

# **Revisão de Estudos Clínicos: Um Guia para o Comitê de Ética**

*Editores*

**Johan PE Karlberg e Marjorie A Speers**

**Centro de Estudos Clínicos, Universidade de Hong Kong  
RAE de Hong Kong, RP da China**

**Associação para a Certificação de Programas de Proteção  
em Pesquisas em Humanos, Inc.  
Washington, DC, EUA**





# Revisão de Estudos Clínicos: Um Guia para o Comitê de Ética

*Editores*

**Johan PE Karlberg e Marjorie A Speers**

**Centro de Estudos Clínicos, Universidade de Hong Kong  
RAE de Hong Kong, RP da China**

**Associação para a Certificação de Programas de Proteção  
em Pesquisas em Humanos, Inc.  
Washington, DC, EUA**



*Revisão de Estudos Clínicos: Um Guia para o Comitê de Ética*

Impresso em Hong Kong, RP China, Março de 2010

Editora: Karlberg, Johan Petter Einar

E-mail: [editorialboard@ClinicalTrialMagnifier.com](mailto:editorialboard@ClinicalTrialMagnifier.com)

Copyright © 2010 Karlberg, Johan Petter Einar

ISBN 978-988-19041-1-9

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desse livro pode ser reproduzida ou distribuída de forma alguma ou por qualquer meio, ou armazenada em um banco de dados ou sistema de armazenamento e recuperação de informações, sem a prévia permissão por escrito do autor.

## Sumário

<b>Sumário</b> .....	1
<b>Prefácio</b> .....	5
<b>Colaboradores</b> .....	7
<b>Comentários dos Colaboradores</b> .....	8
<b>Termos de Uso</b> .....	11
<b>Siglas</b> .....	13
<b>Capítulo 1. Introdução</b> .....	15
<b>1.1 Ética e Bioética</b> .....	15
Códigos de Ética – A Declaração de Helsinque.....	15
Código de Ética – A Diretriz ICH GCP.....	16
Código de Ética – Comitê de Ética.....	17
Não há um Código de Ética Universal para Comitês de Ética.....	17
Definição de Comitê de Ética.....	18
<b>1.2 Estudos Clínicos no Contexto da Pesquisa Biomédica</b> .....	19
Pesquisas Clínicas sobre Produtos Medicinais.....	19
Estudos Clínicos com Risco Baixo e Alto.....	20
Patrocinadores de Estudos Clínicos.....	21
<b>1.3 Agentes da Pesquisa Clínica e Suas Responsabilidades</b> .....	23
Autoridade Regulatória de Medicamentos.....	23
Patrocinador.....	24
Investigador.....	24
Comitê de Ética.....	25
Participante do Estudo.....	26
Prestador de Serviços para Estudos Clínicos.....	26
Organização de Suporte ao Centro.....	27
Comitê de Segurança e Monitorização de Dados.....	27
<b>Capítulo 2. Características dos Estudos Clínicos</b> .....	29
<b>2.1 Objetivos dos Estudos Clínicos</b> .....	29
<b>2.2 Desenho dos Estudos Clínicos</b> .....	30
A Importância do Desenho de Estudos Clínicos.....	30
Equilíbrio Clínico ( <i>Equipose</i> ).....	32
Estudos Clínicos de Superioridade, Não inferioridade e Equivalência.....	32
Tipos de Desenhos de Estudos Clínicos.....	32
Estudo Clínico com Desenho Adaptativo.....	34
<b>2.3 Controles de Estudos Clínicos</b> .....	35
Tratamento com Placebo.....	36
<b>2.4 Desfechos/Endpoints dos Estudos Clínicos</b> .....	38
Definição de Desfecho/Endpoint de um Estudo Clínico.....	38
Desfechos/Endpoints Primários e Secundários.....	39
Desfechos/Endpoints Clínicos ou Substitutos.....	40
Desvantagens do Uso de Desfechos/Endpoints Substitutos.....	41
Exemplo: Desfecho/Endpoint Substituto na Área Cardiovascular.....	42
<b>2.5 Randomização</b> .....	43
<b>2.6 Mascaramento</b> .....	44
<b>2.7 Tamanho da Amostra</b> .....	46
<b>2.8 Fases do Estudo</b> .....	47

Visão Geral do Desenvolvimento de Medicamentos .....	47
Resumo das Fases dos Estudo .....	48
Estudos Fase 0 .....	50
Farmacologia Humana/Estudos Clínicos Fase I .....	51
Avaliação de Risco/Gestão da Farmacologia Humana/Estudos Fase I.....	52
Estudos Clínicos Fase II/Exploratórios.....	53
Estudos Clínicos Fase III/Confirmatórios Terapêuticos.....	54
Estudos Clínicos Fase IV/Usos Terapêuticos .....	55
<b>2.9 Estudos Multicêntricos.....</b>	<b>56</b>
Globalização Ininterrupta de Estudos Clínicos Patrocinados pela Indústria.....	58
<b>Capítulo 3. Ciência, Ética e Garantia da Qualidade dos Estudos Clínicos.....</b>	<b>61</b>
<b>3.1 Pesquisa em Seres Humanos .....</b>	<b>61</b>
Pontos Essenciais da Revisão de Estudos Clínicos pelo CE .....	62
Garantia de Proteção em Pesquisa em Humanos .....	63
Estudos Clínicos de Hoje – Um Único Padrão .....	63
<b>3.2 Ciência dos Estudos Clínicos .....</b>	<b>64</b>
<b>3.3 Problemas Éticos dos Estudos Clínicos .....</b>	<b>65</b>
Relação Risco-Benefício .....	65
Avaliação Científica do Protocolo de um Estudo Clínico .....	66
Processo do Consentimento Livre e esclarecido .....	69
Análise Secundária do Banco de Dados Clínico .....	74
Participantes Vulneráveis .....	74
Privacidade e Confidencialidade .....	75
Monitorização da Segurança.....	75
Procedimentos de Recrutamento de Participantes.....	77
Qualificação do Investigador e Funcionários da Pesquisa.....	79
Conflito de Interesses Financeiros .....	80
Seguro e Indenização para Estudos Clínicos.....	81
Documentos Essenciais do Estudo Clínico.....	82
Registro do Estudo Clínico .....	83
Divulgação dos Resultados de Estudos .....	84
Operação de um CE.....	85
<b>3.4 Questões Relacionadas aos Procedimentos do CE .....</b>	<b>86</b>
Leis e Diretrizes Institucionais Locais.....	86
Revisão Proporcional pelo CE: Expressa/Completa .....	86
Aceitabilidade do Estudo.....	87
Revisão Continuada .....	88
Emendas ao Estudo .....	88
Relato de Eventos Adversos.....	89
Problemas Inesperados.....	90
Reclamações.....	90
Recursos .....	90
Não-conformidade.....	90
Suspensão ou Encerramento de um Estudo .....	91
<b>3.5 Garantia de Qualidade de Estudos Clínicos .....</b>	<b>91</b>
Orientações e Cumprimento Legal sobre Garantia de Qualidade .....	91
Garantia em Geral .....	93
Garantia de Qualidade Clínica e Pré-Clínica.....	94
Monitorização do Desempenho do Centro.....	96
<b>3.6 Programa de Certificação de Proteção em Pesquisa em Humanos.....</b>	<b>97</b>
<b>3.7 Os Padrões de Certificação da AAHRPP .....</b>	<b>98</b>

Organização.....	98
Comitê de Ética .....	100
Investigador e Sua Equipe.....	102
Garantia de Qualidade e Controle de Qualidade.....	103
<b>Capítulo 4. Cenários de Revisão pelo Comitê de Ética .....</b>	<b>105</b>
<b>4.1 Introdução à Prática de Revisão pelo CE.....</b>	<b>105</b>
Relação Risco-Benefício – Cenários.....	106
Processo de Consentimento Livre e esclarecido – Cenários.....	109
Participantes Vulneráveis – Cenários.....	114
Privacidade e Confidencialidade – Cenários.....	117
Monitorização de Segurança dos Dados – Cenários.....	119
Procedimentos de Recrutamento de Participantes – Cenários .....	120
Qualificação do Investigador – Cenários.....	124
Conflito de Interesses – Cenários .....	126
Seguro e Indenização de Estudos Clínicos – Cenários .....	129
Documentos Essenciais do Estudo Clínico – Cenários .....	132
Registro de Estudos Clínicos – Cenários .....	133
Divulgação dos Resultados do Estudo – Cenários .....	135
Leis Locais e Diretrizes Institucionais – Cenários .....	136
Revisão proporcional pelo CE: Expressa/Completa – Cenários .....	137
Revisão Continuada – Cenários .....	140
Aceitabilidade do Estudo – Cenários.....	141
Emendas ao Estudo – Cenários.....	144
Relato de Eventos Adversos – Cenários .....	145
Problemas Inesperados – Cenários .....	147
Suspensão ou Encerramento de um Estudo.....	150
Reclamações – Cenários .....	151
Recursos/Apeleções – Cenários .....	152
Não conformidade - Cenários .....	153





## Prefácio

A proposta deste manual foi uma iniciativa da Pfizer dos EUA, que forneceu ao Centro de Pesquisa Clínica da Universidade de Hong Kong, RAE de Hong Kong, RP da China, um subsídio para seu desenvolvimento. O protocolo de layout do projeto geral foi aceito pela Pfizer em julho de 2009. O subsídio não foi vinculativo, ou seja, a Pfizer não interferiu de forma alguma no projeto, exceto ao fazer comentários não obrigatórios ao produto final.

Todo o texto deste manual foi escrito por Johan PE Karlberg. Marjorie A Speers fez comentários essenciais e consideráveis sobre o conteúdo da primeira versão e versões posteriores. Um grupo de especialistas internacionais em proteção em pesquisa em humanos, em sua maioria trabalhando em instituições ou organizações sem fins lucrativos – vide Colaboradores para mais informações – revisaram e deram sugestões importantes sobre o conteúdo e versão final. Esse material foi criado unicamente com a intenção de promover a proteção de seres humanos participantes de estudos clínicos.

Esse manual será traduzido para vários idiomas e será disponibilizado sem custos em versão eletrônica na Internet (<http://www.ClinicalTrialMagnifier.com>), e será fornecido impresso com cobrança de uma taxa. O objetivo é estabelecer atividades educativas, desenvolvidas com base no manual, em associação com instituições acadêmicas líderes mundialmente.

Marc B Wilenzick, Chefe de Conformidade Jurídica, Pfizer P&D, Nova Iorque, EUA, entrou em contato com Johan PE Karlberg em maio de 2009 e propôs o projeto de desenvolvimento de um guia de ética. A primeira pergunta levantada foi: “Por que abordar a Universidade de Hong Kong e não uma instituição médica líder nos EUA ou na Europa?” A resposta foi: “Por causa do informativo mensal que vocês produzem, o *Clinical Trial Magnifier* (<http://www.ClinicalTrialMagnifier.com>), o que pode mesmo ser um motivo válido. O projeto foi um grande desafio, mas também uma honra. O produto final se adequa bem à missão do Centro de Estudos Clínicos (*Clinical Trials Centre*) como uma das organizações líderes em pesquisa acadêmica da Ásia, alinhado com a missão da Associação para Certificação de Programas de Proteção em Pesquisa em Humanos [Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, Inc.], Washington, DC, a única organização de certificação de pesquisa em humanos sem fins lucrativos dos EUA.

A partir do momento em que nos interessamos pelo convite, organizamos uma teleconferência com dez diretores globais da Pfizer para discutirmos o objetivo geral do projeto. Ficou claro que havia uma grande demanda mundial para treinamento de membros de comitês de ética sobre como revisar protocolos de estudos clínicos, especialmente em organizações de saúde fora das instituições acadêmicas líderes em locais emergentes em estudos clínicos, incluindo Brasil, China, Índia e Rússia, mas também em outras regiões emergentes como: Argentina, Bulgária, Chile, Colômbia, Croácia, República Tcheca, Estônia, Hong Kong, Hungria, Letônia, Lituânia, Malásia, México, Peru, Filipinas, Polônia, Romênia, Sérvia, Cingapura, Eslováquia, África do Sul, Coreia do Sul, Taiwan, Tailândia, Turquia e Ucrânia. Em 2009, cerca de 25% dos centros envolvidos em estudos clínicos patrocinados pela indústria localizavam-se em países emergentes, correspondendo a 12.500 centros anualmente - ou 50 revisões de estudos clínicos por comitês de ética a cada dia útil.

Embora a publicação seja intitulada *Revisão de Estudos Clínicos: Um Guia para o Comitê de Ética*, ela foi desenvolvida cuidadosamente para ser útil e relevante para todas as outras categorias de profissionais que estejam entrando na área de pesquisa clínica. Nós recomendamos enfaticamente que qualquer pessoa, iniciante ou experiente na área de pesquisa clínica, que queira aprender mais sobre os conceitos básicos modernos de ética da pesquisa em humanos e metodologia da pesquisa clínica, que estude este manual. Os leitores também podem ser profissionais atuando como investigadores, enfermeiras, pesquisadoras, funcionários de apoio a pesquisa, administradores de comitês de ética,

funcionários administrativos de desenvolvimento de orçamento e contrato, monitores, gerentes de projeto, bioestatísticos, gerentes de dados clínicos, reguladores ou inspetores.

Precisamos enfatizar que *nada neste manual prevalece sobre ou invalida leis, regulamentos e diretrizes locais*. O material foi desenvolvido para oferecer um *background* teórico e geral sobre estudos clínicos, seguindo os princípios gerais da Declaração de Helsinque e da Diretriz ICH GCP E6. O capítulo final inclui cerca de 50 cenários/situações enfrentados por comitês de ética, que cobrem a maioria das áreas de ética em pesquisa em humanos. Muitos destes cenários foram utilizados em atividades de treinamento de membros de comitês de ética, e mostraram ser excepcionalmente úteis em traduzir a teoria para a prática, especialmente para profissionais iniciantes em pesquisa clínica.

Gostaríamos de expressar a nossa gratidão aos consultores por seus valiosos comentários e críticas positivas à versão final deste manual, e ao Sr. Marc B Wilenzick da Pfizer P&D, por atuar como representante do patrocinador, e também como catalisador do projeto. Todos os colaboradores que participaram como indivíduos não representam as instituições, organizações ou empresas onde trabalham.

Embora todos os consultores tenham concordado com o conteúdo geral deste Guia, alguns ocasionalmente discordaram sobre pontos específicos. Todos os consultores reservam o direito de se pronunciar publicamente sobre opiniões diferentes a qualquer momento.

Março de 2010

Hong Kong RAE, RP da China e Washington, DC, EUA

Johan PE Karlberg e Marjorie A Speers

## Colaboradores

### *Editores*

Johan PE Karlberg, Doutor em Medicina, PhD, Bacharel em Ciências, Professor, Diretor, Centro de Estudos Clínicos, Faculdade de Medicina Li Ka Shing, Universidade de Hong Kong, RAE de Hong Kong, RP da China

Marjorie A Speers, PhD, Presidente, CEO, Associação para a Certificação de Programas de Proteção em Pesquisa em Humanos, Inc., Washington, DC, EUA

### *Autor*

Johan PE Karlberg, Doutor em Medicina, PhD, Bacharel em Ciências, Professor, Diretor, Centro de Estudos clínicos, Faculdade de Medicina Li Ka Shing, Universidade de Hong Kong, RAE de Hong Kong, RP da China

### *Consultores Internacionais*

Mark Barnes, Doutor em Jurisprudência, Mestre em Direito, Advogado, Consultor Sênior ao Reitor de Assuntos de Pesquisa e Diretor Geral de Conformidade em Pesquisa da Universidade de Harvard, Faculdade de Direito e Faculdade de Saúde Pública, Universidade de Harvard, Boston, Massachusetts, EUA

Ames Dhali, Bacharel em Medicina, Membro da Faculdade Sul Africana de Ginecologia e Obstetrícia, Mestre em Direito, Professora, Diretora, Centro Steve Biko de Bioética, Universidade de Witwatersrand, Joanesburgo, África do Sul

David G Forster, Doutor de Jurisprudência, Mestre, Clínico do Programa de Investigações Clínicas, Vice-Presidente, Departamento de Conformidade, Comitê de Revisão Institucional Ocidental, Olympia, Washington, EUA

Edwin C Hui, Doutor em Medicina, PhD, Professor, Diretor, Unidade de Ética Médica, Faculdade de Medicina Li Ka Shing, Universidade de Hong Kong, RAE de Hong Kong, RP da China

Juntra Karbwang, Doutora em Medicina, Diploma em Medicina & Higiene Tropical, PhD, Programa Especial De Pesquisa e Capacitação em Doenças Tropicais (TDR), Organização Mundial de Saúde, Genebra, Suíça

Boleslav L Lichterman, Doutor em Medicina, PhD, Pesquisador Sênior, Centro para a História da Medicina, Academia Russa de Ciências Médicas, Moscou, Rússia

Ulf Malmqvist, Doutor em Medicina, PhD, Diretor, Centro de Estudos e Pesquisa Clínica, Hospital Universitário de Lund, Lund, Suécia

Carlo Petrini, PhD, Pesquisador Sênior, Responsável pela Unidade de Bioética, Gabinete da Presidência, Instituto Nacional de Saúde, Roma, Itália

Mildred Z Solomon, Doutora em Educação, Professora Clínica Associada de Ética Médica, Faculdade Médica de Harvard, e Vice-Presidente, Centro de Desenvolvimento Educacional, Inc., Newton, Massachusetts, EUA

John R Williams, PhD, Professor Adjunto, Departamento de Medicina, Universidade de Ottawa, Otava, Canadá

### *Contato do Patrocinador do Projeto*

Marc B Wilenzick, JP, Chefe de Conformidade Jurídica, Pfizer P&D., Nova Iorque, NY, EUA

## Comentários dos Colaboradores

**Qual é a sua formação/experiência na área da pesquisa clínica, ética da pesquisa em humanos, desenho de pesquisa, Boas Práticas Clínicas (GCP) e garantia da qualidade?**

**Este Manual é uma opção melhor em relação aos outros livros que tratam da ética em pesquisa e/ou boas práticas clínicas?**

**Mark Barnes** – Universidade de Harvard, EUA

*“Durantes muitos anos, dei consultoria para vários centros médicos acadêmicos, faculdades de medicina e empresas farmacêuticas e de dispositivos médicos sobre questões relacionadas a estudos clínicos. Também supervisionei estudos e ajudei a estabelecer centros de estudos clínicos em várias partes do mundo em desenvolvimento.*

*Este guia oferece aos ‘leigos cultos’ uma riqueza de informações sobre estudos clínicos – o que são e como são desenhados e conduzidos – para permitir que esses leigos tenham segurança para serem membros de comitês de ética em pesquisa. Uma publicação deste tipo, culta mas acessível, é, em minha experiência, inovadora e inédita.”*

**Ames Dhai** - Universidade de Witwatersrand, África do Sul

*“Tenho quase oito anos de experiência em atividades de revisão, tendo inclusive presidido comitês de ética em pesquisa. Sou Diretora da Unidade de Ética em Pesquisa e Diretora do Programa de Legislação em Saúde e Bioética da universidade. Sou também pesquisadora.*

*O Manual irá complementar outros materiais disponíveis nesta área.”*

**David G Forster** - Comitê de Revisão Institucional Ocidental, EUA

*“15 anos como membro de um Comitê de Revisão Institucional, Doutor em Jurisprudência e Especialista em ética médica.*

*É um bom manual, amplamente aplicável à revisão do CRI, e não está limitado aos requisitos regulatórios de um único país.”*

**Edwin C Hui** - Universidade de Hong Kong, China

*“Sou especialista em ética médica e fui membro de muitos comitês de pesquisa em humanos nos últimos 20 anos.*

*“SIM, porque é ao mesmo tempo abrangente e resumido o bastante para ler em uma tarde.”*

**Juntra Karbwang** - Organização Mundial de Saúde, Suíça

*“Coordenei o desenvolvimento de diretrizes operacionais da OMS para o estabelecimento dos comitês de ética em pesquisa biomédica em 2000, e trabalho com os fóruns de ética regionais e nacionais desde 2000.*

*Acredito que este Manual é uma opção melhor que outros livros similares, uma vez que os membros da CE precisam ter pelo menos uma visão geral de Pesquisa & Desenvolvimento de produtos e dos diferentes desenhos de estudo, para fazerem uma melhor avaliação de risco e uma melhor identificação das questões éticas em diferentes desenhos de estudos.”*

**Johan PE Karlberg** - Universidade de Hong Kong, China

*“Estou envolvido com pesquisa clínica na Ásia há cerca de 26 anos, e sou o Diretor do Centro de Estudos Clínicos da Universidade de Hong Kong desde sua fundação em 1998.*

*“Acho que o Manual é uma opção melhor que outros livros sobre este assunto, porque é simples de absorver e também porque aborda a natureza fundamental dos estudos clínicos.”*

**Boleslav L Lichterman** - Academia Russa de Ciências Médicas, Rússia

*“Fiz meu doutorado em traumatismo cefálico nos anos 80. Naquele momento não tinha ideia do que fosse consentimento livre e esclarecido ou Boas Práticas Clínicas (GCP, na sigla em Inglês). Ao começar o meu trabalho de meio período como editor de ciências do Periódico Médico Nacional Russo “Meditsynskaya Gazeta” em 1997, me interessei por ética médica e escrevi vários artigos sobre o assunto.*

*O livro é conciso, escrito de forma clara, e tem muitos recursos visuais – tabelas e figuras – e um capítulo sobre os cenários/situações típicos na CE. Essas são vantagens claras sobre numerosas outras publicações sobre ética em pesquisa e GCP.”*

**Ulf Malmqvist** - Hospital Universitário de Lund, Suécia

*“Sou farmacologista clínico e trabalho com pesquisa pré-clínica e clínica há mais de 25 anos. Fui membro da diretoria do comitê de ética regional em Lund. Atualmente, sou diretor do Centro de Competências Regional para Pesquisa Clínica no condado de Skåne no Hospital Universitário de Skåne, onde, dentre outras tarefas, sou responsável por dar cursos sobre GCP e oferecer garantia de qualidade para estudos iniciados por investigadores.*

*“Este manual é uma boa introdução para ética prática em estudos clínicos, e é um complemento para livros sobre ética ou boas práticas clínicas.”*

**Carlo Petrini** - Instituto Nacional de Saúde, Itália

*“Sou membro tanto do Comitê de Ética Local quanto do Comitê Nacional: Instituto Nacional Italiano de Saúde; Agência Nacional para Novas Tecnologias, Energia e Ambiente; e outros.*

*“Acho que o Manual é claro, completo e dá uma visão geral resumida.”*

**Mildred Z Solomon** - Faculdade Médica de Harvard, EUA

*“Leciono ética em pesquisa para investigadores médicos, e acredito que bons materiais sempre podem melhorar a prática.*

*“Este Guia de Ética é uma introdução abrangente à realização de estudos clínicos, e será muito útil para investigadores iniciantes em métodos de pesquisa clínica, e para a complexa rede de questões regulatórias e éticas que guiam tal pesquisa.”*

**Marjorie A Speers** - Certificação de Programas de Proteção em Pesquisa em Humanos, EUA

*“Há vinte e cinco anos comecei a realizar estudos epidemiológicos. Enquanto estava nos Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA, supervisionei todas as pesquisas em humanos internacionais e nacionais para a agência. Em 1999, fui convidada a fazer parte do Comitê Bioético Nacional para liderar o projeto de revisão do sistema de supervisão dos EUA. Desde 2001, sou presidente e CEO da AAHRPP, a única agência de certificação internacional de programas de proteção em pesquisa em humanos.*

*“Realmente recomendo este Manual. É completo, fácil de ler e oferece exemplos de casos que podem ser muito úteis para comitês de ética com experiência limitada em revisão de pesquisa.”*

**Marc B Wilenzick** - Pfizer, EUA

*“Sou advogado da Pfizer, trabalho como Chefe de Conformidade Jurídica para Pesquisa & Desenvolvimento. Nesta função, passo boa parte do tempo trabalhando com equipes de desenvolvimento, garantia de qualidade, e gerentes de estudos sobre questões relacionadas a conformidade regulatória e desenvolvimento de políticas corporativas para nossos estudos. Muitas destas políticas refletem não apenas normas legais e requisitos regulatórios, mas também normas éticas e padrões geralmente aceitos. (CIOMS, ICH, etc.).*

*Dentro de uma grande empresa farmacêutica, que está realizando cada vez mais estudos multirregionais, envolvendo cada vez mais centros no mundo em desenvolvimento, além de centros no mundo desenvolvido, nós vemos que a necessidade de assegurar recursos para os comitês de ética é enorme. Este manual de ética deve ser um recurso inestimável para muitos comitês de ética, em regiões com poucos ou com muitos recursos. Ele conecta padrões internacionais, como CIOMS e a Declaração de Helsinque, com o arcabouço estatístico e científico do desenho de estudos, de uma forma que será útil para qualquer membro do comitê de ética que ainda não tenha um conhecimento profundo sobre desenho de estudos clínicos e funcionamento do comitê de ética. Agradecemos o esforço feito pelo Dr. Karlberg, Dra. Speers e a comissão de consultores internacionais por transformarem a ideia deste manual em um recurso essencial para os membros de comitês de ética.”*

**John R Williams** - Universidade de Otava, Canadá

*“Fui o coordenador da mais recente revisão da Declaração de Helsinki (2006-7). Sou membro do Conselho do projeto de Capacitação e Recursos em Avaliação de Ética em Pesquisa para a África (TRREE for Africa, na sigla em inglês) e Diretor do Comitê de Supervisão sobre Células Tronco dos Institutos Canadenses de Pesquisas em Saúde.*

*Este Guia preenche um nicho entre afirmações rápidas e grandes tratados sobre ética em pesquisa. O método de distribuição será importante para a sua utilidade; por exemplo, o formato eletrônico poderá ser baixado seção por seção.”*

## Termos de Uso

Este manual pertence ao Editor (“EDITOR”). Ao ler este manual, você concorda com todos os termos e condições deste Contrato de Termos de Uso. Caso não concorde, por favor, não leia este manual.

