínico desenvolvido por investigador-patrocinador, a instituição com a qual ele tenha vínculo será o patrocinador primário.

O patrocinador primário pode delegar responsabilidades ao investigador, que será responsável pela condução do ensaio clínico na instituição, e, nesse caso, o investigador-patrocinador será o patrocinador secundário, sendo que, O patrocinador primário não pode delegar atividades de garantia da qualidade, auditorias e monitoria dos ensaios clínicos ao investigador-patrocinador, mas pode delegá-las a uma CRO (BRASIL, 2015).

Na Anvisa, a avaliação de protocolos de pesquisa clínica fica subordinada à Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos (GEPEC), que está subordinada à Gerência de Pesquisa, Ensaio Clínicos, Medicamentos Biológicos e Novos (GPBEN)

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 e ficou mais conhecida em nosso meio como “Lei de Patentes”. Mencione-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, de 5 de janeiro de 1995 (revogada), que autorizou a criação da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), e o Decreto nº 1.752, de 20 de dezembro do mesmo ano, que a regulamentou. Atualmente, o setor é regulamentado pela Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, que cria o Conselho Nacional de Biossegurança (CNBS) e reestrutura a CNTBio.

Além das normas que regulamentam as pesquisas clínicas em nível nacional, todos os projetos de pesquisa clínica devem obedecer às Boas Práticas Clínicas (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 Estados Unidos para discutir aspectos técnicos e científicos da regulação de medicamentos. Este guia trata dos requisitos técnicos para registro de produtos farmacêuticos para uso humano. Vale destacar o tópico E6 (R1), que é um Guia de Orientação de Boas Práticas Clínicas, 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 relatá-los à comunidade científica.

Em 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) entre os dias 2 e 4 de março de 2005, na República Dominicana. O objetivo do Documento das Américas é propor diretrizes para as boas práticas clínicas que podem servir como fundamento para as agências regulatórias, assim como para investigadores, comitês de ética, universidades e empresas no continente americano.

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. (ANVISA, s.d.)

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 2).

Fases da Pesquisa 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 primeira fase da pesquisa em seres humanos tem a finalidade de obter informações preliminares sobre a atividade farmacológica e, sobretudo, segurança. Mais de 90% das substâncias estudadas nesta fase são eliminadas, porque não demonstram suficiente atividade farmacológica/ terapêutica ou são demasiadamente tóxicas em humanos. Caso os estudos demonstrem atividade farmacológica específica e perfil de toxicidade aceitável, a pesquisa poderá passar para a fase clínica seguinte.

A Pesquisa Clínica pode ser dividida em **quatro etapas**, denominadas: Fase I, Fase II, Fase III e Fase IV (figura 2).

Estudo Fase I: a primeira das quatro fases de um estudo clínico é quando um ser humano

recebe pela primeira vez um novo produto medicamentoso. Em geral, envolve uma pequena população de voluntários saudáveis, com o objetivo de conhecer dados sobre segurança e seu perfil farmacocinético, e, quando possível, um perfil farmacodinâmico (CNS, 1997).

Estudo Fase 2: após completar com sucesso o estudo fase I, o medicamento é, então, testado quanto a sua segurança e eficácia em uma população pequena de voluntário afetados pela doença ou condição para a qual o novo medicamento foi desenvolvido. Aqui se procura estabelecer a relação dose-resposta com o objetivo de obter sólidos antecedentes para a descrição de estudos fase III (CNS, 1997).

Estudo Fase 3: a terceira e última fase, a pré-aprovação do novo medicamento, é conduzida em um número maior e variado de voluntários, todos portadores da doença ou condição para a qual o medicamento foi desenvolvido, com o objetivo de determinar dados de segurança e eficácia a curto e longo prazo. Nessa fase, são avaliadas suas reações adversas e sua interação com uma variedade de fatores como sexo, idade, raça, ou 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 Vigilância Pós-comercialização para estabelecer a eficácia do produto, o valor terapêutico, o 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 farmacoe epidemiologia, farmacovigilância e bioequivalência. Depois que um medicamento e/ou especialidade medicinal é comercializado, as pesquisas clínicas desenvolvidas com o objetivo de explorar novas indicações, novos métodos de administração ou novas associações são considerados estudos de novo medicamento e/ou especialidade medicinal (MERCOSUL, 1996).

Estudos de Bioequivalência

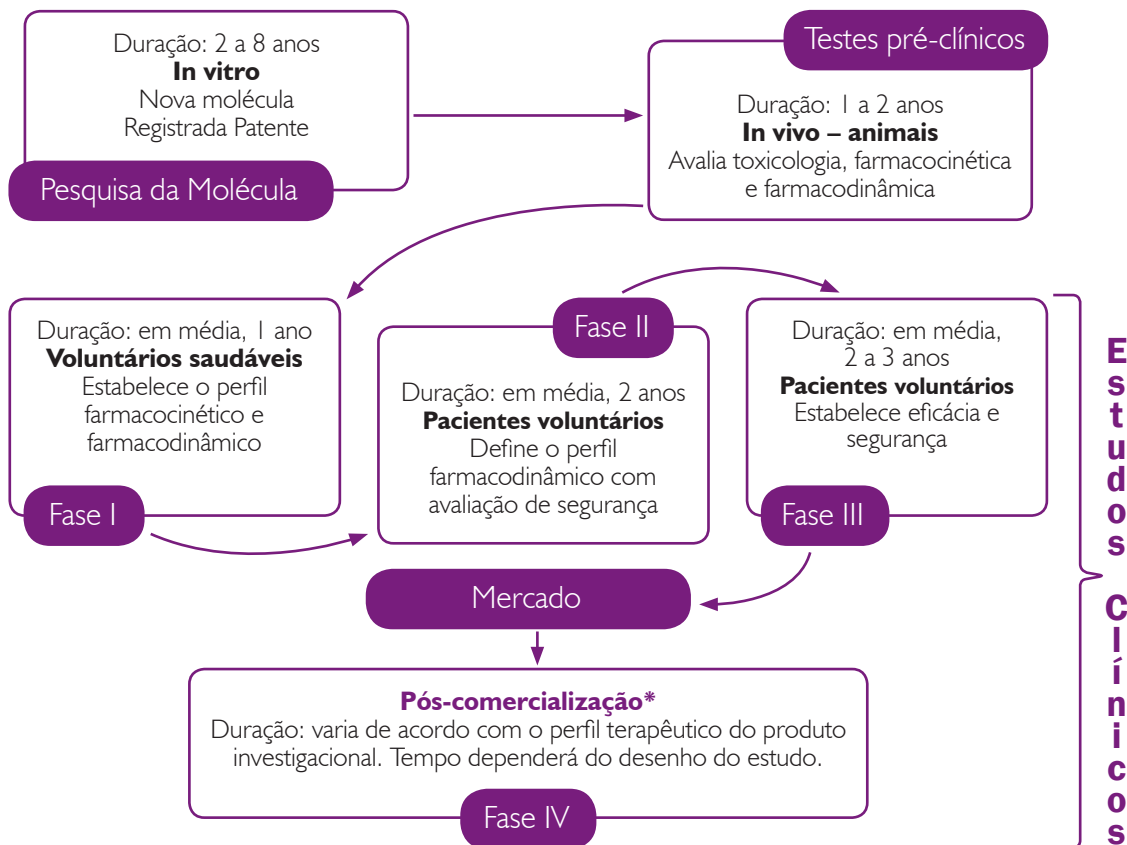
Após o período de patente é possível desenvolver e testar uma cópia do produto inovador e, posteriormente, caso os resultados sejam satisfatórios, registrá-lo como medicamento genérico.

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 nº 41, de 28 de abril de 2000, estes estudos são conduzidos por meio de três etapas – denominadas 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). 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. 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, de forma a permitir a recuperação segura e confiável dos dados do estudo.

Desde 2009, com a Instrução Normativa Nº 4, de 11/05/2009, 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 Boas Práticas Clínicas (Documento das Américas) (ANVISA, s.d.).



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

Figura 2 – Representação das fases de pesquisa

CONDUÇÃO DOS ESTUDOS CLÍNICOS

Os estudos clínicos devem sempre ser conduzidos de acordo com os princípios éticos e condizentes com as Boas Práticas Clínicas e as exigências regulatórias aplicáveis. Uma pesquisa clínica somente deve ser iniciada quando os seus benefícios justificam os riscos e inconveniências.

A primeira etapa de um estudo clínico é o desenvolvimento do protocolo de pesquisa, que deve ser submetido a um Comitê de Ética em Pesquisa para aprovação antes de iniciar a coleta de dados, pelo Plataforma BRASIL sistema oficial do sistema CEP/CONEP.