### *Aceitação*

As informações fornecidas neste manual são para fins educacionais e informativos. Ao ler e usar este manual, você concorda em cumprir e estar sujeito a todos os termos e condições deste Contrato de Termos de Uso.

### *Direitos Autorais*

Todo o conteúdo deste manual está sujeito a proteção de direitos autorais. Você pode apresentar ou copiar informações deste manual, mas somente para fins não comerciais. Todo e qualquer conteúdo deste manual, incluindo, entre outros: dados, textos, tabelas e diagramas, não podem ser copiados, apresentados, distribuídos, modificados, reproduzidos, republicados ou transmitidos, em nenhum meio eletrônico ou cópia impressa, para fins comerciais ou públicos sem a prévia permissão expressa por escrito do EDITOR. Nada contido neste documento deve ser interpretado como concessão por implicação ou qualquer forma de licença ou direito a qualquer copyright do EDITOR ou qualquer outra parte.

### *Isenção de Garantias e Responsabilidade*

O EDITOR fez todos os esforços razoáveis para garantir que as informações contidas neste manual sejam confiáveis. No entanto, o EDITOR não garante sua confiabilidade, precisão, credibilidade, completude ou operacionalidade. Você concorda que as informações contidas neste manual são fornecidas “como estão”, e o uso deste manual é sua total responsabilidade. O EDITOR rejeita todas as garantias, expressas ou implícitas, incluindo garantias de mercantibilidade, adequação para fins particulares, e não violação de direitos patenteados. Nem o EDITOR nem qualquer outra parte envolvida na criação, produção ou entrega deste manual será responsável por indenizar pelo uso ou incapacidade de uso, ou quaisquer erros ou omissões no conteúdo deste documento. O EDITOR não responderá a você ou qualquer outra pessoa por qualquer decisão tomada ou ação realizada por você com base no conteúdo do manual.





## Siglas

RAD	Reação Adversa a Droga
EA	Evento Adverso
MPC	Monitor de Pesquisa Clínica
CPC	Coordenador de Pesquisa Clínica
CRFs	Formulários de Relato de Casos
CRO	Organização de Pesquisa Clínica
CMSD	Comitê de Monitorização e Segurança de Dados
CE	Comitê de Ética
EMEA	Agência de Medicamentos Europeia
ERB	Comitê de Revisão de Ética
FDA	Agência de Drogas e Alimentos dos EUA
GCP	Boas Práticas Clínicas
GLP	Boas Práticas Laboratoriais
GMP	Boas Práticas de Fabricação
HRPP	Programas de Proteção em Pesquisa em Humanos
ICH	Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Fármacos para Uso em Humanos
ICH GCP	ICH Boas Práticas Clínicas E6
ICMJE	Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos
CMDI	Comitê de Monitorização de Dados Independente
CEI	Comitê de Ética Independente
IND	Petição de Medicamento Novo em Investigação
CRI	Comitê de Revisão Institucional
NDA	Petição de Registro de Medicamento Novo
QoL	Qualidade de vida
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
EAS	Evento Adverso Sério
SOPs	Procedimentos Operacionais Padronizados
WMA	Associação Médica Mundial,



## Capítulo 1. Introdução

Este capítulo introdutório apresenta um panorama da pesquisa clínica, com uma visão geral de ética e bioética, apresentação dos códigos de ética aplicáveis e reconhecidos internacionalmente, definição de um comitê de ética, posição dos estudos clínicos dentro da pesquisa biomédica, apresentação dos riscos associados à participação em um estudo clínico, e apresentação das diversas pessoas envolvidas na pesquisa clínica. Os próximos capítulos aprofundam mais em questões relacionadas a estudos clínicos, possibilitando uma melhor compreensão sobre o assunto. Para esclarecer alguns pontos: Ética e Bioética representam cada qual um vasto domínio, tanto teórico quanto prático, e têm uma longa história de avanços. Não vamos nos prender aos detalhes, mas apenas apresentar algumas questões éticas práticas e atualmente válidas da pesquisa em humanos.

Hoje, há duas diretrizes de pesquisa em humanos reconhecidas internacionalmente que formam a base para a condução de estudos clínicos éticos. Optamos por usar o termo Códigos de Ética, ao invés de Diretrizes de Ética, uma vez que os consideramos mais do que meras diretrizes. Um código de prática define as regras profissionais que as pessoas em uma determinada profissão devem seguir. Outras diretrizes/códigos de prática de pesquisa em humanos surgiram ao longo do último século, como o Código de Nuremberg – um conjunto de princípios éticos para experimentos em humanos, estabelecido como resultado dos Julgamentos de Nuremberg no final da Segunda Guerra Mundial. Os princípios daquele código e outras diretrizes anteriores foram contemplados nos dois códigos de ética internacionais aplicáveis atualmente, conforme apresentados neste capítulo.

### 1.1 Ética e Bioética

Ética – também conhecida como filosofia moral – lida com questões filosóficas sobre moralidade. Sua história começou com textos filosóficos e religiosos. Bioética é o estudo filosófico de controvérsias éticas emergentes dos avanços em biologia e medicina. A bioética envolve questões éticas que surgem da relação entre as ciências da vida, biotecnologia, medicina, política, direito, filosofia e teologia. O moderno campo da bioética surgiu como uma disciplina acadêmica nos anos 60.

#### Códigos de Ética – A Declaração de Helsinque

O primeiro conjunto de regras éticas para pesquisa em humanos formulado pela comunidade médica internacional foi estabelecido em 1964 pela Associação Médica Mundial (WMA, na sigla em inglês), na Declaração de Helsinque (Declaração). A WMA é uma organização internacional que representa os médicos, e foi fundada em 1947. A organização foi criada para garantir a independência dos médicos e para promover continuamente os mais altos padrões possíveis de comportamento e cuidado ético entre os médicos.

A declaração inclui vários códigos importantes de prática ética em pesquisas em humanos. No entanto, a Declaração é um documento bastante curto, de apenas cinco páginas. Ela define princípios éticos, mas oferece pouca orientação sobre a gestão, operações e responsabilidade de um comitê de ética (CE) em pesquisa em humanos. A Declaração não é um instrumento obrigatório na legislação internacional. Ao invés, sua autoridade deriva do grau em que é codificada ou influencia os regulamentos e legislações regionais. A Declaração deve ser vista como um importante documento de referência para a pesquisa em humanos, mas não pode invalidar as leis e regulamentos locais. Foram feitas várias atualizações – a última versão foi aceita na 59ª Assembleia Geral da WMA em Seul, Coreia do Sul, em 2008.

Declaração de Helsinque:

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

### **Código de Ética – A Diretriz ICH GCP**

A Diretriz ICH GCP E6 (ICH GCP) foi publicada em 1996. A Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Fármacos para Uso em Humanos reuniu a União Europeia, Japão e os Estados Unidos. O objetivo da harmonização é eliminar atrasos desnecessários no desenvolvimento e disponibilização global de novos medicamentos, ao mesmo tempo que garante a qualidade, segurança e eficácia, e obrigações regulatórias de proteger a saúde pública. A ICH GCP tem até o momento apenas uma versão – a original, lançada em 1997.

*ICH GCP: “Boas Práticas Clínicas (GCP) são um padrão de qualidade ética e científica internacional para desenho, realização, registro e relato de estudos com participantes humanos. A conformidade com este padrão oferece garantia pública que os direitos, segurança e bem-estar dos participantes do estudo estão protegidos, consistente com os princípios que têm origem na Declaração de Helsinque, e que os dados do estudo clínico são confiáveis (vide caixa de texto).”*

A ICH GCP tornou-se a principal diretriz internacional para a realização de estudos clínicos. Não é tanto um documento de política, mas uma referência operacional que explicita as questões operacionais e responsabilidades envolvidas em estudos clínicos. A Diretriz ICH cita os princípios éticos da Declaração, mas não menciona especificamente qual versão da Declaração se aplica. A ICH também cita as GCP e os requisitos regulatórios aplicáveis. A ICH GCP teve um impacto significativo na globalização da pesquisa clínica patrocinada pela indústria, uma vez que os dados de estudos clínicos coletados em uma região em conformidade com a ICH GCP podem hoje ser usados para petição de registro do novo medicamento em outras regiões.

ICH GCP E6: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>

### **A Diretriz ICH GCP E6**

*“Boas Práticas Clínicas (GCP) são um padrão de qualidade científica e ética internacional para desenho, realização, registro e relato de estudos que envolvem a participação de humanos. A conformidade com este padrão oferece garantia pública que os direitos, segurança e bem-estar dos participantes do estudo estão protegidos, consistente com os princípios que têm origem na Declaração de Helsinque, e que os dados do estudo clínico são confiáveis.*

*O objetivo desta Diretriz ICH GCP é oferecer um padrão unificado para a União Europeia (UE), Japão e Estados Unidos, para facilitar a aceitação mútua de dados clínicos pelas autoridades regulatórias nestas jurisdições.*

*A Diretriz foi desenvolvida considerando as boas práticas clínicas atuais da União Europeia, Japão e Estados Unidos, bem como Austrália, Canadá, países nórdicos e Organização Mundial de Saúde (OMS).*

*Esta Diretriz deve ser seguida ao gerar dados de estudos clínicos que serão apresentados para as autoridades regulatórias.*

*Os princípios estabelecidos nesse Guia podem ser aplicados a outras investigações clínicas que possam ter um impacto na segurança e bem-estar de participantes humanos.*

### **Os Princípios da ICH GCP**

*2.1 Estudos clínicos devem ser realizados de acordo com os princípios éticos que têm origem na Declaração de Helsinque, e que sejam consistentes com as GCP e o(s) requisito(s) regulatório(s) aplicável(is).*

*2.2 Antes de um estudo ser iniciado, os riscos e incômodos previsíveis devem ser pesados em relação aos benefícios previstos para os participantes do estudo e a sociedade. Um estudo só deve ser iniciado e continuado se os benefícios previstos justificarem os riscos.*

*2.3 Os direitos, segurança e bem-estar dos participantes humanos da pesquisa são as considerações mais importantes, e devem prevalecer sobre os interesses da ciência e sociedade.*

### **Código de Ética – Comitê de Ética**

A Declaração de Helsinque inclui um parágrafo que aborda o papel de um CE na pesquisa em humanos: *“O protocolo da pesquisa deve ser enviado para apreciação, comentários, orientação e aprovação de um comitê de ética antes do início do estudo. Este comitê deve ser independente do pesquisador, do patrocinador e qualquer outra influência indevida. O comitê deve levar em consideração as leis e regulamentos do país ou países no qual a pesquisa será realizada, bem como normas e padrões internacionais aplicáveis, mas tais leis e regulamentos não devem permitir a redução ou eliminação de quaisquer das proteções aos participantes da pesquisa estabelecidas nesta Declaração.”* A afirmação que não é permitido que um país *“reduza ou elimine quaisquer das proteções”* não tem peso legal, mas é uma forte recomendação.

A ICH GCP dá orientações sobre como um CE deve funcionar e descreve as responsabilidades do comitê. Trata de questões como composição, função, operações, procedimentos, responsabilidades, manutenção de registros, conteúdo do consentimento livre e esclarecido, e relato de eventos adversos. Com base na ICH GCP, um CE deve desenvolver seus próprios procedimentos operacionais padrões (SOP) por escrito. Os SOPs do CE normalmente referem-se à ICH GCP, bem como às diretrizes e requisitos legais locais.

### **Não há um Código de Ética Universal para Comitês de Ética**

Na revisão de ética de projetos de pesquisa em humanos e condução das pesquisas, os pesquisadores e os membros do CE devem estar cientes dos requisitos institucionais e das leis aplicáveis. Legislação e princípios éticos nem sempre são consistentes, e ambos diferem bastante de uma jurisdição para outra. Nenhum guia de ética em pesquisa em humanos único pode dar respostas universais para todas as questões éticas em pesquisas que envolvem seres humanos, ou refletir a ampla diversidade de requisitos legais no mundo todo. O objetivo deste Guia é indicar os fundamentos do desenho, realização e supervisão da pesquisa ética em humanos, com foco nos estudos clínicos. Nada neste Guia pode suplantiar conceitos éticos, preocupações ou legislação locais. Em algumas ocasiões, iremos nos referir

*2.4 As informações clínicas e não clínicas disponíveis para um produto investigativo devem ser adequadas para apoiar o estudo clínico proposto.*

*2.5 Estudos clínicos devem ser válidos cientificamente, e descritos em um protocolo detalhado e claro.*

*2.6 Um estudo deve ser realizado em conformidade com o protocolo que anteriormente foi aprovado pelo/recebeu opinião favorável do conselho de revisão institucional (CRI)/comitê de ética independente (CEI).*

*2.7 O cuidado médico dado e as decisões médicas tomadas em nome dos pacientes devem sempre ser de responsabilidade de um médico qualificado ou, quando apropriado, de um dentista qualificado.*

*2.8 Cada indivíduo envolvido na realização de um estudo deve estar qualificado em termos de formação, treinamento e experiência para desempenhar sua(s) respectiva(s) tarefa(s).*

*2.9 Consentimento livre e esclarecido deve ser obtido de cada participante antes de sua participação no estudo clínico.*

*2.10 Todas as informações clínicas devem ser registradas, manuseadas e armazenadas de uma forma que permita seu relato, interpretação e verificação precisa.*

*2.11 A confidencialidade dos registros que podem identificar pacientes deve ser protegida, respeitando as regras de privacidade e confidencialidade de acordo com o(s) requisito (s) regulatório(s) aplicáveis.*

*2.12 Os produtos em investigação devem ser fabricados, manuseados e armazenados de acordo com as boas práticas de fabricação (GMP). Eles devem ser usados de acordo com o protocolo aprovado.*

*2.13 Sistemas com procedimentos que garantam a qualidade de cada aspecto do estudo devem ser implementados.”*

a diretrizes ou documentos legais específicos como ilustrações, especialmente a algumas diretrizes regulatórias mais reconhecidas. No entanto, a intenção não é de forma alguma endossar documentos específicos em oposição a outros.

Qualquer CE deve saber todos os detalhes sobre as leis e requisitos locais. As leis, regulamentos e diretrizes mais aplicáveis à proteção em pesquisa em humanos estão incluídos na *Compilação Internacional de Proteções em Pesquisa em Humanos [International Compilation of Human Research Protections,]*, Edição 2010, compilada pelo Escritório de Proteção em Pesquisa em Humanos, EUA, Departamento de Serviços de Saúde e Humanos. Ela lista aproximadamente 1.100 leis, regulamentos e diretrizes que regulam pesquisas em humanos em 96 países. Foi desenvolvida pelos CEs, investigadores e patrocinadores envolvidos em pesquisa internacional. Seu objetivo é ajudar estes grupos a se familiarizarem com as leis, regulamentos e diretrizes em vigor onde quer que pesquisas sejam realizadas, para garantir que tais padrões sejam devidamente seguidos. Vide, por exemplo: China (MOH: Diretrizes de Revisão Ética de Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (2007)), Brasil (CONEP: Resolução 196/96: Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (1996)), Índia (ICMR: Diretrizes Éticas em Pesquisas Biomédicas em Seres Humanos (2006)), e Rússia (FSSHSD: Regra N° 2314-Pr/07 17 em Agosto de 2007, Sobre o Comitê de Ética). A lista é atualizada anualmente.

Compilação de Proteções em Pesquisa em Humanos:

<http://www.hhs.gov/ohrp/international/HSPCompilation.pdf>

### **Definição de Comitê de Ética**

Um CE revisa e posteriormente aprova ou rejeita protocolos de pesquisa enviados por investigadores/pesquisadores (investigadores). Existem diferentes tipos de CEs. Alguns revisam protocolos para estudos em animais, alguns para estudos em humanos em ciências sociais, como psicologia e educação, e outros para estudos clínicos em voluntários saudáveis ou pacientes. Neste Guia, abordamos apenas os princípios de revisão de ética dos protocolos que envolvem estudos intervencionais ou estudos clínicos em humanos. Muitos países requerem e exigem legalmente a aprovação por um CE antes do início de estudos clínicos para teste de novos medicamentos ou vacinas, dispositivos médicos, diagnósticos e procedimentos médicos, referidos neste Guia como produto em estudo.

Conforme afirma a Declaração de Helsinque: *“O protocolo da pesquisa deve ser enviado para apreciação, comentários, orientação e aprovação de um comitê de ética antes do início do estudo.”*

A ICH GCP afirma: *“Um estudo deve ser realizado em conformidade com o protocolo que anteriormente foi aprovado pelo/recebeu opinião favorável do comitê de revisão institucional (CRI)/comitê de ética independente (CEI)CRICEI.”*

Diferentes nomes são usados para os comitês de ética que fazem a revisão de protocolos de pesquisa em humanos, como comitê de ética (CE), comitê de ética em pesquisa (CEP) ou comitê de revisão institucional (CRI). Para simplificar, neste Guia usamos o termo Comitê de Ética e a abreviação CE. Independentemente do nome escolhido para um determinado CE, cada um funciona de acordo com as leis e regulamentos aplicáveis.

Precisamos também esclarecer que a maioria dos CEs revisa os protocolos de estudo para uma única instituição, como um hospital, com ou sem afiliação acadêmica, enquanto alguns são centralizados, e revisam protocolos de mais de uma instituição/clínica. O objetivo de CEs centrais é a ajudar a reduzir a carga administrativa nos CEs e investigadores locais, mas mantendo um alto nível de proteção para humanos participantes de pesquisas. Esta solução é especialmente útil quando o investigador trabalha em uma única clínica particular ou quando vários centros estão envolvidos na mesma região judicial ou geográfica. No entanto,



independentemente de serem locais ou centralizados, todos os CEs devem operar segundo o mesmo padrão.

Um comitê de ética em pesquisa em humanos – CE – não deve ser confundido com um comitê de ética hospitalar (CEH), que revisa questões morais ou éticas que podem surgir durante um tratamento padrão de pacientes. O CE revisa protocolos de pesquisa clínica, enquanto o CEH age como defensor dos pacientes, definindo os princípios éticos dos procedimentos clínicos e gestão dentro de um hospital.

## 1.2 Estudos Clínicos no Contexto da Pesquisa Biomédica

A pesquisa biomédica pode ser subclassificada como pesquisa clínica básica/pré-clínica e pesquisa clínica (vide ilustração).

Pesquisa biomédica pré-clínica é importante para expandir o conhecimento sobre mecanismos biológicos básicos. Os estudos são normalmente realizados em instituições ou departamentos pré-clínicos em campos como anatomia, bioquímica, biologia celular, imunologia, microbiologia, biologia molecular, neurociência, farmacologia e psicologia. A pesquisa pré-clínica pode contribuir para a descoberta de novos tratamentos médicos.