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; local de realização das diferentes etapas da pesquisa);
- ◆ Informações relativas ao participante da pesquisa (critérios de inclusão e exclusão, forma de recrutamento);
- ◆ Qualificação dos pesquisadores (anexar currículo ou indicar link para o Currículo Lattes);
- ◆ Termo de compromisso do pesquisador responsável e da instituição de cumprir com os termos da resolução 466/12.

Com o parecer favorável do CEP, segue-se para 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 são escolhidos para participar do estudo clínico. O pesquisador deve conduzir o estudo em conformidade com

o protocolo com parecer favorável e qualquer alteração deve ser submetida à análise do CEP.

Antes da inclusão no estudo, é necessário que os voluntários ou seus representantes legais assinem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este documento tem o objetivo de esclarecer e proteger o participante da 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, a liberdade do participante de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, garantia do sigilo sobre os dados confidenciais, as formas de ressarcimento das despesas e as formas de assistência imediata e assistência integral diante de eventuais danos.

O desenho do estudo clínico pode ser:

- ◆ **ABERTO:** O participante da pesquisa e o investigador sabem o que está sendo administrado ao paciente.
- ◆ **SIMPLES-CEGO:** Apenas o participante da pesquisa não sabe que tratamento ele está recebendo.
- ◆ **DUPLO-CEGO:** O participante da pesquisa e o investigador não sabem qual tratamento foi designado a cada paciente.
- ◆ **COM MAIS DE UM GRUPO DE ESTUDO:** Pode ser paralelo ou *crossover* (cruzado). No paralelo, os voluntários de pesquisa são randomizados e recebem diferentes tipos de tratamento. Já no *crossover*, comparam-se dois ou mais tratamentos em que os voluntários, depois de completar um dos

tratamentos, são movidos para outro tratamento. A principal vantagem desse estudo é eliminar a grande variação existente entre indivíduos em resposta a um tratamento, tendo em vista que todos os tratamentos são atribuídos a todos os indivíduos.

A figura 3 ilustra um estudo em paralelo e um estudo cruzado envolvendo dois tratamentos distintos, denominados hipoteticamente de tratamento A e tratamento B:

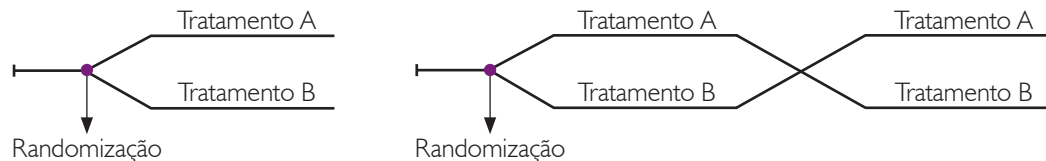


Figura 3 – Esquema de estudo randomizado

As informações obtidas sobre cada participante da pesquisa 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 pela própria pesquisa (entrevistas, questionários e exames diversos). As informações sobre os voluntários de pesquisa são relatadas ao patrocinador por meio de uma Ficha Clínica, que deve ser gerado desde os primeiros exames médicos e laboratoriais ainda no período de seleção, e é alimentado durante todo decorrer do estudo.

Todas as informações do estudo clínico devem ser registradas, manuseadas e arquivadas de modo a permitir interpretações, verificações e relatos precisos. De acordo com a Resolução CNS 466/12466/12, cabe ao pesquisador responsável pelo projeto de pesquisa manter em arquivo, sob sua guarda, durante cinco anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP.

Durante e após a participação de um paciente em um estudo, o pesquisador deve garantir o tratamento médico adequado ao participante em qualquer evento adverso 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. O pesquisador deve também atender às exigências legais aplicáveis quanto aos relatos de EAS às autoridades regulatórias e ao CEP. 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 Notivisa.

A análise dos dados pode ser realizada periodicamente, especialmente para verificação da segurança do produto (e/ou tratamento) em investigação. Quando o estudo clínico é finalizado, realiza-se a análise estatística final. As conclusões retiradas da análise dos dados obtidos são finalizadas e agregadas, de forma a serem apresentadas como argumento à(s) autoridade(s) de regulação sanitária para o registro e comércio do produto, ou para a divulgação científica.

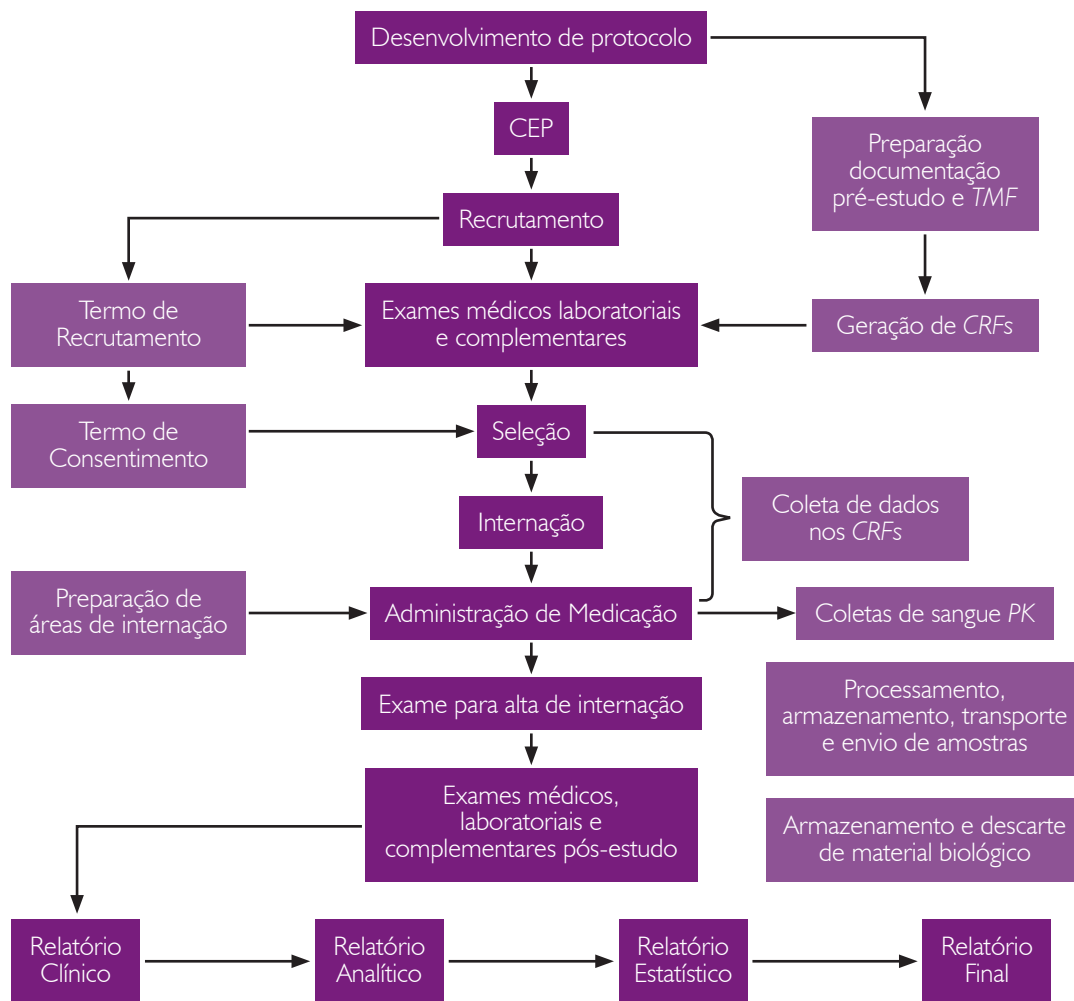
Do ponto de vista ético, é desejável que toda pesquisa vise à publicação dos seus resultados, sejam eles favoráveis ou não. Para estudos de Fase III, a Anvisa

exige a apresentação de comprovante de que a pesquisa clínica está registrada na base de dados de registro de pesquisas clínicas *International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO)* / Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) ou outras reconhecidas pelo *International Committee of Medical Journal 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 compõe a rede da Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos da Organização Mundial da Saúde. 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 pesquisa clínica envolve várias etapas, que vão desde o delineamento do projeto (levantamento bibliográfico, definição dos objetivos, metodologia e infraestrutura), passando pela análise do Comitê de Ética em Pesquisa, recrutamento dos voluntários de pesquisa, realização de exames laboratoriais, elaboração de relatórios, análise dos resultados e, finalmente, divulgação do trabalho. Segue esquema ilustrando os principais procedimentos de uma pesquisa clínica (figura 4):

Figura 4 – Procedimentos da pesquisa clínica



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

LEGISLAÇÃO

Presidência da República

Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996 - Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial.