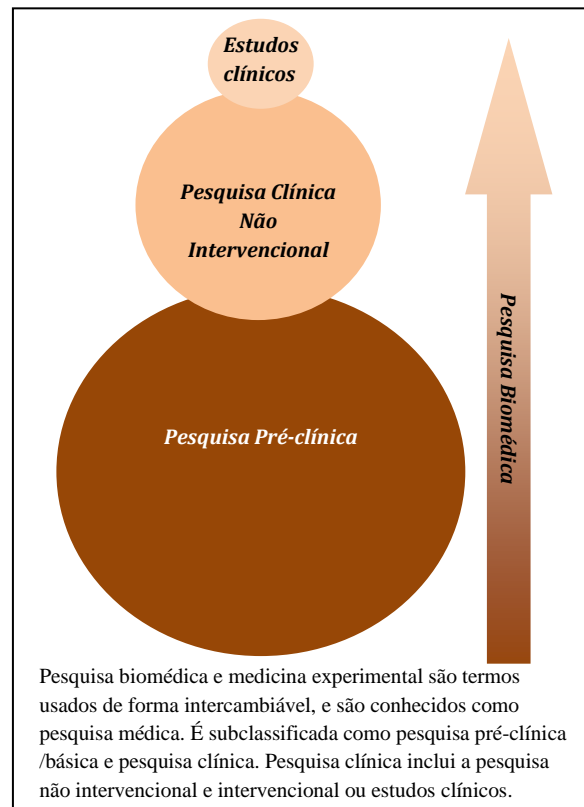
Pesquisas clínicas abrangem desde estudos laboratoriais clínicos ou investigativos até teste de novos procedimentos clínicos, novas ferramentas para diagnóstico clínico e novos produtos medicinais em seres humanos.

### Pesquisas Clínicas sobre Produtos Medicinais

Existe uma demanda persistente, além de uma enorme necessidade de desenvolver novos tratamentos médicos que sejam eficazes e seguros, ou mais eficazes ou seguros para tipos específicos de pacientes do que os tratamentos que já estão no mercado. Pesquisa também possibilita a descoberta de novos usos terapêuticos para medicamentos disponíveis atualmente, bem como o desenvolvimento de tratamentos inovadores para doenças atualmente sem tratamento. Novos produtos medicinais são normalmente descobertos através de pesquisas em laboratório e estudos em animais antes de serem testados em seres humanos – através de estudos clínicos – e finalmente usados no tratamento médico.

Estudos clínicos são uma *ponte* obrigatória entre a descoberta pré-clínica de novos produtos medicinais e seus usos gerais. Isso significa que os estudos clínicos *devem* acontecer antes que os novos tratamentos em pesquisa possam ser disponibilizados para a população, quer através de prescrição médica, sem necessidade de prescrição, ou para uso em uma clínica.

O teste pré-clínico de novos produtos medicinais só permite fazer uma estimativa de seus efeitos terapêuticos colaterais em seres humanos. Em média, apenas um dentre 14 novos medicamentos que entram em programas de avaliação clínica são lançados para uso clínico. As principais razões para a alta taxa de exclusão são efeitos colaterais imprevistos ou efeitos terapêuticos insuficientes. Portanto, estudos laboratoriais pré-clínicos e estudos em animais indicam apenas parcialmente os efeitos em seres humanos.



Durante o período de testes clínicos, dados são coletados para apoiar uma posterior petição de comercialização para um novo produto medicinal (produto em estudo), seja ele um medicamento, vacina, dispositivo médico ou ferramenta diagnóstica. Uma petição de registro de medicamento novo, por exemplo, incluirá todos os aspectos do produto em estudo, desde informações pré-clínicas sobre a estrutura molecular e ação, informações sobre fabricação, formulação e estudos em animais, até resultados de testes em seres humanos, apresentando a ação farmacológica, dosagem, efeitos preventivos ou curativos e potenciais efeitos colaterais.

As fases pré-clínica e clínica de desenvolvimento são cuidadosamente monitoradas, sob rigorosos regulamentos governamentais na maioria dos países, para garantir que todos os aspectos do composto tenham sido estudados - e que a pesquisa tenha usado desenhos de estudo apropriados de alta qualidade, de acordo com os padrões éticos locais e internacionais de pesquisas em humanos.

O teste clínico do produto passa por fases diferentes, da farmacologia humana à pesquisa exploratória em participantes com o distúrbio visado, e finalmente estudos clínicos em larga escala, através dos quais a segurança e eficácia dos produtos são comparados ao melhor tratamento atual disponível no mercado (*vide ilustração*). Em

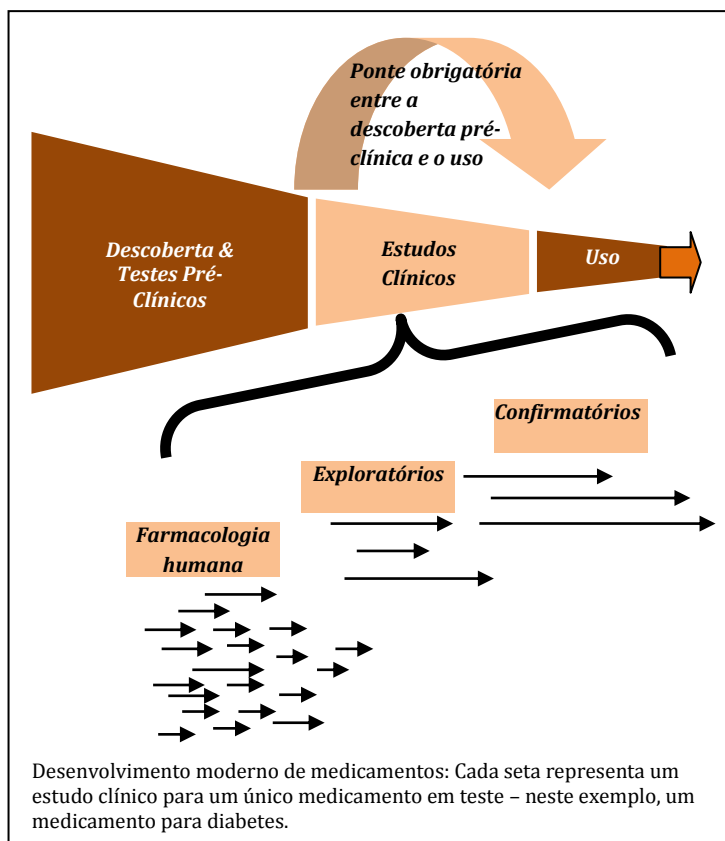
média, 25-30 estudos diferentes são realizados com o mesmo composto, cada qual agregando informações essenciais ao conjunto de informações já existentes. Tais estudos são realizados de forma quase sequencial, embora o plano de desenvolvimento clínico seja alterado e ajustado de acordo com os resultados obtidos em certos momentos.

A maioria dos produtos medicinais aprovados (cerca de 85%) é desenvolvida e testada por indústrias farmacêuticas e biotecnológicas, e não por instituições acadêmicas ou organizações sem fins lucrativos. O vínculo entre pesquisa pré-clínica e clínica é desta forma mais óbvio na pesquisa clínica com fins lucrativos do que sem fins lucrativos.

### **Estudos Clínicos com Risco Baixo e Alto**

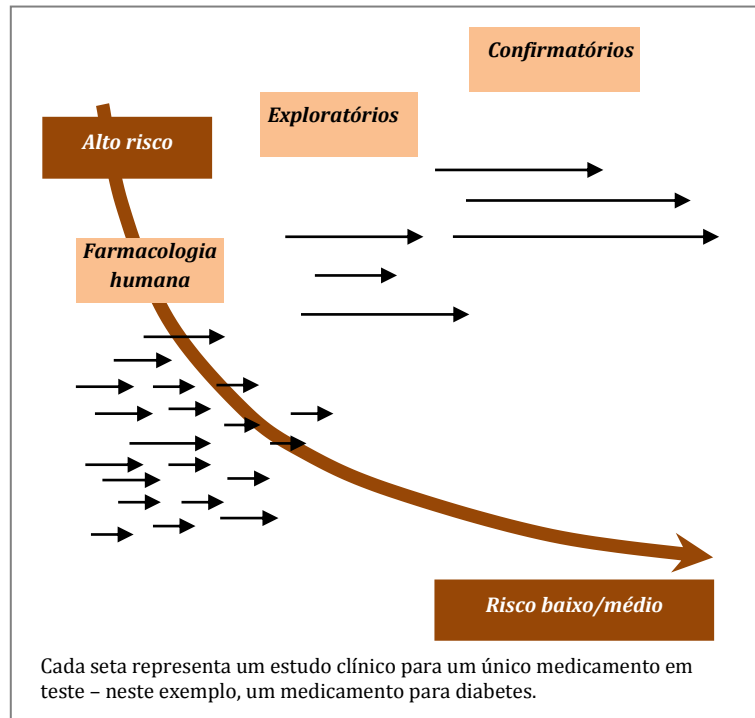
Três fatores essenciais influenciam o nível de risco de um estudo clínico: experiências clínicas acumuladas do produto em estudo, população-alvo de participantes e características biológicas do produto em estudo.

À medida que os testes clínicos avançam, mais e mais participantes são expostos ao produto em estudo. A informação coletada é usada para avaliar os efeitos – tanto negativos quanto positivos – do produto em seres humanos. Por conseguinte, o risco de dano em geral é muito mais alto durante a fase inicial de testes clínicos (farmacologia humana) do que em etapas posteriores. Assim, os estudos clínicos das fase iniciais normalmente precisam de mais supervisão do que os estudos posteriores.





O maior nível de risco ocorre quando o produto é testado pela primeira vez em seres humanos (primeiros estudos em humanos), seguido por estudos com escalonamento de dose e múltiplas doses. A maioria destes estudos é realizada em voluntários saudáveis, e não em pacientes com a doença que está sendo estudada. Os estudos clínicos iniciais de farmacologia humana são geralmente realizados em voluntários saudáveis, seguidos por estudos exploratórios nos quais o produto em estudo é administrado a grupos-alvo de participantes pela primeira vez. As reações destes



participantes podem ser diferentes das dos voluntários saudáveis; portanto, os primeiros estudos em humanos também são frequentemente considerados como tendo um risco alto de danos e requerem uma supervisão extra (*vide ilustração*).

O teste clínico de produtos medicinais que não são eficazes e/ou têm efeitos colaterais inaceitáveis é finalizado mais cedo. Isso significa que estudos clínicos confirmatórios e exploratórios são feitos em uma subamostra de produtos, que devem ter um risco razoavelmente baixo de induzir efeitos colaterais em relação ao efeito do tratamento, pois seu perfil de segurança é aceitável.

A população-alvo de pacientes pode também influenciar o grau de risco de um produto medicinal. Por exemplo, as doenças com risco de morte, como câncer, normalmente exigem medicamentos mais fortes e portanto potencialmente mais tóxicos, com uma aceitação de risco diferente de, por exemplo, antigripais. Igualmente, crianças menores podem ter maior risco de efeitos colaterais do que adultos, pois ainda estão em crescimento e desenvolvimento funcional. Os participantes que necessitam de tratamento com múltiplos medicamentos, como pacientes psiquiátricos ou viciados em drogas, correm um risco interação droga-droga que pode ser maior do que para os participantes sem outras condições médicas significativas.

A correta avaliação de risco de um estudo só pode ser feita com acesso detalhado aos resultados de testes anteriores do produto, em animais e humanos, assim como informações sobre a população-alvo e conhecimento sobre as características do produto em estudo. Tais informações devem ser incluídas em todo protocolo de estudo. Para supervisão dos estudos por uma autoridade regulatória, informações adicionais são documentadas em uma brochura do investigador obrigatória. Tanto o protocolo do estudo quanto a brochura do investigador para um estudo, se presentes, devem ser enviados para o CE para serem revisados.

### Patrocinadores de Estudos Clínicos

Os patrocinadores de um estudo clínico podem ser tanto empresas comerciais (estudo patrocinado pela indústria) ou médicos/investigadores clínicos (estudo não indústria). Os primeiros são empresas biotecnológicas e farmacêuticas, enquanto os segundos são faculdades de medicina, institutos de pesquisa biomédica, instituições governamentais ou

redes de estudos clínicos. Dependendo da organização, os estudos não patrocinados pela indústria são chamados de estudos sem fins lucrativos, não patrocinados pela indústria, iniciados por investigadores, ou estudos iniciados por instituições.

A grande maioria dos estudos clínicos patrocinados pela indústria é registrada no registro de estudos clínicos nacional dos EUA (<http://www.ClinicalTrials.gov>), porque o registro é exigido pelo governo dos EUA para apresentação de uma petição de registro de novo medicamento nos EUA. O registro de estudos dos EUA inclui mais estudos iniciados por investigadores do que estudos patrocinados pela indústria, embora os primeiros sejam registrados predominantemente por investigadores dos EUA. Mundialmente, há muito mais estudos iniciados por investigadores do que estudos clínicos patrocinados pela indústria.

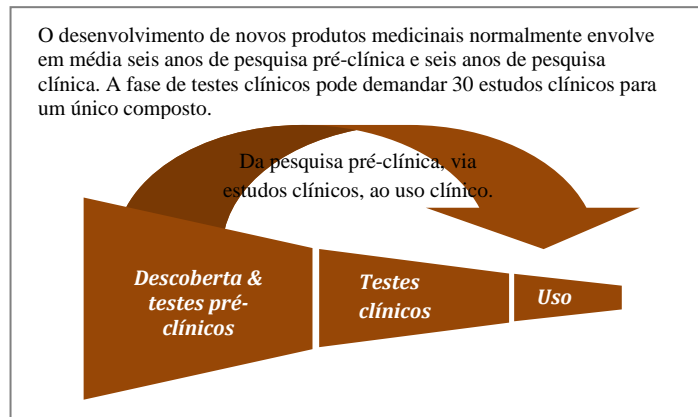
O objetivo geral de uma empresa comercial da ciências da vida ao realizar estudos clínicos para um produto medicinal é coletar informações sobre a segurança e eficácia do produto em participantes humanos, ou seja: levar o produto em estudo desde a descoberta e testes pré-clínicos até o uso (*vide ilustração*). Os dados coletados e analisados dos estudos finalmente representam um conjunto importante e obrigatório

de informações para a petição de registro junto a uma autoridade regulatória governamental para aceitação do medicamento no mercado. A empresa comercial está portanto preocupada que o estudo siga os regulamentos locais e internacionais –pelos pontos de vista científico, ético e garantia de qualidade – para que a aprovação pelo governo possa ser obtida de forma rápida e incontestável. Portanto, o principal objetivo aqui é comercial.

Em contraste, um investigador agindo como patrocinador de um estudo clínico pode estar envolvido por razões primariamente acadêmicas, ao invés de lançar um novo produto medicinal no mercado. Frequentemente, o motivo do investigador é o sucesso científico, levando à publicação de descobertas, avanço do conhecimento entre colegas, e muitas vezes também melhoria do cuidado e saúde de pacientes ou população. Tais estudos podem comparar novos procedimentos cirúrgicos, programas de intervenção em saúde ou ferramentas de diagnóstico clínico. Podem também testar terapias combinadas ou novas indicações para produtos medicinais comerciais já aprovados. Um pequeno número de estudos iniciados por investigadores testa novos produtos medicinais inventados por um investigador ou instituição, tendo como objetivo principal a comercialização.

Quer o patrocinador de um estudo clínico seja uma organização não comercial ou comercial, os mesmos padrões científicos, éticos e de qualidade se aplicam, e o processo de revisão do CE deve ser idêntico. Os protocolos de estudos patrocinados pela indústria normalmente estão sujeitos à revisão por terceiros, pois o plano de desenvolvimento clínico é continuamente monitorado por autoridades regulatórias. Os estudos iniciados por investigadores, por outro lado, podem não necessitar de revisão por terceiros independentes antes do envio ao CE. O CE pode requerer informações da revisão por terceiros e informações da equipe de desenvolvimento do protocolo.

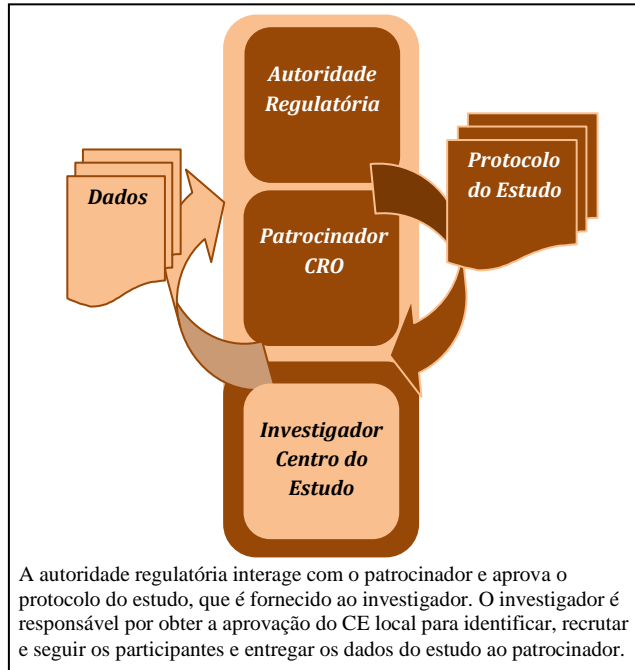
Independentemente de quem for o patrocinador, o protocolo do estudo clínico deve detalhar os mesmos aspectos: racional (fundamentação, justificativa) científico do protocolo, racional do desenho do estudo e tamanho da amostra, mascaramento do tratamento, equilíbrio entre riscos e benefícios (relação risco-benefício), compensação do participante, consentimento livre e esclarecido, seguro/indenização, quaisquer conflitos de



interesse que possam influenciar a coleta de dados ou resultados, e medidas de garantia de qualidade.

### 1.3 Agentes da Pesquisa Clínica e Suas Responsabilidades

Existem quatro agentes principais na esfera de pesquisa clínica: a autoridade regulatória de medicamentos, o patrocinador do estudo (*patrocinador*), o pesquisador clínico (*investigador*) e o comitê de ética (CE). Juntos, os agentes-chave trabalham em harmonia dentro de um rigoroso padrão de interação, que define as suas responsabilidades e possibilita a coleta de dados de estudos com alta qualidade, de forma ética e segura. O patrocinador interage continuamente, tanto com a autoridade regulatória quanto com o investigador, antes, durante e depois do estudo, enquanto o investigador interage com o CE, geralmente sem o envolvimento de outras partes (*vide ilustração*). Com raras exceções, os participantes do estudo – pacientes ou voluntários



saudáveis – não são agentes ativos do estudo clínico no que se refere ao planejamento ou monitorização ativos de um estudo, ou relato dos resultados do estudo.

O patrocinador ou seu representante não deve saber a identidade dos participantes, e normalmente não tem contato direto com eles; uma exceção é uma unidade Fase I de propriedade do patrocinador.

#### **Autoridade Regulatória de Medicamentos**

Cada país tem sua própria autoridade regulatória de medicamentos, com seus próprios regulamentos para a aprovação de protocolos de estudos clínicos e também para a realização de estudos clínicos para testar e aprovar novos medicamentos e outros produtos medicinais. Um estudo clínico de um novo produto medicinal pode ser supervisionado por uma ou várias autoridades regulatórias. Além disso, a autoridade regulatória tem importantes responsabilidades em termos de garantia de qualidade no desenvolvimento de novos medicamentos, assim como na produção, distribuição, rotulagem e monitorização da segurança de medicamentos, incluindo medicamentos já registrados. Há vários regulamentos/diretrizes internacionais e locais que devem ser seguidas quando novos medicamentos estão sendo desenvolvidos e testados.

As autoridades regulatórias têm diferentes nomes em diferentes países. Por exemplo, nos EUA a autoridade é a Agência de Medicamentos e Alimentos, ou FDA; na União Europeia é a Agência Europeia para a Avaliação de Produtos Medicinais (EMA); e no Japão, o Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar (MHLW). Outros exemplos são o Canadá Saúde (Health Canada), a Agência Estatal de Medicamentos e Alimentos (SFDA, China), a Agência de Bens Terapêuticos (TGA, Austrália), o Controlador Geral de Medicamentos da Índia (DCGI, Índia), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, Brasil), e o Serviço Federal de Vigilância Sanitária em Saúde e Desenvolvimento Social (Roszdravnadzor, Rússia).

Responsabilidades da autoridade regulatória (exemplos):

- Revisão e aprovação dos protocolos de estudos clínicos.

- Assegurar que os estudos clínicos estejam em conformidade com os regulamentos nacionais de um país e diretrizes internacionais.

### **Patrocinador**

Um patrocinador de estudo clínico é um indivíduo, empresa, instituição ou organização que tem a responsabilidade pelo início, gerenciamento e financiamento de um estudo clínico. Um patrocinador pode ser uma empresa de biotecnologia ou farmacêutica, uma organização sem fins lucrativos como um fundo de pesquisa, uma organização ou instituição governamental onde o estudo será realizado, ou um investigador individual. O patrocinador inicia um estudo clínico e tem diversas responsabilidades, como desenvolvimento do protocolo, financiamento do estudo e garantia de qualidade. O patrocinador irá buscar permissão da autoridade ou autoridades regulatórias (se mais de um país estiver envolvido na realização do estudo) para o início do estudo.

Um gerente de projeto de estudo clínico atua como um coordenador das atividades do estudo clínico, por exemplo: desenvolvimento do protocolo, petições regulatórias, auditoria, gerenciamento de dados clínicos, testes laboratoriais, transporte por mensageiros e gerenciamento de monitores.

Um monitor do estudo (monitor), ou monitor de pesquisa clínica (MPC), é uma pessoa empregada por um patrocinador ou por uma organização de pesquisa clínica (CRO, *vide páginas 26-27*) que atua em nome de um patrocinador e monitora o progresso de centros investigadores que estão participando de um estudo clínico. O monitor interage regularmente com o investigador e membros da sua equipe, enquanto monitora o processo de obtenção de consentimento livre e esclarecido dos participantes, velocidade de recrutamento, presença do medicamento em teste, conformidade com o protocolo e cronograma de pagamentos. O monitor visita o centro do estudo aproximadamente todo mês, e relata suas observações ao gerente de projeto que está coordenando o estudo.

Responsabilidades do patrocinador (exemplos):

- Enviar um plano do estudo clínico para a autoridade regulatória para aprovação.
- Dar informações detalhadas aos investigadores sobre o produto em estudo, sua segurança e instruções para uso correto, bem como garantir que haja treinamento apropriado para os funcionários e que instalações apropriadas estejam disponíveis.
- Garantir que o protocolo clínico seja devidamente revisado por um CE experiente.
- Monitorar o estudo para garantir que o protocolo esteja sendo seguido, que a coleta de dados seja precisa, que eventos adversos estejam sendo revisados e relatados, e que todos os regulamentos estejam sendo cumpridos.

### **Investigador**

Frequentemente há uma equipe investigadora, composta por um investigador (investigador principal), um ou vários coinvestigadores, uma ou várias enfermeiras do estudo (coordenadores(as) de pesquisa clínica, CPCs) e, onde forem necessários, outros funcionários de apoio do estudo. A equipe investigadora pode pertencer a centros médicos acadêmicos, hospitais públicos ou clínicas ambulatoriais, organizações públicas de saúde, clínicas privadas ou centros de pesquisa comerciais. O patrocinador identifica um investigador principal potencial para o estudo, e se comunica com a equipe investigadora no decorrer do estudo, normalmente através de um coordenador de projeto e um monitor de estudo. Em um estudo clínico não iniciado comercialmente, o investigador, instituição governamental, ou outra organização financiadora assume as responsabilidades e papéis do patrocinador.

O investigador é a pessoa responsável pela realização de um estudo clínico no centro do estudo. Se o estudo for realizado por uma equipe de indivíduos em um centro do estudo, o investigador é o líder responsável pela equipe. Uma definição mais formal de um

investigador é a pessoa “sob cuja orientação imediata o produto em estudo é administrado, dispensado ou usado envolvendo um participante ou, no caso de uma investigação realizada por uma equipe de indivíduos, é o líder responsável por aquela equipe.”

Um coinvestigador ou subinvestigador é qualquer membro da equipe do estudo clínico – como um outro médico, um, residente ou, Médico em Treinamento de Pesquisa – designado e supervisionado por um investigador em um centro de estudo para desenvolver procedimentos relacionados ao estudo e/ou tomar decisões importantes relacionadas ao estudo. Um coordenador de pesquisa clínica (CPC) gere a maioria das responsabilidades administrativas do estudo clínico, agindo como um contato entre o centro investigador e o patrocinador, e também revisando todos os dados e registros antes da visita do monitor. Outros nomes para esta função são: coordenador do estudo clínico, coordenador do estudo, coordenador da pesquisa, coordenador clínico, enfermeira da pesquisa e enfermeira do protocolo.

Responsabilidades do investigador (exemplos):

- Proteger os direitos e bem-estar dos participantes.
- Seguir as GCP e outras diretrizes.
- Ter acesso a todas as instalações necessárias.
- Acompanhar o protocolo.
- Garantir que o estudo clínico seja revisado por um CE.
- Informar o CE sobre qualquer evento adverso.
- Garantir o processo de consentimento livre e esclarecido contínuo para os participantes.
- Proteger a identidade dos participantes.
- Manuseio correto de todos os medicamentos/suprimentos.
- Revisar e relatar os eventos adversos durante o estudo.

### Comitê de Ética

A responsabilidade do CE é garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes e potenciais participantes de um estudo. O CE dá garantia pública daquela proteção ao: revisar, aprovar ou rejeitar o protocolo, e ao garantir que o(s) investigador(es) seja(m) qualificados para realizar o estudo, as instalações sejam adequadas, e os métodos e materiais que serão usados para obter e documentar o consentimento livre e esclarecido dos participantes do estudo sejam apropriados.

Condição legal, composição, função, operações e requisitos regulatórios dos CEs independentes são diferentes entre países, mas devem permitir que o CE atue de acordo com as Boas Práticas Clínicas.

Responsabilidades do CE (exemplos):

- Proteger os direitos, segurança e bem-estar de todos os participantes; deve-se prestar atenção especial a estudos que podem incluir participantes vulneráveis, como crianças e participantes que podem ter a capacidade para tomar uma decisão, mas não são capazes de exercer tal capacidade, porque o consentimento prévio não pôde ser obtido em uma situação de emergência.
- Revisar o protocolo e documentos associados e dar opiniões dentro de um prazo razoável, documentando suas opiniões por escrito e em tempo hábil.
- Considerar as qualificações do investigador para o estudo proposto, conforme documentadas por um curriculum vitae atualizado e/ou por qualquer outra documentação relevante solicitada pelo CE.
- Realizar a revisão continuada de cada estudo em andamento, em intervalos apropriados ao grau de risco para os participantes humanos, mas pelo menos uma vez por ano.



- Revisar certos tipos de eventos adversos e qualquer dano que aconteça como resultado do estudo.

Durante uma reunião do CE, é importante que o presidente conduza a reunião, garantindo que todos os membros tenham a oportunidade de expressarem suas opiniões e preocupações, todas as opiniões sejam resumidas e quaisquer possíveis opiniões discordantes sejam claramente apresentadas para votação. Alguns CEs votam as ações, enquanto outros usam consenso para determinar a ação.

Vários problemas já foram apontados em relação à tomada de decisões por consenso. Ela pode dar poder de veto sobre as decisões para um grupo minoritário com interesses particulares; pode consumir muito tempo e estimular a *mentalidade de grupo*, onde membros modificam suas opiniões para se adequarem ao que eles acham que os outros querem que eles pensem. Isso pode resultar em poucos indivíduos dominantes tomando todas as decisões, e pode ser um fracasso total em uma situação de interesses irreconciliáveis.

O CE deve ser composto por um ou mais membros ligados à instituição, um ou mais membros que representem o ponto de vista dos participantes, um ou mais membros sem expertise científica, e um ou mais membros com expertise científica. Assim como para pesquisas que envolvem participantes vulneráveis, deve haver um ou mais membros com conhecimento sobre ou experiência em trabalhar com tais participantes. A diversidade de conhecimento e experiência dos membros do CE é importante para garantir uma revisão detalhada do CE.

### **Participante do Estudo**

A maioria dos estudos clínicos inclui participantes que têm uma doença específica para a qual o medicamento, dispositivo ou ferramenta diagnóstica em estudo está sendo testado, como câncer ou alergia. Os participantes são normalmente recrutados de um grupo comum de pacientes de um centro do estudo, mas às vezes por indicação de outras clínicas ou através de anúncios locais. A participação no estudo é voluntária, e os participantes normalmente não precisam pagar nenhuma taxa hospitalar durante o período de realização do estudo.

Entretanto, alguns estudos clínicos são realizados em participantes ou voluntários saudáveis. Exemplos são estudos sobre produtos medicinais preventivos, como vacinas, ou quando o produto é testado pela primeira vez em participantes humanos, para determinação da dosagem e segurança do medicamento. Voluntários saudáveis normalmente são pagos pela participação porque não recebem benefícios diretos, e podem ter que tirar licença de seu trabalho durante o estudo. Alguns procedimentos podem também causar desconforto ou dor.

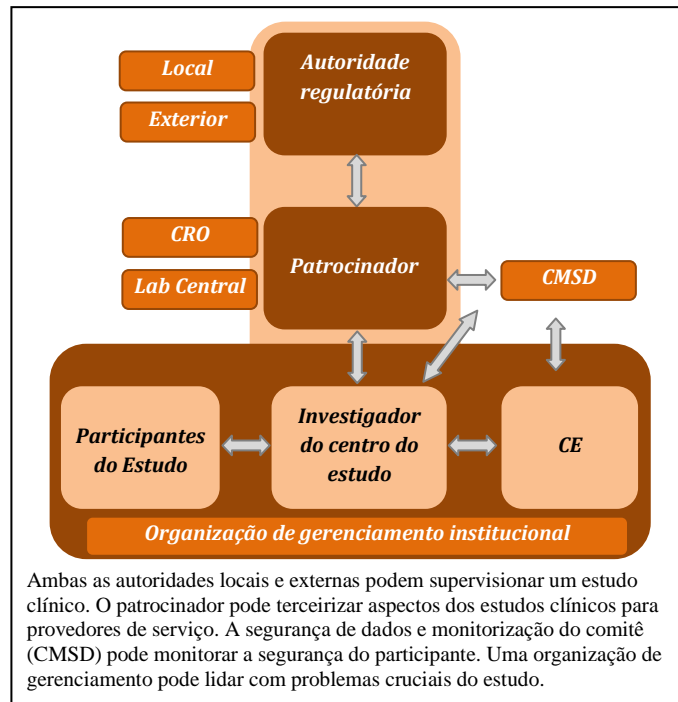
### **Prestador de Serviços para Estudos Clínicos**

A terceirização de serviços relacionados a estudos clínicos aumentou bastante nas últimas duas décadas. Hoje existem milhares de organizações de pesquisa clínica (CROs) trabalhando como prestadoras de serviço em todo o mundo. As CROs são empresas independentes que oferecem serviços de pesquisa para a indústria farmacêutica e de biotecnologia. Tais serviços terceirizados podem estar relacionados à fase de testes pré-clínicos, como estudos em animais. Durante a fase clínica, as CROs podem prestar serviços de gestão de projetos, monitorização de estudo e serviços de estatística médica. Quando uma CRO é contratada por um patrocinador, ela assume muitas e às vezes todas as responsabilidades do patrocinador.

Serviços laboratoriais centrais também se tornaram uma parte importante dos estudos clínicos, realizando trabalhos como processamento de amostras de sangue e leitura de eletrocardiogramas (ECGs). Patrocinadores e, às vezes, também as autoridades regulatórias exigem que um único laboratório central processe todas as amostras de sangue – ou leia todos os ECGs – dos centros

de estudo, independentemente de eles estarem na Europa, EUA, Ásia, América do Sul ou Austrália (*vide ilustração*). Existem três razões principais para o uso de um único laboratório central, ao invés de laboratórios locais, para o mesmo estudo. Um laboratório pode padronizar os procedimentos de processamento ou leitura, para que os resultados sejam confiáveis e reproduzíveis. Os resultados também podem ser processados a qualquer momento, porque um laboratório central normalmente funciona 24 horas por dia, e, talvez mais importante, porque testes como de sangue e ECG representam medidas de segurança importantes quando produtos em estudo com efeitos colaterais desconhecidos são

administrados a voluntários ou pacientes saudáveis. Uma vez que os resultados de todos os centros para o mesmo estudo são armazenados em um computador central, com um banco de dados atualizado várias vezes por dia, os dados podem ser analisados continuamente para detectar efeitos colaterais de todos os centros do estudo.



### Organização de Suporte ao Centro

Outra organização emergente para estudos clínicos – uma organização de gerenciamento institucional com ou sem fins lucrativos – funciona com uma interface entre o investigador e o patrocinador. Este tipo de organização pode estar localizado em uma instituição acadêmica ou em uma organização de saúde não acadêmica (*vide ilustração*). Tais organizações frequentemente operam a partir de centros normalmente chamados de escritórios de estudos clínicos ou centros de estudos clínicos. A organização de suporte dá assistência ao patrocinador ou CRO para identificar investigadores potenciais, e dá assistência ao investigador para estimar o orçamento do estudo, preparar o contrato, fornecer treinamento em GCP, estabelecer serviços de farmácia para pesquisa, preparar submissões ao CE, e outras tarefas administrativas.

### Comitê de Segurança e Monitorização de Dados

Um comitê de monitorização e segurança de dados (CMSD), comitê de monitorização de dados e segurança (CMDS), comitê de monitorização de dados independente (CMDI), ou comitê de segurança de dados independente (CSDI), pode ser estabelecido por um patrocinador para avaliar, de tempos em tempos, o progresso de um estudo clínico, dados de segurança e desfechos de eficácia críticos, e recomendar ao patrocinador se deve continuar, modificar ou parar um estudo (*vide ilustração na página anterior*). O CMDI normalmente é formado por especialistas em pesquisa clínica internacional, juntamente com representantes do patrocinador e um estatístico médico, para fornecer resultados ao CMDI com base em análises estatísticas dos dados acumulados de todos os centros. O CE pode obter muitas informações úteis a partir de um *feedback* regular do CMDI, garantindo que os riscos para os participantes do estudo sejam minimizados. O CE pode também insistir que certos estudos complexos ou envolvendo altos riscos tenham um CMDI – normalmente estabelecido dentro da instituição, mas independente do centro investigador.





## Capítulo 2. Características dos Estudos Clínicos

O capítulo 2 descreve as características essenciais dos estudos clínicos. O texto é longo e oferece *insights* e informações detalhadas sobre vários aspectos do desenho de estudos clínicos. Sem esta compreensão, seria muito difícil para um iniciante na área ou qualquer membro do CE participar de discussões sobre o protocolo de um estudo clínico, uma vez que o desenho de pesquisa selecionado deve ser examinado cuidadosamente durante a revisão do CE.

O capítulo seguinte – Capítulo 3 – cobre Ciência, Ética e Garantia de Qualidade de Estudos Clínicos, ou seja, há uma sobreposição parcial entre os conteúdos dos capítulos 2 e 3. Alguns leitores podem achar que certos aspectos detalhados no Capítulo 2 seriam mais apropriados para o Capítulo 3, e vice-versa. Por exemplo, alguns aspectos do Capítulo 2 tratam de desenho e ética da pesquisa, como a utilização de grupos controle tratados com placebo. Quando um tópico é essencial para a compreensão do desenho da pesquisa, tal tópico é mostrado em detalhes no Capítulo 2, e posteriormente apresentado apenas parcialmente no Capítulo 3, usando referências cruzadas, quando apropriado.

Bioestatística também é uma parte importante do desenho e análise estatística dos dados de estudos clínicos. Em relação a este tópico, sugerimos aos leitores que consultem os excelentes livros disponíveis na área de bioestatística. A internet também é um bom recurso de pesquisa.

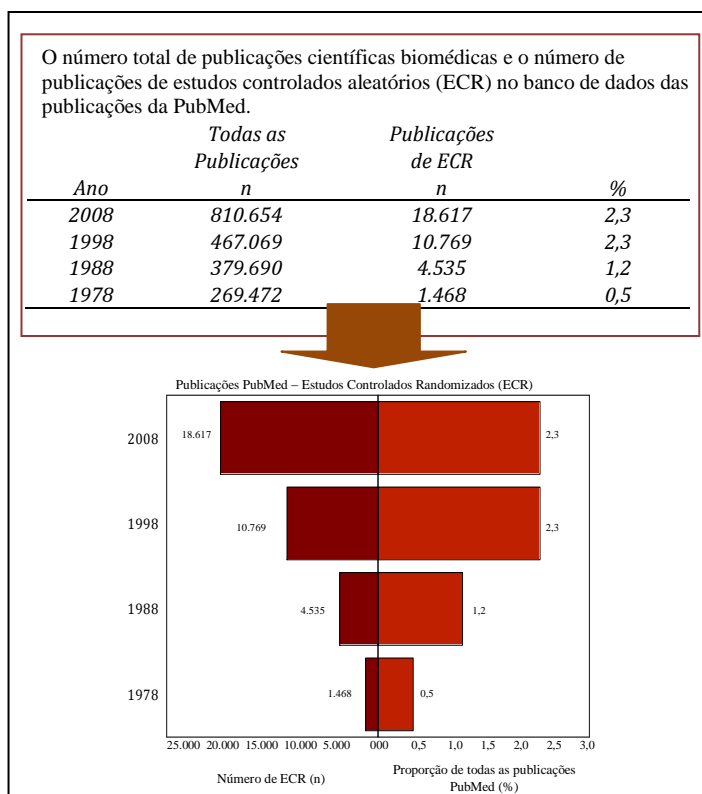
### 2.1 Objetivos dos Estudos Clínicos

Estudos clínicos são realizados para testar novos produtos e procedimentos médicos em seres humanos. O primeiro registro de estudo clínico foi documentado no Velho Testamento, e descreve como Daniel seguia uma dieta de leguminosas e água, ao invés de da carne e vinho, recomendados pelo Rei Nabucodonosor II. James Lind é considerado o pai dos estudos clínicos. Sendo o primeiro a introduzir grupos controle em 1747, ele documentou que frutas cítricas na dieta podiam prevenir o escorbuto. A partir de 1800, estudos clínicos tornaram-se mais e mais comuns, com mais atenção dada ao desenho do estudo. Placebos foram usados pela primeira vez em 1863. A ideia de randomização foi apresentada pela primeira vez em 1923. O primeiro estudo que usou tratamento devidamente randomizado e grupos controle foi realizado em 1948 pelo Conselho de Pesquisa Médica do Reino Unido. Este estudo também adotou a avaliação cega, possibilitando análises imparciais dos resultados. Os três fundamentos do desenho do estudo clínico continuam sendo *controle*, *randomização* e *mascamamento*. Este capítulo descreve os três fundamentos de forma mais detalhada, juntamente com outras características importantes dos estudos clínicos.

Embora o desenho de estudo clínico exista há décadas, foi somente em 1990 que recebeu o status de desenho de estudo de escolha para estudos clínicos intervencionais. Hoje, seria difícil publicar os resultados de um estudo clínico intervencional em revistas médicas sem utilizar os modernos conceitos de metodologia de pesquisa de estudos clínicos. Usar controles, randomização e mascaramento é a forma ideal de garantir que os resultados não sejam influenciados de forma não aleatória por fatores externos. Embora fatores externos – como a atenção e cuidado médico extras normalmente associados à participação em um estudo – certamente terão algum tipo de influência sobre os participantes do estudo, eles não devem influenciar os grupos de tratamentos de forma diferente. Sem usar controles, randomização e mascaramento, as conclusões podem não refletir a realidade.

O objetivo de estudos clínicos é avaliar a eficácia e segurança de produtos medicinais ou procedimentos médicos em seres humanos, para que novos tratamentos médicos possam ser identificados para a prática médica. Em 2008, estudos clínicos controlados randomizados (ECR) representavam apenas 2,3% de todas as publicações científicas identificadas no banco de dados das publicações da PubMed: 18.617 publicações de um

total de 810.654. Mas o volume de tais estudos aumentou mais de dozes vezes ao longo das últimas três décadas, enquanto o número total de publicações da PubMed aumentou três vezes no mesmo período (vide ilustração). Pode-se argumentar que este número não é uma medida precisa do nível de atividades de pesquisa. Na verdade, estudos clínicos são longos, durando até mesmo muitos anos, enquanto vários outros estudos biomédicos são muito curtos – e são realizados em laboratórios de pesquisa, não em humanos. Entretanto, fica claro a partir destes dados que os estudos clínicos são cada vez mais populares, e que podemos esperar um rápido crescimento na realização de estudos clínicos.

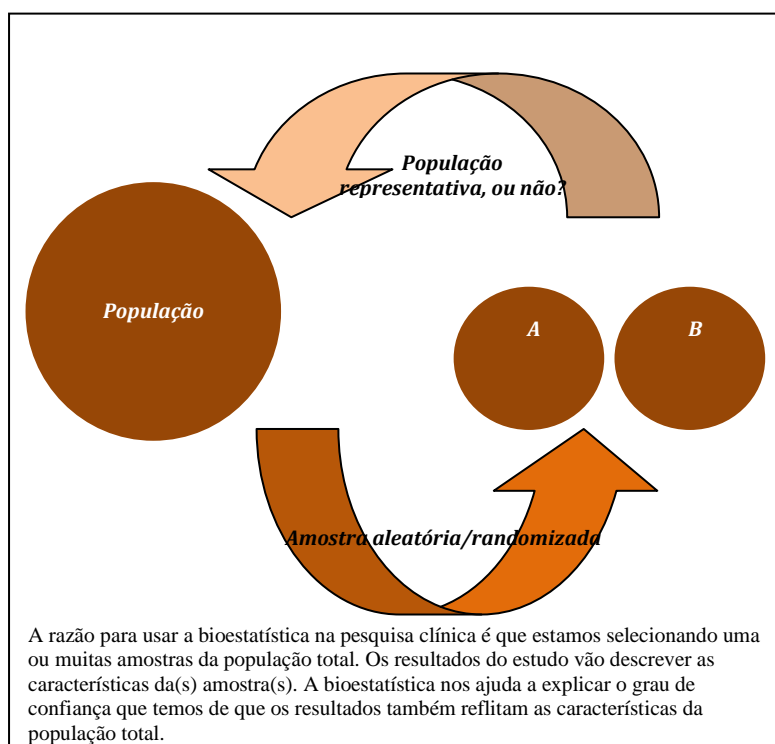


À primeira vista, a metodologia de pesquisa de estudos clínicos não é complicada, mas existem muitos fatores a serem considerados ao desenvolver um bom estudo. A característica de desenho mais importante e crucial é o desfecho/*endpoint* (o termo em inglês é frequentemente empregado) primário; a escolha de um *endpoint*/desfecho errado pode tornar o estudo inútil, pois será difícil interpretar os resultados de forma sólida e correta e obter aceitação geral para eles.

## 2.2 Desenho dos Estudos Clínicos

### A Importância do Desenho de Estudos Clínicos

O objetivo geral ao escolher o desenho do estudo clínico é obter a melhor e mais confiável estimativa do efeito e/ou segurança de certo produto em estudo. Esta estimativa nunca será absolutamente conclusiva, pois ela apenas observa uma amostra, ou seja, um subgrupo da população estudada (vide ilustração). Sempre há a possibilidade de que a amostra em questão não represente bem a população subjacente. Assim, podem ocorrer dois tipos de erros: (I) concluímos que há uma diferença entre os grupos de tratamento, quando na



verdade não há diferença (*resultado falso positivo*), ou (II) concluirmos que não há diferença entre dois grupos de tratamento, quando na verdade há uma diferença (*resultado falso negativo*). O objetivo é identificar o melhor desenho do estudo com o objetivo de reduzir a probabilidade de resultados falsos; isso depende de muitos fatores, como objetivos do estudo, área terapêutica, comparação de tratamento, e fase de testes clínicos.

A bioestatística é uma ciência importante para estudos clínicos, pois fornece uma estimativa da probabilidade de tirar uma ou outra das conclusões *falsas*. Por exemplo: quando lançamos uma moeda 100 vezes, esperamos 50 caras e 50 coroas – mas podemos também tirar números diferentes, como 60 e 40. Em estudos clínicos ocorre o mesmo, porque a seleção aleatória de participantes normalmente envolve um grande número de participantes mais difíceis ou mais fáceis para um tratamento em relação ao outro. O tratamento A, que tem uma taxa de sucesso do tratamento verdadeira de 50%, poderia mostrar 30 sucessos em 100 participantes, enquanto o tratamento B, que tem uma taxa verdadeira de 40%, poderia apresentar 50 sucessos em 100 participantes. Com base na nossa amostra combinada total de 200, poderíamos tirar a conclusão errada de que o tratamento B é melhor do que o tratamento A (*um resultado falso*).

O problema básico é que as características importantes da amostra aleatória podem ou não corresponder às do mundo real, isto é, a população-alvo total. E raramente sabemos o quanto uma amostra é representativa do mundo real. A finalidade do desenho e interpretação do estudo clínico é controlar o risco de cometer um erro, para descobrir a verdade. Temos que decidir qual nível de risco podemos arcar e justificar racionalmente. Observe que um resultado falso negativo irá, na prática, ser o fim de um programa de desenvolvimento particular. Isto tem um custo não apenas para o patrocinador, mas também para a sociedade, que perde a oportunidade de descobrir um possível tratamento útil.

Quatro interpretações diferentes podem ser feitas a partir de um estudo clínico: os dois erros mencionados acima, mais as interpretações corretas que refletem o mundo real, ou seja: que o tratamento é eficaz ou ineficaz (vide ilustração). Um *resultado falso positivo* é denominado erro *tipo I*, e um *resultado falso negativo* é denominado *erro tipo II*. O nível de risco que estamos dispostos a assumir ao tirar uma conclusão errada pode também ser medido pelo custo do estudo. Se podemos arcar com um tamanho de amostra muito grande – por exemplo, 10.000 ao invés de 10 participantes – o risco de cometermos os erros tipo I/II será reduzido a uma fração bem pequena. No entanto, o custo do estudo irá aumentar 1.000 vezes. Do ponto de vista da ética da pesquisa, podemos também colocar em risco um número desnecessário de participantes do estudo ao aumentar o tamanho da amostra sem fazer uma avaliação correta do risco.