Lei nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004 - Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências.

Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005 - Revoga a Lei Nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995. Estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados 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).

Decreto nº 1.752, de 20 de dezembro de 1995 - Regulamenta a Lei nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e dispõe sobre a vinculação, competência e composição da CTNBio.

Decreto nº 5.563, de 11 de outubro de 2005 - Regulamenta a Lei nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004, que dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo, e dá outras providências.

Ministério da Saúde

Portaria MS nº 2.201, de 14 de setembro de 2011 - Estabelece as Diretrizes Nacionais para Biorrepositório e Biobanco de Material Biológico Humano com Finalidade de Pesquisa.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004 - Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde.

RDC nº 302, de 13 de outubro de 2005 - Dispõe sobre o Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos.

RDC nº 36 de 27 de junho de 2012 - Altera a RDC nº 39, de 05 de junho de 2008, e dá outras providências.

RDC nº 09, de 20 de Fevereiro de 2015 - Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

RDC nº 10, de 20 de Fevereiro de 2015 - Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil.

Instrução Normativa nº 4, de 11 de maio de 2009 - Institui guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas.

Instrução Normativa nº 2, de 3 de maio de 2012 - Dispõe sobre as solicitações e procedimentos de avaliação de licenciamentos de importação para pesquisas clínicas regulamentadas pela RDC 39, de 5 de junho de 2008.

Instrução Normativa nº 3, de 3 de maio de 2012 - Dispõe sobre instrumentos que preconizam a racionalização de procedimentos para análise técnica pela Anvisa de solicitações de transferência global de responsabilidades de Processos de Anuência em Pesquisa Clínica.

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, de 28 de abril de 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, de 3 de junho de 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.

RE nº 894, de 29 de maio de 2003 - Determina a publicação do Guia para protocolo e relatório técnico de estudo de bioequivalência.

RE nº 895, de 29 de maio de 2003 - Determina a publicação do Guia para elaboração de relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

RE nº 897, de 29 de maio de 2003 - Determina a publicação do Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência.

RE nº 898, de 29 de maio de 2003 - Determina a publicação do Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

RE nº 899, de 29 de maio de 2003 - Determina a publicação do Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.

RE nº 1.170, de 19 de abril de 2006 - Determina a publicação do Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos.

Conselho Nacional de Saúde

Resolução CNS nº 240, de 5 de julho de 1997 - Define representação de usuários nos CEPs e orienta a escolha.

Resolução CNS 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.

Resolução CNS nº 292, de 8 de julho de 1999 - Complementa a resolução CNS 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, de 16 de março de 2000 - Assegura ao paciente o melhor tratamento diagnóstico ou terapêutico comprovado; manifestação contrária ao uso de placebo diante da existência de métodos diagnósticos terapêuticos comprovados.

Resolução CNS nº 304, de 9 de agosto de 2000 - Contempla norma complementar para a área de Pesquisas em Povos Indígenas.

Resolução CNS nº 340, de 8 de julho de 2004 - Aprova diretrizes para análise ética e tramitação de projetos de pesquisa da área temática especial de genética humana.

Resolução CNS nº 346, de 13 de janeiro de 2005 - Definição do termo e tramitação de projetos multicêntricos.

Resolução CNS nº 370, de 8 de março de 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, de 12 de maio de 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, de 12 de dezembro de 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.

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, Luis 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 demonstrou 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 694 Comitês de Ética registrados no Brasil? Segundo dados de 2014 da CONEP, desse total, 187 são localizados no Estado de São Paulo.

SITES DE INTERESSE

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

ANVISA – <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>

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

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

CONEP – <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 - Conselho Nacional de Saúde e CONEP – <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 – <http://www.sbppc.org.br/site/>