Portanto, o principal objetivo do desenho de um estudo clínico é dar aos decisores uma medida da probabilidade de certos riscos, pesados contra o investimento que precisa ser feito para a diminuição do risco. O CE deve ter esta informação para decidir aprovar ou rejeitar um protocolo de estudo clínico.

Os quatro tipos de interpretações que podem ser feitos a partir de um estudo clínico			
		Interpretação do estudo	
		Eficaz	Ineficaz
Mundo real	Eficaz	Sucesso	Erro tipo II: "falso negativo"
	Ineficaz	Erro tipo I: "falso positivo"	Sucesso

### **Equilíbrio Clínico (Equipose)**

Equipose pode ser definido como “contrapeso” ou “equilíbrio de distribuição”. No contexto de estudos clínicos, “equilíbrio clínico” está relacionado ao estado de incerteza sobre se uma das alternativas de intervenção, por exemplo, um de dois braços de tratamento ativo, irá produzir um resultado mais favorável que a outra. Sob o princípio de equilíbrio, um participante só pode ser incluído em um estudo controlado randomizado se houver substancial incerteza se uma intervenção irá beneficiar o participante mais do que a(s) outra(s). Equilíbrio clínico é parte do processo de revisão do CE porque é muito importante para o desenho da pesquisa – por exemplo, ao estabelecer a hipótese e o teste estatístico e, talvez, o número de participantes que serão recrutados para um grupo de tratamento. Ele pode também ser o racional por trás da análise de dados interinos (preliminares) durante a condução um estudo, para identificar achados que podem mudar a situação de equilíbrio clínico.

### **Estudos Clínicos de Superioridade, Não inferioridade e Equivalência**

A diretriz E9 ICH - “Princípios Estatísticos para Estudos Clínicos” – traz os princípios básicos de desenho e análise de estudos clínicos, e é altamente recomendada para ser estudada por qualquer pessoa envolvida em estudos clínicos (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA485.pdf>). É na verdade surpreendentemente fácil de entender.

Ela contém uma seção que aborda os tipos de comparações feitas em certos estudos clínicos. O tipo mais comum de estudo comparativo é o chamado estudo de superioridade, no qual a eficácia é estabelecida de forma mais convincente ao demonstrar superioridade a um placebo, em estudo placebo-controlado, ou superioridade a um tratamento controle ativo.

No entanto, às vezes um produto em investigação é comparado a um tratamento de referência sem o objetivo de demonstrar superioridade. Alguns estudos com controle ativo são desenhados para mostrar que a eficácia de um produto em investigação não é pior do que a do tratamento comparativo ativo. Estes são estudos de não-inferioridade.

Outros estudos – estudos de *equivalência* – têm como objetivo principal demonstrar que a resposta a dois ou mais tratamentos difere por um valor sem importância clínica. Isso é normalmente demonstrado ao mostrar que a diferença de tratamento verdadeira provavelmente se situa dentro de um intervalo de diferenças aceitável clinicamente.

A escolha do tipo de comparação irá influenciar alguns aspectos técnicos do desenho do estudo, tamanho da amostra e análise estatística, mas não apresentaremos maiores detalhes neste Guia, pois assumimos que estudos de superioridade são geralmente o desenho de escolha.

### **Tipos de Desenhos de Estudos Clínicos**

A vasta maioria dos estudos clínicos usa um desenho fixo que permanece virtualmente inalterado durante o período do estudo. Nestes casos, o desenho é definido antes do início do estudo, o que torna as coisas mais fáceis para o CE. Mas alguns estudos podem não ter informações suficientes para estimar corretamente o tamanho da amostra antecipadamente. Aqui, o protocolo pode explicitar que o tamanho da amostra será reavaliado e revisado em um certo momento –normalmente depois que um número específico de participantes tiver completado um certo número de visitas do estudo. Aumentar o número de visitas ou a duração do acompanhamento é também bem comum em emendas ao protocolo. Tais mudanças normalmente não afetam o tamanho da amostra e o desenho do estudo em geral, mas uma revisão do CE é necessária para qualquer emenda ao protocolo que possa influenciar o risco para os participantes.

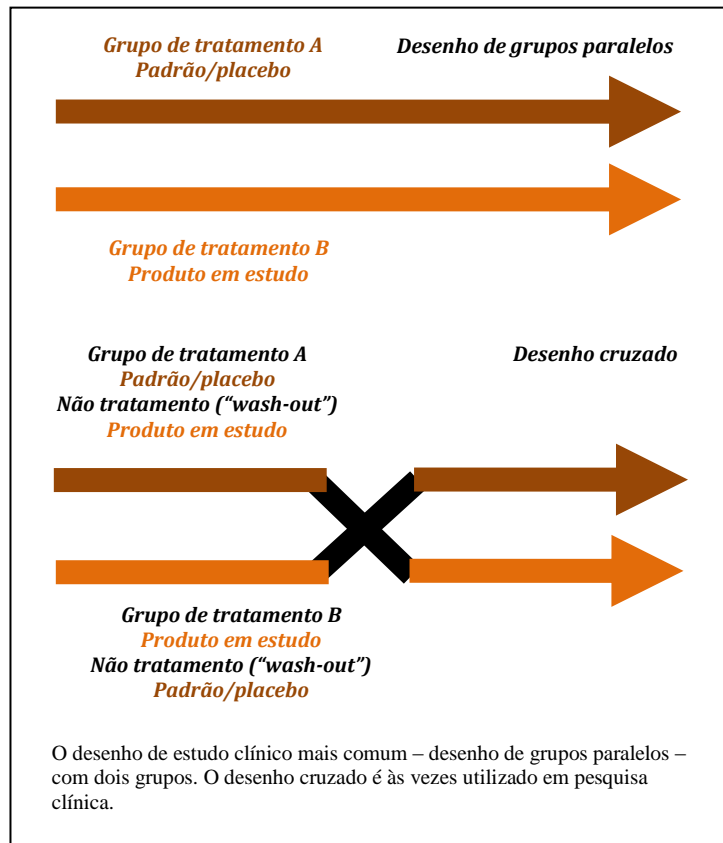
Um desenho de estudo clínico tem muitas características, e algumas delas são tratadas em outras seções deste Capítulo, como: controles, desfechos, randomização, mascaramento, tamanho da amostra e fases do estudo. Aqui, abordamos algumas características gerais e comuns do desenho do estudo baseadas no número de grupos e alternativas de tratamento.

O tipo mais comum usa dois grupos paralelos – *desenho de grupos paralelos* (vide ilustração). Na maioria dos casos, os participantes do estudo são randomizados (selecionados aleatoriamente) para um dos dois grupos de tratamento, com o processo de randomização dando a cada participante a mesma probabilidade ou chance de ser alocado para um ou outro

tratamento. Um grupo – digamos, grupo B – recebe o produto em estudo, e o outro grupo de tratamento frequentemente recebe placebo (tratamento inerte), ou o melhor tratamento disponível atualmente no mercado (*tratamento padrão*). É também possível dar aos dois grupos o tratamento padrão mais o produto em estudo para um dos dois grupos de tratamento, como tratamento adicional ou terapia combinada.

Outro tipo de desenho de estudo é o *desenho cruzado* (vide ilustração). Aqui, os participantes recebem ambos os tratamentos, em sequência. O desenho cruzado representa uma situação especial, onde não há um grupo de comparação separado. Na verdade, cada participante funciona como seu próprio controle. Alguns participantes irão receber primeiro terapia padrão ou placebo, seguido pela nova terapia (AB). Outros receberão primeiro a nova terapia, seguida por terapia padrão ou o placebo (BA). O desenho cruzado tem a vantagem de eliminar diferenças entre indivíduos.. Por outro lado, é importante que a condição subjacente, como uma doença, não mude ao longo do tempo, e que os efeitos do primeiro tratamento desapareçam antes de o próximo tratamento ser aplicado. Devido a estas restrições, o desenho cruzado é normalmente muito menos utilizado do que o desenho de grupos paralelos. No desenho cruzado, a saída de um participante durante o estudo tem mais impacto, pois cada participante está nos grupos controle e tratamento ativo.

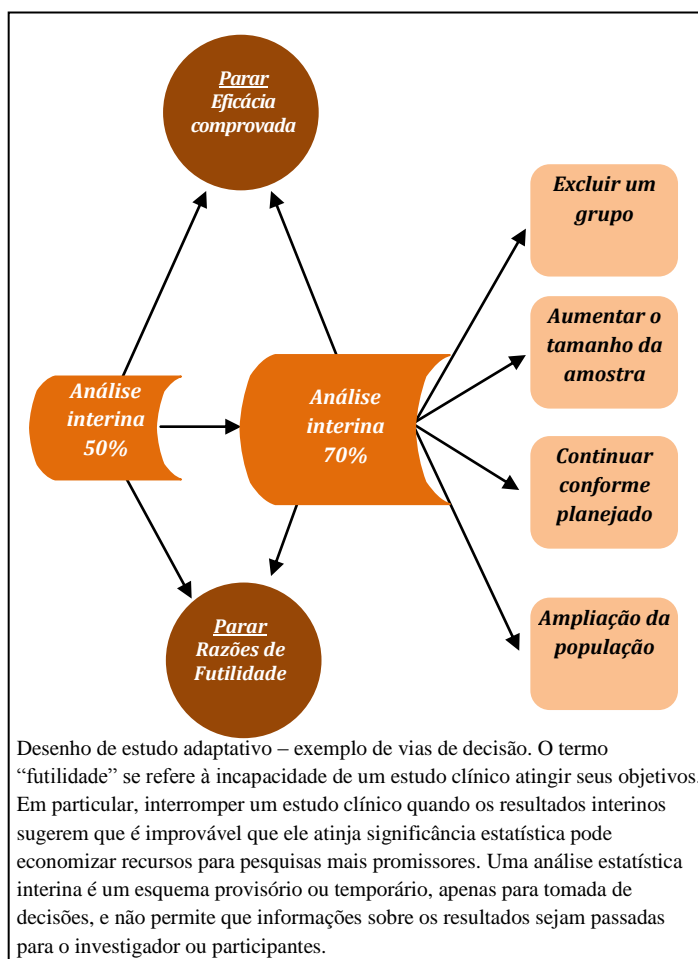
Um *estudo aberto* – menos comum – é quando tanto os investigadores e quanto os participantes sabem qual tratamento está sendo administrado, mas os participantes normalmente continuam sendo randomizados para um dos dois grupos de tratamento. O uso de *controles históricos* é atualmente considerado um desenho de pesquisa inferior, uma vez que os tratamentos médicos mudam ao longo do tempo e a randomização ao tratamento não se aplica. Às vezes, um estudo tem mais de dois grupos de *tratamentos simultâneos*, por exemplo: quando doses diferentes são comparadas.



### Estudo Clínico com Desenho Adaptativo

Um número pequeno mas crescente de estudos usa o desenho de estudos clínicos chamado *desenho adaptativo* – que permite aos patrocinadores responderem aos dados coletados durante o estudo. Exemplos de desenhos de estudo adaptativos incluem: excluir um grupo de tratamento, modificação do tamanho da amostra, equilibrar a alocação ao tratamento usando randomização adaptativa, ou simplesmente encerrar um estudo mais cedo devido a sucesso ou fracasso (vide ilustração). Em um estudo padrão,

dados de segurança e eficácia são coletados e revisados por um comitê de monitorização e segurança de dados durante as análises interinas (preliminares) programadas. Entretanto, além de interromper um estudo por razões de segurança, muito pouco pode ser feito em resposta a estes dados. Normalmente, um novo estudo precisa ser projetado para investigar mais a fundo os achados-chave do estudo.



Em um estudo adaptativo, o patrocinador pode ter a opção de responder a dados interinos de segurança e eficácia de várias formas, incluindo estreitar o foco do estudo ou aumentar o número de participantes. Um exemplo de estreitamento do foco do estudo inclui a exclusão de um ou mais grupos de tratamento com base nas *regras de futilidade* pré-determinadas – a incapacidade de um estudo clínico atingir seus objetivos. Alternativamente, se os dados disponíveis no momento da revisão não permitirem uma decisão clara entre *utilidade e futilidade*, pode-se decidir aumentar a inclusão de participantes em um ou mais grupos de tratamento.

Outro exemplo de desenho adaptativo é o *adaptativo à resposta*. Neste contexto, os participantes são randomizados para grupos de tratamento com base na resposta de participantes anteriores ao tratamento. Dados de segurança e eficácia em tempo real podem ser incorporados à estratégia de randomização para influenciar decisões de randomização adaptativas subsequentes, individualmente por participante. Um exemplo de randomização adaptativa à resposta é a *play-the-winner (participe com o vencedor)*, onde participantes são randomizados para os grupos de tratamentos que tiveram menos eventos adversos ou melhor eficácia.

Como estes exemplos demonstram, o conceito de desenho adaptativo pode ser utilizado de diferentes formas para aumentar a flexibilidade do estudo. Em um estudo adaptativo bem desenhado, tal flexibilidade pode reduzir os custos de desenvolvimento do medicamento, reduzir o tempo até comercialização, e aumentar a segurança dos participantes. Redução de custo é obtida identificando mais rapidamente os estudos que obtiveram sucesso, abandonando grupos de tratamento desnecessários, ou determinando os regimes de dose eficazes mais rapidamente. Há um aumento da segurança dos participantes, porque os



estudos adaptativos tendem a reduzir a exposição a tratamentos sem sucesso e ampliar o acesso a tratamentos eficazes.

O desenho adaptativo requer tecnologias modernas de coleta de dados para dar à equipe de pesquisa informações em tempo real, possibilitando o planejamento e implementação rápida e ininterrupta de mudanças em resposta a tais informações. Tecnologias-chave que possibilitam o desenho adaptativo são, por exemplo, captura eletrônica de dados em tempo real através da Internet para um banco de dados central.

A impressão geral é que a utilização do desenho adaptativo irá tornar-se cada vez mais comum. Os CEs terão um papel fundamental neste processo, já que será solicitado deles uma resposta rápida a alterações de desenho, para que os estudos sejam ajustados em tempo real. Para isto, os CEs também precisam se tornar adaptáveis a mudanças. O desenho adaptativo ainda é recente, e pode tornar-se geralmente aceito no futuro.

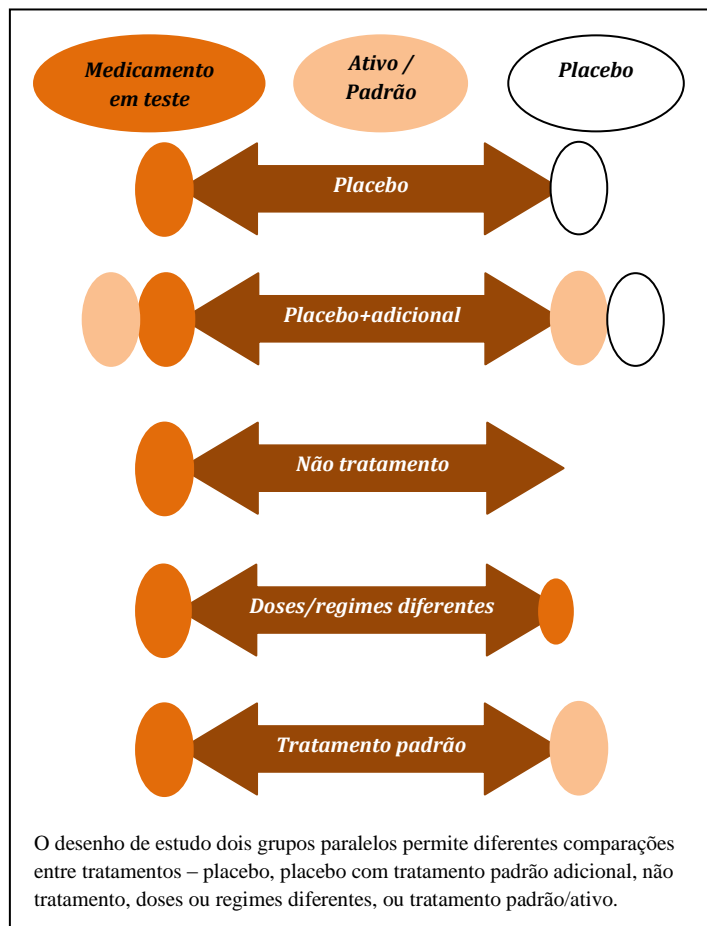
### 2.3 Controles de Estudos Clínicos

A experiência do grupo controle nos conta o que teria acontecido com os participantes se eles não tivessem recebido o tratamento sendo testado – ou se eles tivessem recebido um tratamento diferente que sabemos ser eficiente. Um grupo controle é escolhido a partir da mesma população que o grupo teste, e tratado de uma forma definida como parte do mesmo estudo. Os grupos teste e controle devem ser similares no início do estudo em termos de variáveis que podem influenciar os resultados. O ideal é que a única diferença entre eles seja receber ou não o tratamento do estudo. Senão, pode haver um viés (tendenciosidade) no estudo.

O tópico E10 do ICH, Escolha do Grupo Controle em Estudos Clínicos, afirma: *“A escolha de um grupo controle é sempre uma decisão importante ao desenhar um estudo clínico. Tal escolha afeta as inferências que podem ser feitas a partir do estudo, a aceitabilidade ética do estudo, o quanto se pode reduzir vieses na condução e análise do estudo, os tipos de participantes que podem ser recrutados e o ritmo do recrutamento, os tipos de desfechos que podem ser estudados, a credibilidade pública e científica dos resultados, a aceitabilidade dos resultados por autoridades regulatórias, e muitas outras características do estudo, sua condução e sua interpretação.”*

O tipo de controle pode ser (1) placebo, (2) não tratamento, (3) dose ou regime diferente em relação ao tratamento teste, ou (4) o tratamento padrão (vide ilustração):

- Em um estudo placebo-controlado, os participantes são alocados a um tratamento teste ou a um tratamento de aparência idêntica, mas que não contém o medicamento em teste. Tais estudos são quase sempre duplo-cegos.



- Em um estudo com controle sem tratamento, os participantes são randomizados para tratamento ou sem tratamento. Aqui, os participantes e investigadores não estão cegos quanto ao tratamento administrado. Este desenho é necessário e apropriado apenas quando é difícil ou impossível usar o mascaramento.
- Em um estudo randomizado, de dose fixa, dose-resposta, os participantes são randomizados para um dentre vários grupos de dose fixa. Os estudos dose-resposta são normalmente duplo-cegos.
- Em um estudo com controle ativo, os participantes são randomizados para o tratamento teste ou para um tratamento controle ativo. Tais estudos são normalmente duplo-cegos, mas isto nem sempre é possível, uma vez que pode ser impossível mascarar os dois tratamentos. Os estudos com controle ativo podem ter dois objetivos em relação à demonstração de eficácia: mostrar que o tratamento teste é tão eficaz quanto o tratamento padrão, ou que é superior ao tratamento eficaz conhecido.

Um estudo controlado externamente compara um grupo de participantes recebendo o tratamento teste com um grupo de participantes externos ao estudo. O controle externo pode ser um grupo de participantes tratados em um momento anterior (controle histórico) ou um grupo tratado durante o mesmo período, mas em outro contexto. Tais estudos são normalmente considerados não controlados. É possível usar mais que um tipo de controle em um único estudo. Estudos podem, por exemplo, usar várias doses de um medicamento em teste e várias doses de um controle ativo, com ou sem placebo.

A escolha dos participantes – amostra do estudo – deve refletir a população total para a qual o medicamento pode vir a ser indicado. Entretanto, este não é o caso para estudos nas fases iniciais, quando a escolha de participantes é influenciada por questões de pesquisa, como farmacologia humana. No entanto, para estudos confirmatórios em fase posteriores, os participantes devem refletir fielmente a população de pacientes visada. Todavia, o quanto os participantes do estudo representam futuros usuários pode ser influenciado pelas práticas médicas e nível de tratamento padrão de um investigador, clínica ou região geográfica particulares. A influência destes fatores deve ser reduzida e discutida durante a interpretação dos resultados.

### **Tratamento com Placebo**

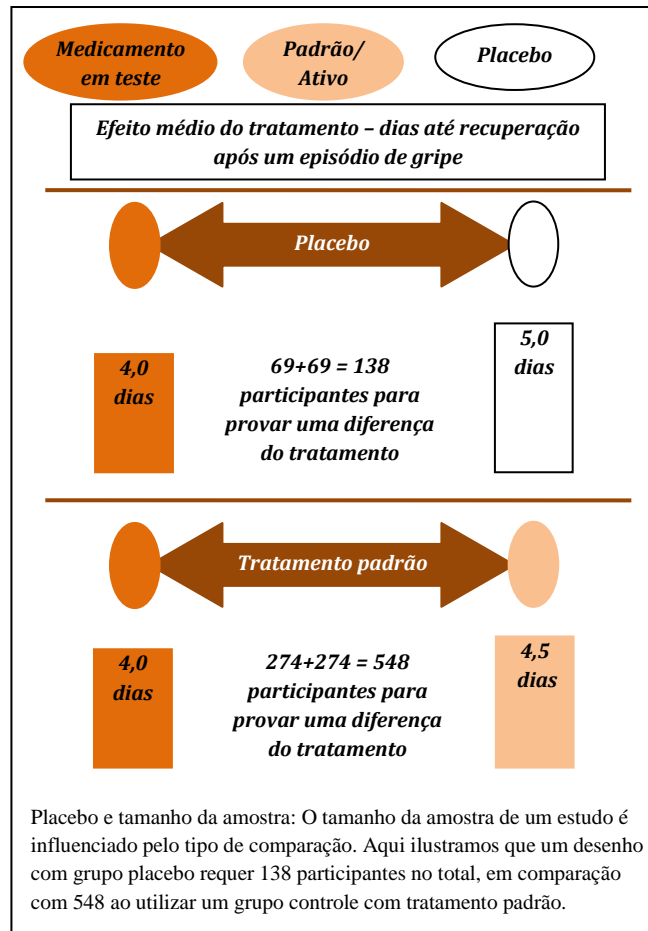
A Declaração de Helsinque afirma: *“Os benefícios, riscos, ônus e eficácia de uma nova intervenção devem ser testados contra aqueles da melhor intervenção comprovada atualmente, exceto nas seguintes circunstâncias: O uso de placebo, ou não tratamento, é aceitável em estudos quando não houver atualmente intervenções comprovadas; ou quando, por razões metodológicas cientificamente válidas e irrefutáveis, o uso de placebo for necessário para definir a eficácia ou segurança de uma intervenção, e se os participantes que receberem placebo ou não tratamento não estiverem sujeitos a risco de danos sérios ou irreversíveis. Cuidado extremo deve ser tomado para evitar abuso desta opção.”*

Não há problema ético em usar um grupo placebo se um novo tratamento estiver sendo testado para uma doença para a qual não exista tratamento eficaz conhecido. Todavia, pode haver preocupações éticas se um tratamento eficaz estiver disponível. Quando se sabe que o tratamento disponível previne danos sérios, como morte ou morbidade irreversível, é quase sempre inapropriado usar controle com placebo. Uma exceção é, por exemplo, quando a terapia padrão tem uma toxicidade tão grave que os participantes não a aceitariam. Quando um estudo placebo-controlado não estiver associado a danos sérios, é geralmente ético usar um desenho placebo-controlado, mesmo com algum desconforto, assumindo que os participantes sejam totalmente informados sobre as terapias disponíveis e as consequências de adiar o tratamento. Há controvérsia sobre a aceitabilidade do uso de controle com placebo. No fim das contas, é uma decisão dos investigadores, participantes e CEs. O controle com placebo ou não tratamento não significa que o participante não recebe



nenhum tipo de tratamento. O melhor tratamento de apoio normalmente é oferecido, além do mesmo seguimento clínico que para o grupo de tratamento ativo. Estudos placebo-controlados também podem ser conduzidos como estudos com terapia adicional, onde todos os participantes recebem uma terapia padrão.

Estudos placebo-controlados medem o efeito mediado total do tratamento, enquanto estudos com controle ativo ou com comparação de doses medem o efeito em relação a outros tratamentos. Eles também possibilitam a distinção entre eventos adversos causados pelo medicamento e pela doença subjacente. Estudos placebo-controlados podem detectar efeitos do tratamento com uma amostra menor (*vide exemplo abaixo*). Todavia, é também pode-se argumentar que eles representam um ambiente artificial, produzindo resultados diferentes dos efeitos *do mundo real*. Deve-se também observar que eles oferecem poucas informações úteis sobre a eficácia em comparação com o tratamento padrão. *Placebo e tamanho da amostra*: Suponha que a recuperação “normal” de uma gripe – sem tratamento antigripal – demore em média 5 dias (*vide ilustração*). No entanto, quando um tratamento padrão é utilizado, o tempo médio até recuperação sintomática seja de 4,5 dias. Uma empresa de medicamentos desenvolveu um novo e promissor antigripal, e gostaria de seguir com um estudo exploratório primeiro em humanos, fase II, prova de conceito. Teoricamente, o novo produto em estudo é mais eficaz, e pode ser capaz de reduzir o número médio de dias até recuperação para 4 dias. Se a comparação for feita em relação ao tratamento padrão, precisamos recrutar 274 participantes por grupo para mostrar uma diferença estatística entre os dois grupos de tratamento (o cálculo é baseado em certos pressupostos não detalhados). Mas apenas 69 participantes por grupo são necessários se não tratamento – placebo – for usado como comparação. Nesta situação, 410 participantes *extras* seriam colocados em risco de danos ao usar o tratamento padrão como comparação. Na verdade, ainda não sabemos se o produto em estudo tem qualquer efeito ou se é seguro para os participantes. Portanto, três vezes mais participantes são expostos a riscos, e o orçamento do estudo pode aumentar em até US\$4 milhões.



## 2.4 Desfechos/Endpoints dos Estudos Clínicos

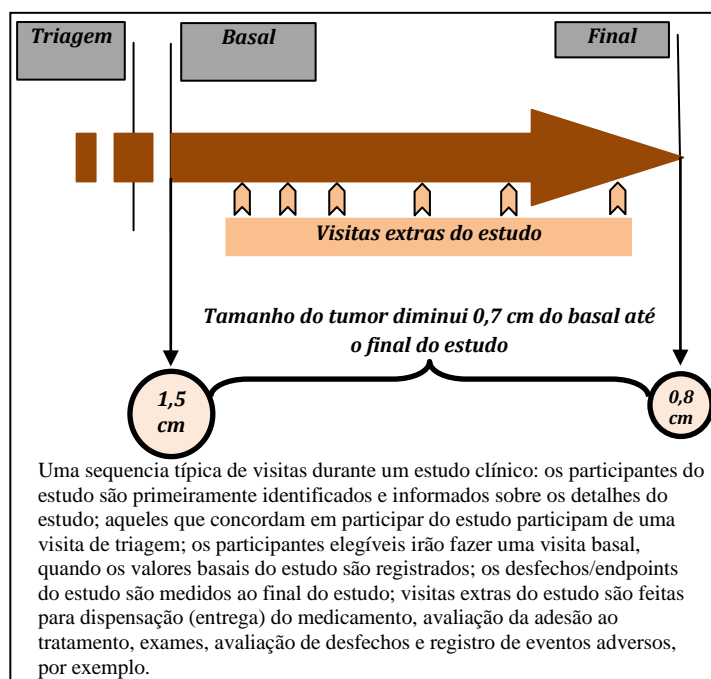
### Definição de Desfecho/Endpoint de um Estudo Clínico

Um desfecho/endpoint de estudo clínico é um indicador medido em um participante, ou em uma amostra coletada do participante para avaliar a segurança, eficácia ou outro objetivo de um estudo clínico. A medida do desfecho de um estudo pode ser de vários tipos. Eficácia, segurança e qualidade de vida são os indicadores mais comuns e mais amplamente aceitos :

- *Eficácia* é simplesmente uma estimativa de quão eficaz o produto medicinal em teste é em eliminar/reduzir os sintomas ou desfechos em longo prazo da doença em estudo. As medidas de eficácia podem ser de vários tipos, como: pressão arterial, tamanho do tumor, febre, teste da função hepática ou índice de massa corporal.
- *Segurança* do tratamento em teste é tão importante para o estudo quanto a eficácia do tratamento. Todas as reações adversas ou eventos negativos que um participante tiver durante a realização do estudo devem ser documentados. Os investigadores monitoram reações ou eventos adversos para determinar a segurança durante um estudo clínico. A informação é usada para descrever o perfil de segurança do tratamento em teste. Os eventos adversos podem ser leves, como reações em curto prazo e cefaleia, ou graves, como AVC e morte.
- A medida geralmente chamada de *qualidade de vida* (QoL, na sigla em inglês) em estudos clínicos é agora um termo consagrado. A QoL inclui bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença ou enfermidades. Há medidas gerais de QoL, que não são específicas para uma doença ou condição – *bem-estar geral* – e há questionários *específicos para doenças*, que são mais sensíveis às influências do tratamento e doenças. Todos os questionários devem ser validados adequadamente antes de serem usados como desfechos válidos do estudo.

Os participantes do estudo são normalmente avaliados em no mínimo três momentos diferentes (vide ilustração):

- **Triagem (seleção, filtro):** Os participantes são normalmente examinados antes do início do estudo, para avaliar sua situação de saúde em relação a certos critério de inclusão/exclusão do estudo. Tais valores do triagem podem ser estabelecidos, por exemplo, a partir de resultados das amostras testadas em laboratório.
- **Basal:** Uma vez que um participante tenha atendido os critérios de inclusão/exclusão, um valor basal (inicial, de referência) das medidas de desfecho do estudo é registrado. O basal é o momento em que o estudo clínico começa, imediatamente antes que qualquer tratamento seja administrado.



- **Final do Estudo:** A medida de desfecho do estudo é repetida ao final do estudo. Frequentemente a equipe da pesquisa compara os valores de desfecho entre o basal e o final do estudo, para ver como o tratamento funcionou.

Um desfecho do estudo é normalmente calculado como a diferença entre o valor final e o valor basal da medida de desfecho; em alguns estudos, o seguimento dos participantes continua depois da visita final do tratamento. Por exemplo, o diâmetro do tumor foi medido em 1,5 cm no basal e 0,8 cm no final do estudo (vide ilustração). Ou seja, o diâmetro do câncer diminuiu 0,7 cm. Os participantes comparecerão a várias visitas ao centro do estudo ao longo do estudo, para receber o medicamento em teste ou outros medicamentos, ou fazer um exame físico e teste(s) de seguimento (vide ilustração), por exemplo. Informações sobre eventos adversos – efeitos colaterais – e dispensação do/adesão ao produto em estudo são normalmente acumuladas continuamente ao longo do estudo, por meio de testes laboratoriais, ou diários, por exemplo. Tais informações acumuladas são normalmente usadas nas análises estatísticas de segurança. *Desfechos primários e secundários* (vide abaixo) também são normalmente registrados ou avaliados em cada visita, ou em algumas das visitas extras também. Uma razão para isto é que, se um participante deixa o estudo durante o período ativo, os dados ainda podem ser usados para alguma das análises estatísticas de desfechos. Todas as informações sobre os desfechos do estudo – como eles são avaliados, em que momentos, como são analisados, etc. – devem ser claramente explicitadas no protocolo do estudo clínico.

### **Desfechos/Endpoints Primários e Secundários**

O *desfecho primário* de um estudo representa a variável que fornece a evidência mais relevante e convincente relacionada ao objetivo principal do estudo. Geralmente, há apenas uma variável primária – normalmente uma variável de eficácia. A segurança pode ocasionalmente servir como variável primária; mas segurança sempre é uma consideração importante, mesmo se for um desfecho secundário. É também possível que a QoL seja a variável primária. *Selecionar a variável principal é uma das tarefas mais importantes ao desenhar um estudo clínico, uma vez que é a porta para a aceitação dos resultados.* Nós devemos apresentar evidências de que a variável primária representa uma medida confiável e válida, que reflete a relevância clínica e benefícios importantes do tratamento.

O desfecho primário é levado em consideração ao estimar o tamanho da amostra. Isto pode ser definido no protocolo, juntamente com o racional (justificativa) para a sua seleção, quando será medido durante a realização do estudo, e como a análise estatística será realizada. Redefinição do desfecho primário depois que o estudo foi encerrado é inaceitável, uma vez que viola o desenho do estudo e pode ser antiético, especialmente quando o desfecho primário real, original, não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento.

*Desfechos secundários* podem ser medidas de apoio ao objetivo primário ou medidas de efeitos relacionados a outros objetivos secundários. Estes também precisam ser pré-definidos no protocolo, com explicação da sua importância e função na interpretação dos resultados do estudo.

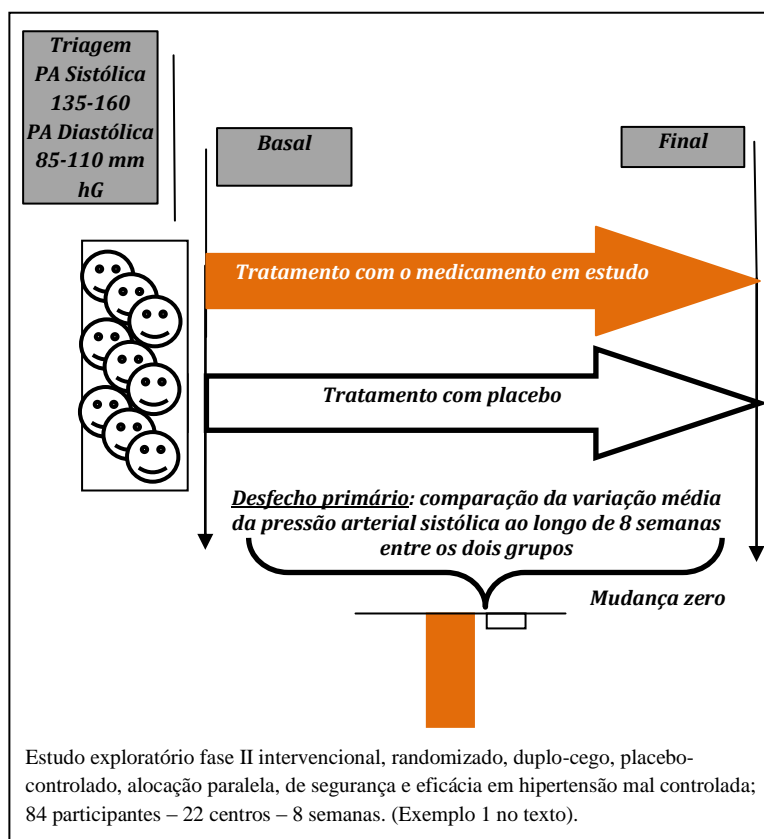
Abaixo são apresentadas duas ilustrações baseadas em protocolos de estudos reais do registro clínico dos EUA. A primeira é um estudo fase II sobre hipertensão usando um grupo controle com placebo, e a segunda um estudo fase III sobre câncer com um controle ativo. Os desfechos primários e secundários são claramente definidos; o desfecho primário é uma estimativa de eficácia, e segurança é o desfecho secundário. O estudo sobre câncer também listou QoL e farmacoeconomia como desfechos secundários.

**Exemplo 1** – hipertensão, exploratório fase II, tamanho da amostra 84 (42/grupo), 22 centros de estudo (vide ilustração)

- Objetivo: Determinar se o medicamento XX é seguro e eficaz no tratamento de hipertensão mal controlada.
- Desenho do estudo: Tratamento, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, alocação paralela, estudo de segurança/eficácia .
- Desfecho primário: Variação da pressão arterial sistólica do basal até 8 semanas de tratamento em participantes com hipertensão mal controlada.
- Desfecho secundário: Variação da pressão arterial diastólica do basal até 8 semanas; variação em atividade de eNOS e disfunção endotelial do basal até 8 semanas, e avaliações de segurança.

**Exemplos 2** – câncer colorretal, confirmatório fase III, tamanho da amostra 102 (51 por grupo), 39 centros de estudo

- Objetivo: Comparar a sobrevida global entre os tratamentos XX1+XX2+XX3 vs. XX1+XX3 em participantes com câncer colorretal positivo para EGFR, metastático, previamente tratados.
- Desenho do estudo: Tratamento, randomizado, aberto, controle ativo, alocação paralela, segurança/eficácia do estudo.
- Desfecho primário: Comparar a sobrevida global entre os dois grupos de tratamento.
- Desfecho secundário: Comparar as taxas de respostas; comparar a sobrevida livre de progressão; tempo de resposta; comparar os perfis de segurança; comparar a QoL; realizar uma avaliação econômica, comparando a utilização de recursos de saúde.



### Desfechos/Endpoints Clínicos ou Substitutos

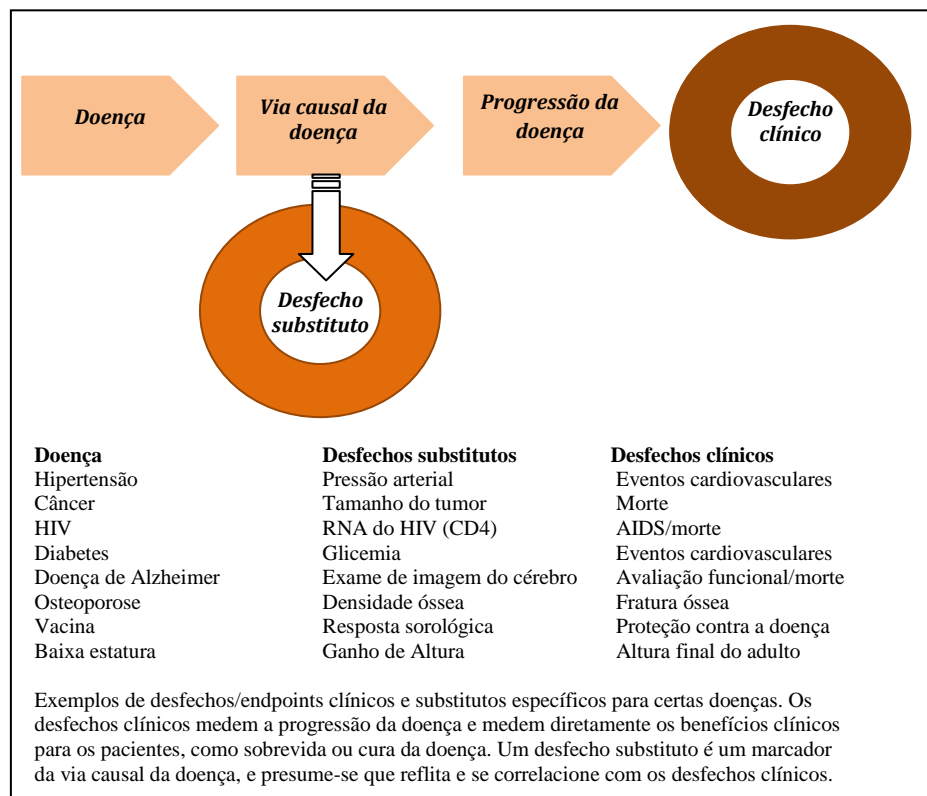
Um desfecho de um estudo clínico deve cumprir três critérios: (1) ser *interpretável e mensurável*, (2) *sensível* ao objetivo do estudo, e (3) *cl clinicamente relevante*. O desfecho pode ser clínico ou substituto em natureza.

- Um *desfecho clínico* mede diretamente benefícios clínicos substanciais para os participantes, por exemplo, sobrevida ou redução do efeito de uma doença.
- Um *desfecho substituto* é uma medida laboratorial ou sinal físico usado como substituto para um desfecho clinicamente significativo que mede diretamente como um participante se sente, age ou sobrevive. Espera-se que as mudanças induzidas por uma terapia em um desfecho substituto reflitam as mudanças em um desfecho clinicamente significativo, ou seja: deve haver uma associação entre a resposta em medidas substitutas e a resposta em desfechos clínicos.

Desfechos substitutos são usados porque podem ser medidos mais cedo e mais frequentemente, são convenientes ou menos invasivos, e podem acelerar o processo de aprovação. Vantagens adicionais são: sua utilização pode provavelmente reduzir o tamanho da amostra dos estudos clínicos, encurtar sua duração, e assim reduzir seu custo. Usar desfechos substitutos também expõe menos participantes do estudo ao risco de reações adversas ao produto em estudo. São vários os exemplos de desfechos clínicos e substitutos em estudos clínicos (*vide ilustração*). Por exemplo, em estudos cardiovasculares, a pressão arterial e níveis de colesterol são normalmente usados como medidas substitutas, enquanto os desfechos clínicos verdadeiros são infarto do miocárdio e morte.

Geralmente, um desfecho clínico é adotado no estudo clínico confirmatório final com mais pacientes (fase III) de uma nova terapia médica, enquanto um desfecho substituto é mais frequentemente usado em estudos exploratórios iniciais (fase II) do produto em estudo. A autoridade regulatória pode exigir o uso de um desfecho clínico, ao invés de um desfecho substituto, como o indicador de saúde mais importante em estudos clínicos para uma doença específica. Mas tais eventos são raros, e muitos participantes precisam ser estudados em estudos confirmatórios. No entanto, na fase exploratória inicial de uma nova terapia, é comum o uso de um desfecho substituto. Isto reduz o tamanho da amostra e a duração do estudo.

Matéria na imprensa, 2008: “A FDA dos EUA está estudando a possibilidade de solicitar que os medicamentos para o diabetes demonstrem eficácia em segurança cardiovascular e aumento da expectativa de vida, ao invés de controle da glicemia. Pacientes diabéticos terminam por morrer de complicações cardiovasculares, e a FDA está portanto estudando insistir em medidas clínicas diretas de benefício, em vez de depender de desfechos substitutos, como o controle da glicemia. Por exemplo: um medicamento para diabetes que foi aprovado com base em marcadores substitutos na verdade foi associado a um aumento do risco de infarto do miocárdio.”



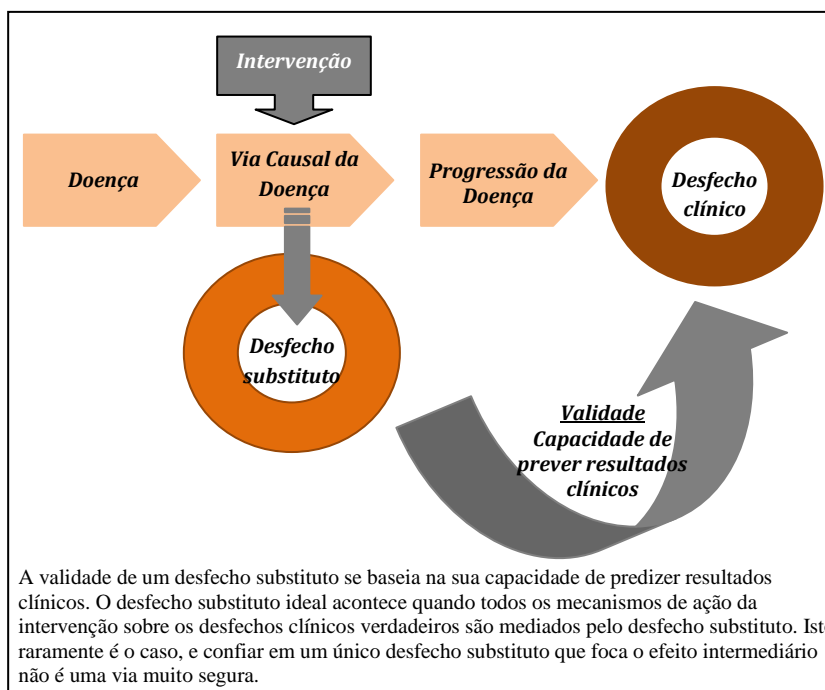
### Desvantagens do Uso de Desfechos/Endpoints Substitutos

O desfecho substituto ideal acontece quando todos os mecanismos de ação da intervenção sobre os desfechos clínicos verdadeiros são mediados pelo desfecho substituto (*vide ilustração*). É essencial ter uma compreensão ampla das vias causais do processo patológico. Por exemplo: alterações em medidas obtidas de exames de imagem do cérebro precedem



alterações no desfecho clínico verdadeiro na doença de Alzheimer? A principal razão para o fracasso dos desfechos substitutos é quando eles não têm um papel importante na via do efeito da intervenção, ou seja, quando uma intervenção afeta um desfecho substituto, mas não o desfecho clínico. Fundamentalmente, a aprovação de produtos em estudo tendo como base os efeitos em um desfecho substituto envolve uma extrapolação da experiência com produtos existentes para um

produto experimental ainda não testado. Houve vários casos em que tratamentos com um efeito altamente positivo em um substituto proposto acabaram sendo prejudiciais em desfechos clínicos. Por outro lado, há casos de tratamentos que proporcionam benefícios clínicos sem impacto mensurável nos substitutos propostos.