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

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

REFERÊNCIAS

- ALIGIERI, P.; TANNUS, G.; LINS, E. *Indústria Farmacêutica: Impacto na Evolução da Pesquisa Clínica*. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 50. n. 4. São Paulo, 2004.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Relatório de Atividades 2008*. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/968d4600474576378448d43fbc4c6735/relatorio_atividades_2008.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em: 29 ago. 2012.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Pesquisa Clínica*. Disponível em: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:wG_ekL_UejEJ:www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm+%&cd=2&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>. Acesso em: 01 abr. 2012.
- CASTILHO, E. A.; KALIL, J. *Ética e Pesquisa Médica: Princípios, Diretrizes e Regulamentações*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 2005.
- CNS. Conselho Nacional de Saúde. *Mapa de CEPs*. Disponível em <http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/CONEP/aquivos/03_jul_MAPA_CEP_ATUALIZADO.pdf>. Acesso em 28 ago. 2012.
- CNS. 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.
- DAINESI, S.M. *Agilizando o Processo Regulatório de Estudos Clínicos no Brasil*. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 51. n. 3. São Paulo, 2005.
- DE LIMA, F.F.F; PEREIRA, M.A.P. *O papel do Brasil no cenário mundial da pesquisa clínica*. **Prática Hospitalar**, n. 82, 2012.
- ELKIS, H; GATTAZ, W.F. Algumas recomendações para estudos com placebo. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 22, n. 4, Dec. 2000. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-4446200000400001&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 30 Ago. 2012.

EMA. 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 <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/v10_chap5_en.pdf> Acesso em 30 ago. 2012.

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.

GARRAFA, V.; LORENZO, C. *Helsinki 2008: Redução de Proteção e Interesses Privados de Maximização.* **Revista da Associação Médica Brasileira.** v. 55. n. 5. São Paulo, 2009.

GLICKMAN, S. W.; MCHUTCHISON, J. G.; PETERSON, E. D.; CAIRNS, C. B.; HARRINGTON, R. A.; CALIFF, R. M.; SCHULMAN, K. A. *Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research.* **The New England Journal of Medicine.** 2009.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia Estatística. *Em 2010, 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.

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

IMS Health. *The Pharmerging 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.

Kline, D. *Clinical Trials in Latin America.* White Paper, DataEdge, Fast Track Systems Inc., November, 2001.

MERCOSUL. Mercado Comum do Sul. Boas Práticas Clínicas. *Resolução Nº 129/96.* Disponível em <<http://www.bioetica.ufrgs.br/bpcmerco.htm>>. Acesso em 29 ago. 2012.

MS. Ministério da Saúde. *Declaração Sobre Pesquisa Clínica*. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/decit_10anos.pdf> Acesso em: 02 abr. 2012.

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.

MS. Ministério da Saúde. *Fortalecimento da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino*. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/relatorio_RNPC_jul_2008.pdf> Acesso em: 02 abr. 2012.

MS. Ministério da Saúde. *Rede Nacional de Pesquisa Clínica do Brasil: Respostas e Redução da Dependência Estrangeira*. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n3/24.pdf>> . Acesso em: 02 abr. 2012.

RODRIGUES, D.G. *Clinical Research and Drug Development in Latin America: Weighing the Pros and Cons, Talking About the Future*. Clinical Research Department, Libbs Pharmaceuticals Ltd, J. Investig. Med. 2007.

SARTI, F. M.; SANTOS, G. A. *Ética, Pesquisa e Políticas Públicas*. Rubio. Rio de Janeiro, 2010.

SCHUKLENK, U. *Introdução à ética em pesquisa*. Disponível em: <<http://www.udo-schuklenk.org/files/modulo1.pdf>> Acesso em: 01 abr. 2012.

SOBRAL, M. C.; SBRAGIA, R. *Estrutura de P&D Global: O Caso Novartis*. **Revista Espacios**. v. 28, 2007.

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

GLOSSÁRIO DE TERMOS EM PESQUISA CLÍNICA

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 da pesquisa, 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 da pesquisa, em situações em que este dela necessite.

ASSISTÊNCIA INTEGRAL

É aquela prestada para atender complicações e danos decorrentes, direta ou indiretamente, da pesquisa.

BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS (BPC)

As boas práticas clínicas 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, comitê de ética, 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 boas práticas clínicas, 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 Organização Mundial da Saúde.

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 Comitê de Ética para conhecimento.

CENTRO DE PESQUISA

Local onde é realizada a pesquisa. O centro precisa ter uma infraestrutura adequada para atender os voluntários, sala para coleta de exames ou outros procedimentos médicos necessários para a realização da pesquisa. De maneira geral, os centros de pesquisa possuem uma equipe de funcionários formados por médicos, enfermeiros, farmacêuticos e auxiliares. Os centros de pesquisa precisam estar afiliados a algum Comitê de Ética.