### **Exemplo: Desfecho/Endpoint Substituto na Área Cardiovascular**

A seguir apresentamos um exemplo clássico de um substituto que falhou: o Estudo de Supressão de Arritmia Cardíaca (CAST, na sigla em inglês) buscou avaliar a eficácia e segurança de uma terapia de supressão da arritmia em participantes com arritmia ventricular sintomática leve e assintomática depois de um infarto do miocárdio. Um estudo piloto avaliou quatro medicamentos ativos (Encainida, Etmozina, Flecainida, Imipramina) contra um placebo usando um desfecho substituto – arritmia assintomática – em 500 participantes. Com base nos resultados deste estudo piloto, um estudo completo começou a incluir participantes em 1987 e, depois de menos de um ano de seguimento, os grupos Encainida e Flecainida foram interrompidos devido a um aumento de três vezes na mortalidade em comparação com placebo. Este exemplo ilustra que uma droga pode atenuar os sintomas da doença – representando um desfecho substituto – mas em longo prazo pode estar associada a resultados clínicos negativos (neste caso, morte).

Doença cardiovascular é a causa número um de mortes prematuras entre adultos. Muitos estudos clínicos grandes procuraram novos tratamentos eficazes onde se espera prevenir o desfecho clinicamente importante – como parada cardíaca ou morte. Um estudo de tratamento hipolipemiante usando um desfecho substituto – níveis lipídicos séricos – precisará de cerca de 100 participantes ao longo de 3 a 12 meses. No entanto, se o desfecho for a incidência de eventos cardiovasculares, milhares de participantes precisam ser estudados ao longo de muitos anos. A maioria das terapias farmacológicas tem efeitos múltiplos; portanto, confiar em um único desfecho substituto que foca um efeito intermediário não é uma via muito segura. Uma abordagem é exigir que novas terapias farmacológicas façam estudos clínicos de longo prazo para avaliar seus efeitos sobre desfechos clínicos. O uso de desfechos substitutos é desta forma evitado, e os principais desfechos para a saúde são conhecidos antes da comercialização. Mas tal abordagem aumenta o tempo até aprovação e uso clínico do produto em estudo, o que é um problema especialmente para doenças graves, sem tratamento padrão eficaz, e pode ser muito caro.

Uma abordagem alternativa, que é cada vez mais adotada após a aprovação regulatória de um novo produto em estudo como base apenas em desfechos substitutos, é a realização de estudos fase IV de longa duração sobre o uso clínico e experiência com a nova droga. Estudos fase IV de alta qualidade são projetados para avaliar os efeitos de terapias em estudo sobre desfechos clínicos.

Normalmente, estes são chamados de “*estudos simples grandes*”. Quando novos medicamentos entram no mercado, seus perfis de segurança e eficácia podem variar consideravelmente em relação aos medidos em estudos clínicos realizados cuidadosamente. Na prática clínica diária, tais medicamentos são prescritos não apenas para os pacientes relativamente saudáveis e jovens que normalmente entram em estudos clínicos, mas para pacientes com múltiplas doenças e para pacientes mais idosos. Efeitos colaterais raros e inesperados podem não ser detectados durante estudos clínicos. Quando eles são de fato detectados, sua frequência pode não ser definida exatamente. Assim, a segurança e/ou eficácia clínica reais podem não ser refletidas pelos estudos clínicos. Os “*estudos clínicos simples grande*” pós-comercialização têm como objetivo identificar as discrepâncias entre observações feitas na prática clínica e durante a realização do estudo clínico. Um estudo simples grande se caracteriza por um tamanho de amostra grande, e milhares ou dezenas de milhares de participantes são randomizados para dois ou vários grupos de tratamentos. Estes estudos são simplificados por serem realizados, por exemplo, em clínicas médicas gerais já estabelecidas ou clínicas ambulatoriais, usando desfechos clínicos mensuráveis e simples. A qualidade dos dados não é vista como a principal preocupação, e sim a representatividade da população-alvo. Por exemplo: um estudo simples grande pode ser usado para comparar a sobrevivência de pacientes com HIV/AIDS recebendo diferentes tipos de terapia antirretroviral. O estudo requer um grande número de pacientes em centros primários comunitários de atendimento à saúde. Os dados básicos podem ser enviados pelo telefone ou pela Internet, assim como a alocação ao tratamento e randomização. Os medicamentos em estudo podem ser enviados por correio em 24 horas para o médico envolvido. O seguimento é limitado a mortes, e qualquer evento adverso grave é relatado pelo telefone/Internet.

## 2.5 Randomização

Os resultados de um estudo clínico podem ser enviesados (tendenciosos) em favor de um ou outro regime de tratamento em teste de diversas formas. As técnicas de desenho mais importantes para evitar vieses são *randomização e mascaramento*, que normalmente são abordadas em conjunto durante a preparação do estudo. A maioria dos estudos segue a abordagem duplo-cega – cega para investigador e participantes – na qual os tratamentos são pré-embalados, por exemplo por farmacêuticos, seguindo um plano de randomização. O produto em estudo fornecido para o centro do estudo é rotulado apenas com um número identificador de participante e período de tratamento, e é idêntico para todos os grupos de tratamento. Desta forma, os funcionários do centro do estudo não sabem qual tratamento específico foi alocado para um participante em particular.

A lista de randomização é preparada durante o estágio de planejamento do estudo, e é entregue à pessoa responsável pela preparação do produto em estudo. O produto em estudo é enviado – normalmente por *mensageiro* – aos centros do estudo, e armazenado em uma farmácia do hospital, uma farmácia de pesquisa institucional, ou em um compartimento com chave no centro do estudo. Quando um novo participante é incluído e assina o termo de consentimento livre e esclarecido, ele recebe o próximo número de participante na sequência, e o produto em estudo rotulado com o número correspondente do participante. Este procedimento de dispensação (entrega) do produto em estudo é normalmente repetido várias vezes para cada participante durante o curso do estudo.

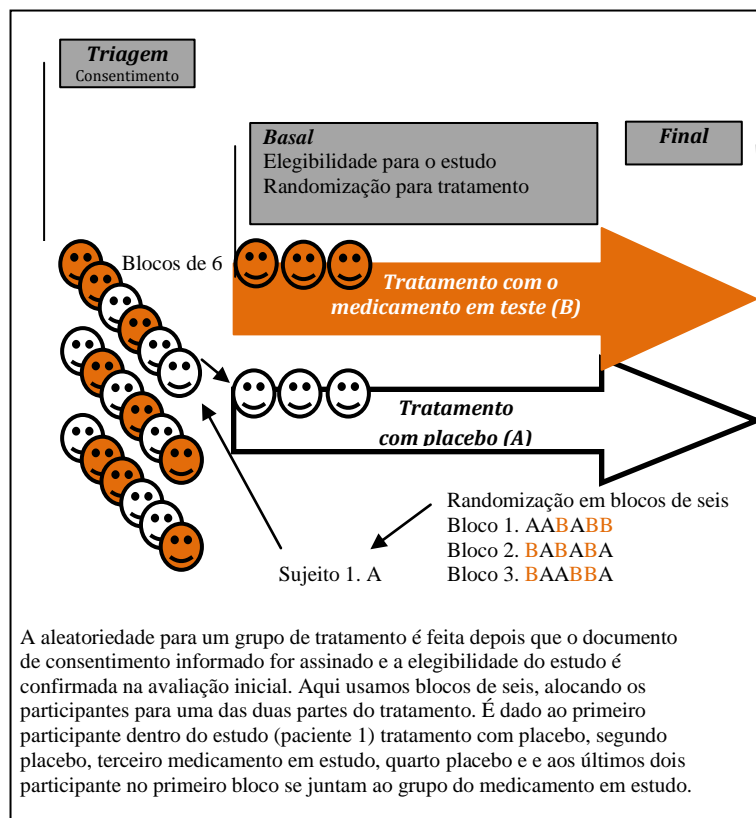
A randomização dos participantes do estudo reduz o viés de seleção, que é a tendência a incluir participantes específicos em um grupo de tratamento ao invés de outro. Por exemplo, *participantes saudáveis* têm maior probabilidade de serem alocados ao novo tratamento. Os participantes menos propensos a apresentarem resposta podem ser incluídos apenas quando se sabe que o próximo tratamento a ser alocado é o controle. A randomização é um método para alocar participantes para vários grupos ou partes do estudo aleatoriamente (por acaso). Isto resulta em grupos que são geralmente comparáveis e minimiza o viés.

Na maioria dos estudos, os participantes têm a mesma chance (50%) de receberem o tratamento ativo ou o controle (*vide ilustração*). A randomização é normalmente gerada por computador, antes do início do estudo, por exemplo em blocos de seis. Ao usar blocos de seis, três participantes são alocados para o grupo de tratamento ativo e três para o grupo controle. Este procedimento garante um número equilibrado de participantes entre os dois grupos.

A randomização deve ser feita por terceiros não envolvidos na realização do estudo ou monitorização das fontes de dados e formulários de relato de caso. A lista de randomiza é mantida em segredo durante todo o estudo; só têm acesso a ela a pessoa responsável por preparar os medicamentos do estudo e o CMSD (em caso de eventos adversos). Uma cópia do código do tratamento deve ficar disponível o tempo todo caso seja necessário quebrar o código/mascaramento para um participante, como por exemplo ao quebrar o código de um envelope lacrado ou via procedimento de quebra do mascaramento por telefone.

A randomização pode ser feita de várias formas; por exemplo: alocando um número desigual de participantes para diferentes grupos de tratamento, garantindo que proporções semelhantes de características importantes estejam presentes em cada grupo de tratamento. A randomização estratificada é um método para garantir que o número de homens/mulheres seja similar entre os grupos, ou que o número de participantes em certo estágio da doença seja semelhante entre os grupos do estudo.

A randomização para um grupo de tratamento é feita depois que o termo de consentimento livre e esclarecido é assinado e a elegibilidade para o estudo é confirmada na visita basal. Aqui usamos blocos de seis, alocando os participantes para uma das duas partes do tratamento. O primeiro participante a entrar no estudo (sujeito 1) recebe placebo; o segundo, placebo; o terceiro, medicamento em estudo; o quarto, placebo; os últimos dois participante no primeiro bloco recebem o medicamento em estudo.



## 2.6 Mascaramento

O termo mascaramento refere-se manter os *participantes, investigadores* ou *avaliadores* do estudo sem conhecimento sobre a intervenção determinada. O mascaramento deve ser



mantido ao longo de todo o estudo; portanto, os tratamentos administrados devem ser indistinguíveis entre si. Pode ser difícil manter um ambiente duplo-cego: os tratamentos podem ser muito diferentes (por exemplo: cirurgia e medicamentos); dois medicamentos podem ter formulações diferentes; o padrão diário de administração de dois tratamentos pode ser diferente; e pode haver vários efeitos induzidos pelo tratamento. Nestes casos, o mascaramento pode ser reforçado mantendo os funcionários do centro do estudo cegos em relação a certos resultados do estudo

A quebra do mascaramento para um único participante deve ser considerada apenas quando o conhecimento do tratamento alocado for julgado essencial pelos médicos do participante para o cuidado médico do participante. Qualquer quebra intencional ou involuntária do mascaramento deve ser relatada e explicada ao final do estudo, independentemente da razão da sua ocorrência. Observe que alguns profissionais do estudo clínico podem saber qual tratamento foi efetivamente dado a cada participante, como o farmacêutico que preparou os tratamentos ou os membros de um CMSD.

Existem diferentes níveis de mascaramento:

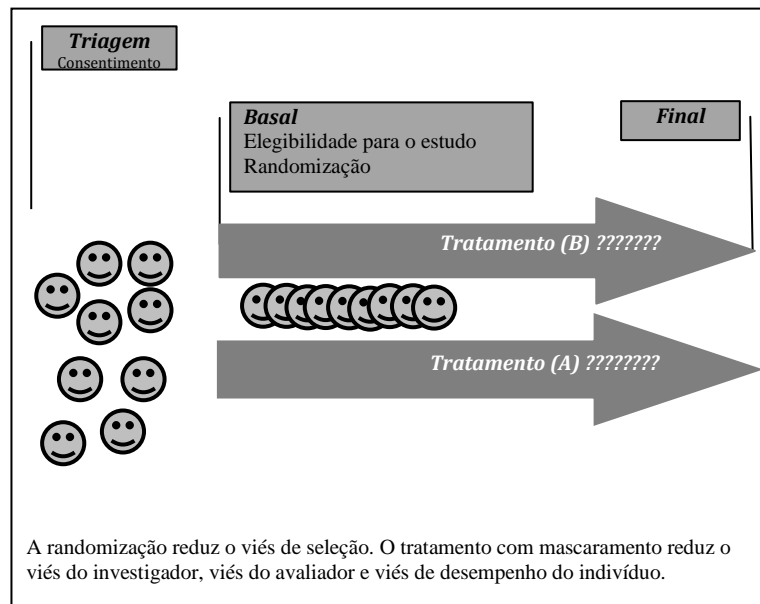
- O termo *simples-cego* normalmente significa que uma das três categorias de indivíduos desconhece a intervenção alocada ao longo do estudo.
- Em um estudo *duplo-cego*, normalmente os participantes, investigadores e avaliadores desconhecem a intervenção alocada ao longo do estudo. Na pesquisa médica, todavia, o investigador frequentemente também faz avaliações, então, neste caso, a terminologia refere-se corretamente às duas categorias.
- *Triplo-cego* normalmente significa um estudo duplo-cego que também mantém a análise de dados cega.

A intenção do mascaramento ou cego é limitar a ocorrência de viés na realização e interpretação de um estudo clínico. O conhecimento do tratamento pode ter uma influência:

- No recrutamento dos participantes.
- Na alocação de participantes aos grupos de tratamento.
- No cuidado administrado ao participante.
- Nas atitudes dos participantes em relação ao tratamento.
- Na avaliação dos desfechos.
- No gerenciamento das saídas/retiradas.
- Na exclusão de dados da análise.
- Na análise estatística.

Três dos vieses mais graves que ocorrem em um estudo clínico – viés do investigador, viés do avaliador e viés de desempenho – são reduzidos pelo mascaramento (vide ilustração):

- O viés do investigador ocorre quando um investigador, conscientemente ou não, favorece um grupo em detrimento dos outros. Por exemplo: se um investigador sabe qual grupo recebeu a



intervenção, ele pode acompanhar aquele grupo mais de perto e tratá-lo de forma diferente do grupo controle, de forma que poderia afetar seriamente o desfecho do estudo.

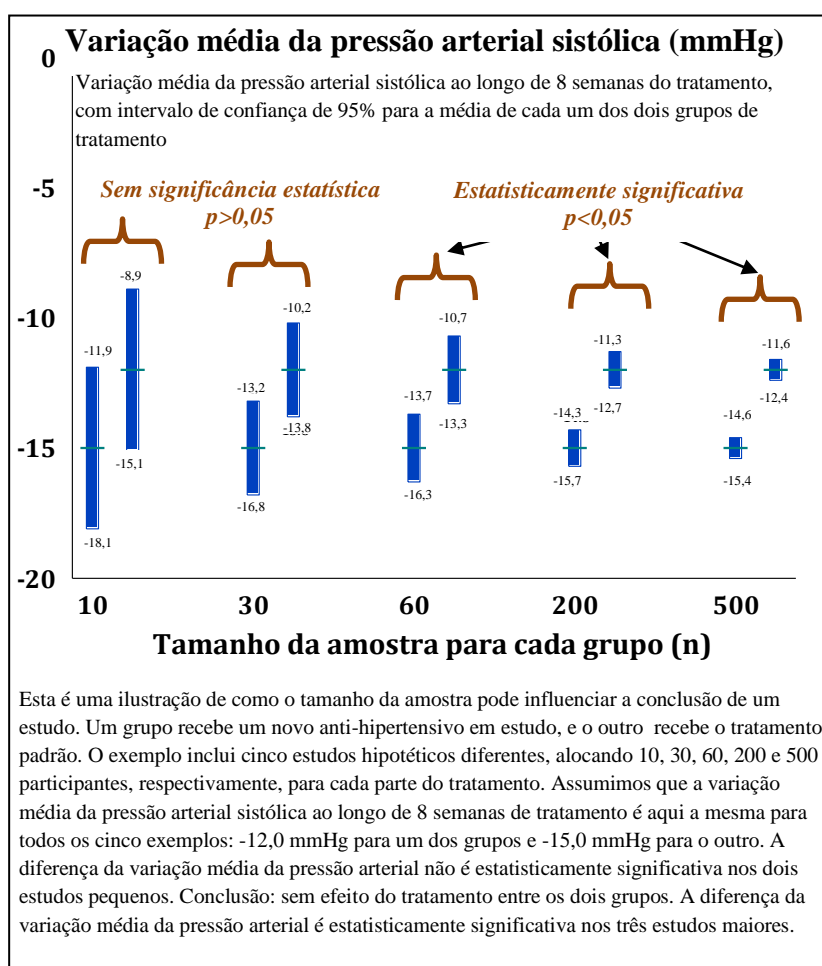
- *Viés do avaliador* pode ser um tipo de viés do investigador, no qual a pessoa que faz a medição das variáveis de desfecho distorce, intencionalmente ou não, as medidas em favor de uma intervenção sobre a outra. Os estudos que têm desfechos subjetivos ou de qualidade de vida são particularmente suscetíveis a esta forma de viés.
- *Viés de desempenho* ocorre quando um participante sabe que está exposto a certa terapia, quer inativa ou ativa. Por exemplo os sintomas auto-relatados da doença podem ser mais frequentes no grupo placebo porque o participante sabe que o tratamento é inativo. O mesmo grupo também é mais propenso a deixar o estudo, produzindo assim um viés de abandono entre os dois grupos.

## 2.7 Tamanho da Amostra

No passado – antes do estabelecimento de conceitos modernos de metodologia de pesquisa em estudos clínicos – muitos estudos clínicos envolviam um número relativamente pequeno de participantes. O problema com estudos pequenos é que, apesar de indicarem uma diferença de importância clínica verdadeira no efeito do tratamento entre os grupos do estudo, a diferença nem sempre tinha significância estatística comprovada. Muitos estudos antigos com um tamanho amostral pequeno estavam sujeitos a resultados falsos negativos (erro tipo II), e não permitiam uma interpretação conclusiva. Hoje, só aceitamos os resultados quando o número de participantes do estudo é grande o suficiente para dar uma resposta confiável às questões investigadas.

O tamanho amostral necessário pré-determinado – especialmente para estudos de fases posteriores – é

normalmente determinado com base no desfecho primário do estudo. O cálculo do tamanho da amostra é normalmente feito por um bioestatístico depois de o investigador clínico desenvolver o protocolo do estudo. O protocolo fornece informações essenciais, ou seja: hipótese clínica, desfecho primário, e se a distribuição estatística representa (por exemplo) uma variável contínua, como pressão arterial, ou um percentual, como mortalidade. A equação selecionada para calcular o tamanho da amostra se baseia nos valores dos dois tipos de erros estatísticos. *A probabilidade de erro tipo I – um resultado falso positivo – é normalmente*



estabelecida em 5%, e a *probabilidade de erro tipo II – um resultado falso negativo* – é convencionalmente estabelecida em 10% ou 20%. O estatístico também precisa saber a diferença do tratamento mínima que tem importância clínica, que o estudo deve ser capaz de provar ser estatística e significativamente diferente. Se, por exemplo, queremos mostrar uma diferença de variação média na pressão arterial de pelo menos 5 mmHg entre os dois grupos de tratamento, o tamanho da amostra estimado deve ser ajustado – aumentado – para permitir que 5% ou 10% dos participantes, por exemplo, abandonem o estudo.

O cálculo do tamanho da amostra é essencial na fase de planejamento, pois é a base para estimar o custo do estudo e o número de centros necessários para concluir o estudo dentro de um certo prazo. Não queremos um número de participantes insuficiente para chegar a uma interpretação conclusiva dos resultados; tampouco queremos gastar recursos desnecessários ou colocar um grande número de participantes em risco. O método para calcular o tamanho da amostra deve ser registrado no protocolo, juntamente com as hipóteses feitas, para quem quiser poder recalcular e confirmar o tamanho da amostra.

Um exemplo hipotético (*vide ilustração*): Com um tamanho da amostra de 10 ou 30 para cada um dos dois grupos, a diferença da variação média da pressão sistólica não é estatisticamente diferente entre os dois grupos. Assim, concluímos que não podemos confirmar diferença do tratamento quando um estudo incluiu 20 (10+10) participantes e o outro 60 participantes. Entretanto, os outros três estudos hipotéticos, com amostras maiores, apoiam a interpretação de que a diferença do tratamento é estatisticamente diferente entre os dois grupos. O tamanho da amostra total é muito diferente, variando de 120 a 1.000.

O cálculo do tamanho da amostra deve ser capaz de identificar o tamanho de amostra ideal ou próximo do ideal para o cenário *“uma redução adicional na pressão arterial sistólica de pelo menos 3 mmHg é considerada clinicamente significativa, tendo um impacto no risco de ter eventos adversos causados pela pressão arterial alta.”* O tamanho da amostra necessário estimado para alcançar uma diferença do tratamento estatisticamente significativa poderia então ser cerca de 60 para cada grupo.

## 2.8 Fases do Estudo

### Visão Geral do Desenvolvimento de Medicamentos

Existe um modelo basicamente predeterminado sobre as fases de desenvolvimento que um tratamento em teste deve atravessar antes de chegar ao mercado. Antes que a petição de registro de um novo medicamento possa ser feita às agências regulatórias, ele deve ir da fase pré-clínica até a fase clínica, com três fases de estudos clínicos. A quarta e última fase de estudos representa pesquisa pós-comercialização.

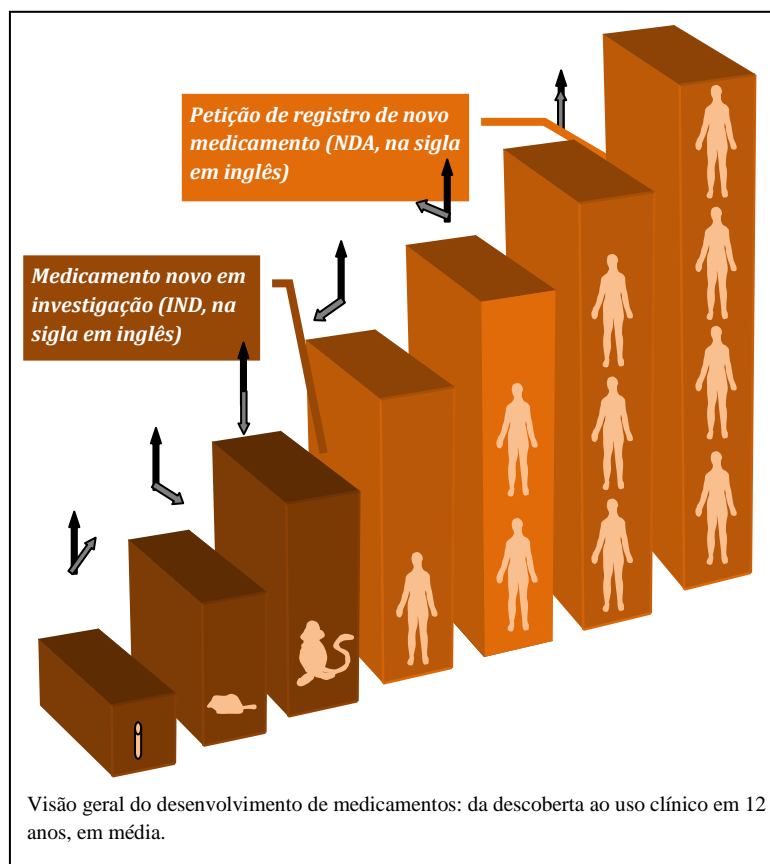
Um estudo clínico é uma das fases finais de um longo e cuidadoso processo de pesquisa. A busca de novos tratamentos começa no laboratório, onde os cientistas desenvolvem e testam novas ideias. O próximo passo é testar um produto em estudo – moléculas, vacinas ou dispositivos médicos – em animais para ver seus efeitos, por exemplo, no câncer em um ser vivo e se tem efeitos prejudiciais. Durante o desenvolvimento pré-clínico, o patrocinador avalia os efeitos farmacológicos e tóxicos do produto em estudo *in vitro* (termo em latim que significa *dentro do vidro*. Por exemplo: testes em tubos de ensaio) e *in vivo* (em latim: dentro da vida. Por exemplo: testes em animais).. Isto inclui investigações sobre absorção e metabolismo do medicamento, toxicidade dos metabólitos do medicamento, e a velocidade com que o medicamento e seus metabólitos são excretados do corpo.