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 Conselho Nacional de Saúde (CNS), criada pela Resolução 196/96 do CNS/MS.

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 (participante 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 Comitês de Ética em Pesquisa no Brasil estão contidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

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

CONFIDENCIALIDADE

Prevenção contra a divulgação ou revelação, a indivíduos não autorizados, das informações de propriedade do patrocinador, 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 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (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 pes-

quisa. 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 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 respostas 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.

GCP (GOOD CLINICAL PRACTICE)

Sigla na língua inglesa que denota Boas Práticas Clínicas.

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 466/12 do CNS o papel do pesquisador responsável na Pesquisa Clínica, sendo ele a pessoa responsável pela coordenação da pesquisa e responsável 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 Boas Práticas Clínicas 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 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, 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, essas

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 paciente 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 Comitê de Ética e/ou outras agências regulatórias como CONEP (Conselho Nacional de Ética em Pesquisa) e Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

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.

VOLUNTÁRIO DE PESQUISA

Os voluntários de pesquisa são os voluntários que receberão a medicação em teste; sua participação é voluntária e seus dados, confidenciais. Para confirmar sua participação, o voluntário sadio ou participante deve assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 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.

VOLUNTÁRIOS 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 466/12 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.

ENDEREÇOS E TELEFONES

www.crfsp.org.br

SEDE

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

SUBSEDE NORTE

Rua Duarte de Azevedo, 448 – 1º
andar – cj 12 – Edifício Brasília Profes-
sional Center – Santana
São Paulo – SP – CEP 02036-021
Tel.: 2283-0300 / Fax: 2978-4990

SECCIONAIS

Adamantina: Tel.: (18) 3522-2714
Araçatuba: Tel.: (18) 3624.8143
Araraquara: Tel.: (16) 3336.2735 /
(16) 3336.6929
Avaré: Tel.: (14) 3733.3583 / Fax: (14) 3733.3617
Barretos: Tel.: (17) 3322.6826 / Fax:
(17) 3323.6918
Bauru: Tel.: (14) 3224.1884 / Fax: (14) 3234.2079
Bragança Paulista: Tel.: (11) 4032.8617
Campinas: Tel.: (19) 3251.8541
(19) 3252.4490 / Fax: (19) 3255.8608
Caraguatatuba: Tel.: (12) 3882.2454/ Fax:
(12) 3882.1855
Fernandópolis: Tel.: (17) 3462.5856
Fax: (17) 3462.7944
Franca: Tel./Fax: (16) 3721.7989
Guarulhos: Tel.: (11) 2468.1501 / Fax: (11) 2229.1312
Jundiaí: Tel.: (11) 4586.6065

SUBSEDE CENTRO

Rua Santa Isabel, 160 – 6º andar –
Vila Buarque – São Paulo-SP
Telefone:(11)3337-0107

SUBSEDE SUL

Rua Américo Brasiliense, 1490 - 6º Andar - Cj. 64 –
Santo Amaro - CEP 04715-005 - São Paulo - SP
Telefone (11) 5181-2770 - Fax (11) 5181-2374

SUBSEDE LESTE

Rua Honório Maia, 254 - Tatuapé
CEP 03072-000 - São Paulo - SP
Telefone (11) 2092-4187 - Fax (11) 2093-384

Marília: Tel.: (14) 3422.4398
Mogi das Cruzes: Tel.: (11) 4726.5484
Osasco: Tel.: (11) 3682.2850 / Fax: (11) 3685.9063
Piracicaba: Tel.: (19) 3434.9591/ 3435.7093 / Fax:
(19) 3402.7992
Presidente Prudente: Tel.: (18) 3223.5893 / Fax:
(18) 3916.1192
Registro: Tel.: (13) 3822.1979
Ribeirão Preto: Tel.: (16) 3911.9016/(16) 3911.5054
Santo André: Tel.: (11) 4437.1991
Santos: Tel.: (13) 3233.5566 Fax: (13) 3221.6781
São João da Boa Vista: Tel.: (19) 3631.0441
São José dos Campos: Tel.: (12) 3921.4644 /
3942.2792 / Fax: (12) 3921.4644
São José do Rio Preto: Tel.: (17) 3234.4043 /
3234.4971 / Fax: (17) 3234.5027
Sorocaba: Tel.: (15) 3233.8130
Zona Leste: (11) 2361.9152 /Fax: (11) 2361.8542



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