Na fase pré-clínica, a autoridade regulatória geralmente solicita ao patrocinador que:

- Faça um perfil farmacológico do medicamento.
- Determine a toxicidade aguda do medicamento em pelo menos duas espécies de animais.

- Realize estudos de toxicidade de curta duração, de 2 semanas a 3 meses, dependendo da duração proposta do uso da substância nos estudos clínicos propostos.

Depois de concluir os estudos pré-clínicos, a empresa apresenta petição de medicamento novo em investigação (IND, na sigla em inglês) à autoridade regulatória do país onde o produto será comercializado (*vide ilustração*). A IND apresenta os resultados dos experimentos pré-clínicos, a estrutura química do composto, como se acredita que irá agir no corpo, quaisquer efeitos tóxicos descobertos durante os estudos em animais, e como o composto é fabricado. A IND deve também descrever como e onde o composto será testado em humanos. É necessária a aprovação por um CE independente para estudos em humanos.



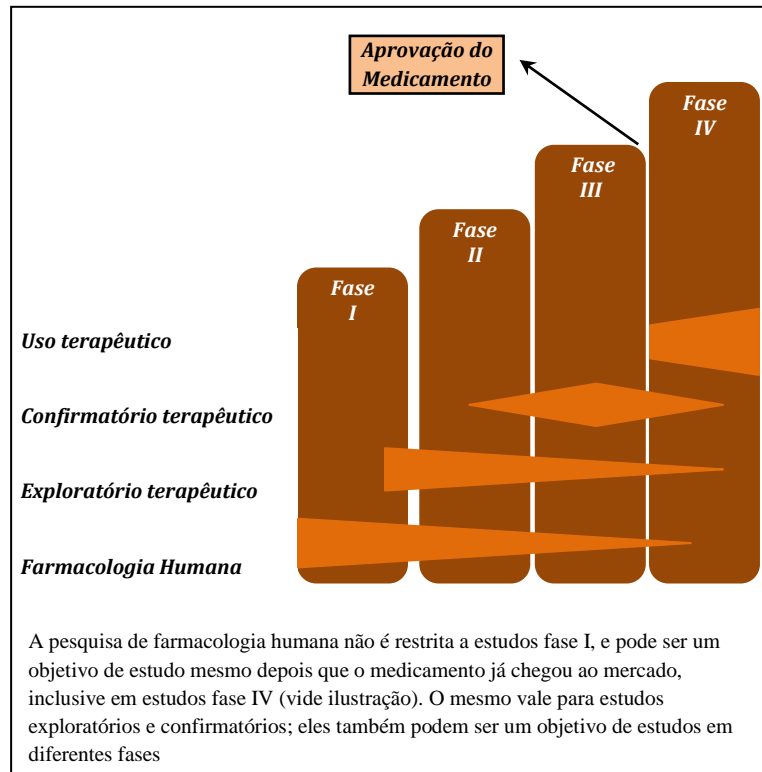
Em um estudo clínico, os resultados em uma amostra limitada de participantes são usados para inferir como o tratamento irá funcionar em uma população geral que necessite do tratamento no futuro. A maioria dos estudos clínicos é realizada em fases, cada qual planejada para descobrir informações diferentes. Os participantes podem ser elegíveis para diferentes fases do estudo, dependendo de suas condições gerais, do tipo e estágio da sua doença, e se e qual terapia eles já receberam. Os participantes são avaliados regularmente para determinar o efeito do tratamento, e o tratamento é sempre interrompido quando os efeitos colaterais tornam-se muito graves. Depois de concluir os estudos clínicos, a empresa relata os achados de todos os estudos pré-clínicos e clínicos sobre o produto em estudo. Se os resultados demonstrarem claramente segurança e eficácia, a empresa apresenta uma petição de registro de novo medicamento (NDA, na sigla em inglês) à autoridade regulatória. O pedido inclui todos os resultados obtidos. Leva um ano ou mais para saber o resultado da revisão de uma NDA.

### **Resumo das Fases dos Estudo**

A classificação de fases dos estudos proposta pelo ICH – no Guia ICH E8 – é baseada no objetivo do estudo: farmacologia humana, terapêutico exploratório, terapêutico confirmatório e uso terapêutico.

Por outro lado, o desenvolvimento de medicamentos tradicionalmente consiste em quatro fases diferentes (fases I-IV), (*vide ilustração*). Mas é importante compreender que estas quatro fases não precisam necessariamente que seguir uma sequência, e não precisam ser necessariamente incluídas em um plano de desenvolvimento de um produto medicinal. Além disso, às vezes a fase de desenvolvimento é uma base inadequada para a classificação

de estudos clínicos, porque um estudo pode combinar várias fases com objetivos fundamentais diferentes. Apesar disso, a classificação de fases I-IV continua sendo a única geralmente reconhecida e adotada globalmente. Por causa de suas características multiobjetivas, os estudos são normalmente rotulados não apenas como fase I, por exemplo, mas como fase I inicial (IA) ou fase I posterior I (IB), ou talvez fase I/II ou fase II/III, uma vez que eles têm como objetivo estudar vários aspectos fundamentais diferentes. A pesquisa de farmacologia humana não é restrita a estudos fase I, e pode ser um objetivo de estudo mesmo depois que o medicamento já chegou ao mercado, inclusive em estudos fase IV (vide ilustração). O mesmo vale para estudos exploratórios e confirmatórios; eles também podem ser um objetivo de estudos em diferentes fases.



O número de estudos fase I-IV por produto em estudo varia muito de um composto para outro, e especialmente entre áreas terapêuticas. Uma média de 25 a 35 estudos são realizados por produto em estudo, com mais estudos de fases iniciais do que de fases posteriores. A variação entre medicamentos e áreas terapêuticas é grande, então não é fácil vislumbrar todos os cenários possíveis, mas uma estimativa média realista é realizar 20 estudos fase I, quatro estudos fase II, três estudos fase III e dois estudos fase IV –totalizando 29 estudos para um produto em estudo. O número médio de participantes incluídos em todos os estudos para um produto em estudo é 2.000, sendo cerca de 10% voluntários saudáveis e a maioria dos demais pacientes com a doença em estudo; estes números são baseados no banco de dados de estudos clínicos disponível publicamente da GlaxoSmithKline.

Estima-se que a indústria precisa identificar cerca de 50.000 centros para cerca de 2.500 estudos anuais. A maioria destes estudos é fase I. Eles podem estar associados a maiores riscos do que estudos de fases posteriores, sendo portanto realizados em unidades fase I dedicadas em regiões de pesquisa clínica estabelecida. Deve-se observar que a maioria dos estudos fase I é simples e envolve um baixo risco de danos. Estudos fase III são confirmatórios e têm o maior tamanho amostral, e conseqüentemente envolvem o maior número de investigadores/centros. Eles são o tipo predominante de estudo em regiões de pesquisa clínica já existentes ou emergentes, e são frequentemente realizados em ambulatorios. Os CEs de regiões emergentes irão normalmente revisar estudos predominantemente com características de fases posteriores – o tipo de estudo confirmatório com objetivo de comparar o produto em estudo com o tratamento padrão. Estes estudos também frequentemente têm outros objetivos, incluindo a farmacologia humana e pesquisa exploratória em novas faixas etárias ou doenças. Eles também avaliam o uso terapêutico com base em desfechos de segurança, melhora da qualidade de vida e avaliação farmacoeconômica em relação a tratamentos padrões disponíveis.

### Estudos Fase 0

Recentemente, surgiu um novo termo para fase de estudo – a chamada fase 0 (zero) ou estudos com microdosagem (*vide ilustração*). Estes estudos ainda não são muito usados, mas podem se tornar um instrumento

importante para estudar alguns elementos essenciais da farmacologia humana na parte posterior da fase de desenvolvimento pré-clínico do medicamento. Desta forma, tais estudos precedem os estudos fase I de segurança, tolerabilidade e escalonamento de dose de farmacologia humana tradicionais que normalmente iniciam o programa clínico de desenvolvimento de um medicamento. O conceito de estudo fase 0 é um passo interino entre a pesquisa *pré-clínica* e os estudos fase I, onde um número pequeno

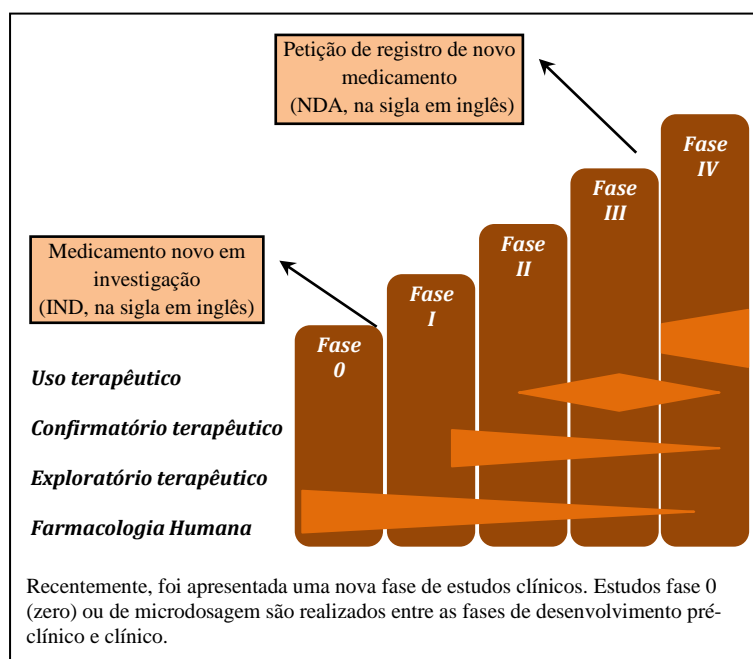
de voluntários humanos recebem pequenas doses do produto em estudo, havendo portanto baixo risco de toxicidade. Um estudo fase 0 não tem fim terapêutico; o objetivo é farmacologia humana, ao invés de identificar efeitos tóxicos. Como os participantes recebem doses subterapêuticas, estão expostos a riscos muito menores que em estudos convencionais fase I, mas ainda necessitam de monitorização atenta.

O racional científico para os estudos fase 0 é descobrir se um novo medicamento é capaz de modular seu alvo desejado em humanos, identificando sua distribuição pelo corpo, ou descrevendo o metabolismo de um medicamento. Este conhecimento é frequentemente importante no desenvolvimento do medicamento, e pode evitar estudos fases I e II mais amplos para medicamentos que mostrarem ter propriedades farmacológicas desfavoráveis. No entanto, os resultados dos estudos fase 0 nem sempre preveem a farmacologia humana para a dose desejada. Esta é provavelmente a principal razão porque a microdosagem ainda não se tornou muito popular, pois ela pode encerrar indevidamente o desenvolvimento de um produto em estudo.

Alega-se que a utilização da microdosagem reduz os custos globais de desenvolvimento do medicamento, pois a quantidade de composto necessária não demanda manufatura onerosa e demorada. Outros argumentos em seu favor são que menos estudos em animais são necessários para apoiar estudos com microdosagem, em comparação com estudos fase I, e portanto há vantagens financeiras e éticas.

Dado o desenho e proposta dos estudos fase 0, pode haver pouca expectativa de benefícios diretos ou indiretos destes estudos, como é o caso dos estudos fase I. Os estudos fase 0 devem ser revistos por especialistas em farmacologia

Matéria na Imprensa, 2006: “Boas notícias para os pesquisadores: a FDA aprovou o teste de medicamentos experimentais em pequenas quantidades em seres humanos. A aprovação de estudos clínicos com pequenas quantidades de medicamento será muito útil para entender o caminho do medicamento no corpo e sua eficácia. Se for comprovada a eficácia do produto experimental em pequenas quantidades, os pesquisadores poderão continuar com um estudo clínico fase I.”





clínica e toxicologia. Além disso, eles só devem ser realizados em unidades de pesquisa experientes e dedicadas, como unidades de internação fase I de alta qualidade.

Recentemente, em junho de 2009, o ICH lançou uma diretriz – *M3(R2)* – que também foi aceita pela União Europeia. Ela inclui orientações sobre estudos com microdosagem, explicitando que o objetivo destes “*estudos exploratórios*” é coletar dados em humanos no início do desenvolvimento, assim como informações sobre as características do composto candidato. Estes estudos não buscam investigar efeitos terapêuticos ou segurança, e a dose deve ter exposição humana limitada, ou seja, menos do que 100 µg ou menos do que 1% da dose ativa farmacológica.

### Farmacologia Humana/Estudos Clínicos Fase I

Um estudo de farmacologia humana é tipicamente um estudo fase I, que representa o primeiro estágio de teste em participantes humanos. Estudos clínicos Fases II-IV podem também ter componentes de farmacologia humana, mas não são enfocados nesta seção. Conforme detalhado alhures neste Guia, certos estudos fase I são geralmente associados a maior risco de dano que outros estudos, especialmente os estudos *primeiros em humanos* e estudos de *escalonamento de dose*. Estes estudos são normalmente realizados em pequenas populações de humanos saudáveis para determinar especificamente a toxicidade, absorção, distribuição, metabolismo, excreção, duração da ação, interações droga-droga e interações droga-alimentos de um medicamento.

Apesar de o tratamento ter sido minuciosamente testado em estudos laboratoriais e em animais, os efeitos colaterais em humanos não podem ser completamente conhecidos antecipadamente. Por este motivo, estudos fase I podem envolver riscos significativos. Estes estudos são normalmente realizados em uma clínica ambulatorial dedicada, onde o participante pode ser observado o tempo todo por funcionários, normalmente até que várias meias-vidas do medicamento já tenham passado (*vide ilustração*).

Cerca de 20% de todos os estudos fase I são realizados em pacientes ao invés de voluntários saudáveis. O motivo é que alguns medicamentos são muito tóxicos – por exemplo, medicamentos anticâncer – para serem administrados a pessoas saudáveis. Tais estudos fase I podem fornecer algumas informações iniciais sobre a eficácia com base em desfechos substitutos.

**Um exemplo:** Um medicamento sendo desenvolvido por uma companhia alemã foi testado em 2006 em uma unidade fase I comercial em Londres. Os dados *pré-clínicos* – incluindo estudos com altas doses em primatas – não indicaram nenhuma preocupação em relação à segurança, mas o medicamento em teste estava agindo sobre o sistema imunológico, que deve ter suscitado preocupações. Mas, neste estudo *primeiro em humanos*, seis voluntários saudáveis receberam simultaneamente a dose do medicamento em estudo e dentro de alguns minutos

Exemplo de administração sequencial em estudo Fase I de alto risco

Dia 1	Dia 2	Dia 3	Etc.
Um ativo	Revisão dos dados	Revisão dos dados	
Um placebo	Dois ativos	Três ativos	
Em Unidade fase I*	Um placebo	Um placebo	
	Em Unidade fase I*	Em Unidade fase I*	

**Administração sequencial**

\*Estudos fase I devem ser realizados em centros dedicados com instalações apropriadas para tratamento de emergência e cuidado intensivo. O primeiro participante do estudo deve receber a dose em uma ala do hospital próxima à unidade de terapia intensiva, com a presença de um médico do estudo.



todos eles apresentaram respostas inflamatórias. Todos sofreram falência múltipla dos órgãos e necessitaram do apoio de aparelhos. Felizmente, todos se recuperaram, ou se recuperaram com sequelas, depois de semanas de cuidado no hospital. A revisão do incidente revelou que o patrocinador e a unidade comercial fornecedora fase I haviam seguido todos os regulamentos no momento em relação ao estudo *pré-clínico* e operação do estudo fase I. Os efeitos colaterais não podiam ser previstos, e nenhuma má conduta profissional que tivesse causado o evento foi identificada. O evento desencadeou muita cobertura da imprensa, e por fim levou a um novo regulamento para a realização de estudos fase I na Europa. O novo regulamento enfatiza administração sequencial – isto é, começar com as doses em um único participante. E também insiste no uso de uma ala hospitalar ou unidade de terapia intensiva (UTI) dedicada para estudos fase I com riscos muito altos.

O incidente em Londres foi muito raro. A maioria das unidades de estudo fase I já estabelecidas não têm eventos adversos sérios (EASs) que necessitam de cuidado médico intensivo. Todavia, uma vez que riscos imprevistos são sempre possíveis durante a fase inicial de estudos clínicos, o CE deve certificar-se de que todos os aspectos de segurança possíveis estejam presentes caso ocorra um EAS inesperado.

### **Avaliação de Risco/Gestão da Farmacologia Humana/Estudos Fase I**

Os riscos para os participantes devem ser detalhadamente avaliados antes de cada estudo fase I, especialmente durante a transição da etapa *pré-clínica* para o estudo primeiro em humanos. O patrocinador do estudo deve providenciar para que os dados *pré-clínicos* sejam revisados por especialistas com formação clínica, científica e técnica. Ao avaliar os riscos, o(s) especialista(s) deve(m) levar em consideração todos os aspectos do produto em estudo, como sua classe farmacológica, novidade, especificidade por espécie, modo de ação, potência, relação dose-resposta e concentração-resposta para eficácia e toxicidade, e via de administração. Os seguintes tipos de estudos fase I são geralmente considerados como sendo de alto risco:

1. Estudos *primeiros em humanos*
2. Estudos em uma nova população, nova dosagem ou nova formulação de um produto em estudo considerado um *produto biológico de alto risco* são detalhados abaixo:
  - Qualquer agente que possa causar distúrbios graves aos sistemas vitais do corpo.
  - Agentes com ação estimulante ou agonística.
  - Agentes ou mecanismos de ação novos, para os quais não há experiência anterior.
  - Especificidade por espécie, tornando difícil ou impossível a avaliação de risco *pré-clínica*.
  - Potência alta em comparação com o ligante natural.
  - Agentes multifuncionais, por exemplo: anticorpos bivalentes.
  - Alvos celulares.
  - Alvos não sujeitos aos mecanismos de controle normais.
  - Alvos no sistema imunológico.
  - Alvos em sistemas com potencial para grande amplificação biológica *in vivo*.

**Gerenciamento de Risco Clínico:** A Associação da Indústria Farmacêutica Britânica (ABPI, na sigla em inglês) publicou diretrizes para estudos clínicos fase I em 2007, que inclui orientações detalhadas sobre o gerenciamento de risco de vários aspectos dos estudos. Estes aspectos incluem, entre outros:

- Dose inicial, aumento da dose, administração das doses.
- Registros de segurança de estudos da fase I.
- Requisitos de um protocolo.
- Procedimentos do estudo.
- Administrativos, como contratos entre o patrocinador e o investigador.

- Localização, construção, espaço, instalações e funcionários.
- Questões relacionadas ao participante do estudo: recrutamento, obtenção do consentimento livre e esclarecido, triagem.

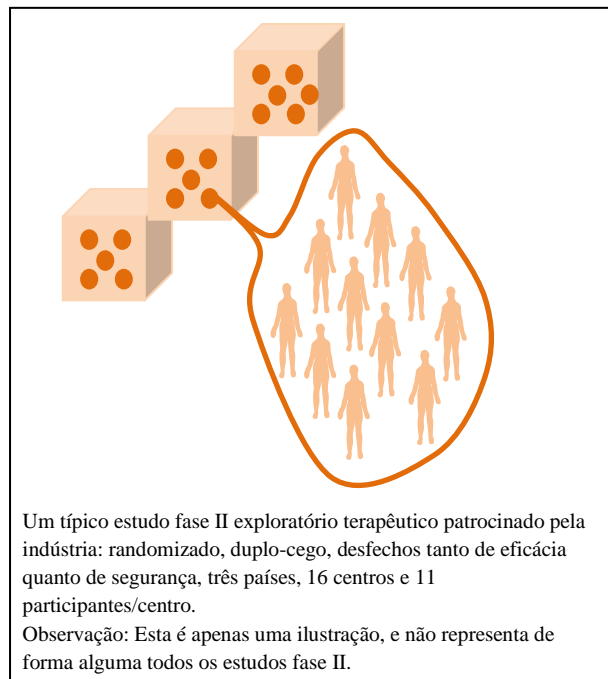
Além das Diretrizes da ABPI, algumas questões de gerenciamento de risco adicionais devem ser consideradas, como:

- Um comitê independente para monitorização e segurança dos dados deve ser definido pelo patrocinador para avaliar, de tempos em tempos, a segurança dos dados e recomendar ao patrocinador se o estudo deve continuar, ser modificado ou encerrado.
- O primeiro participante a ser testado em uma ala de um hospital próxima à UTI.
- A administração normalmente deve ser feita pela manhã, por exemplo: 8h.
- Um médico deve ficar de prontidão na ala do hospital ou unidade fase I durante as primeiras 24 horas a partir do início de cada estudo.
- Uma reserva do turno da noite da equipe de ressuscitação do hospital deve ficar disponível na ala do hospital ou unidade fase I. A equipe de ressuscitação deve antecipar a estabilização do participante antes do transporte para a UTI.

Depois do incidente fase I em Londres, a Agência Europeia de Medicamentos desenvolveu uma diretriz para estudos fase I (EMA/CHMP/SWP/294648/2007). Este guia aborda a essência da fase I. *“O guia identifica os fatores que influenciam o risco de novos produtos medicinais em estudo e aborda aspectos de qualidade, estratégias de pesquisa clínica e não clínica, e desenhos para estudos clínicos primeiros em humanos. São apresentadas estratégias para reduzir e gerenciar os riscos, incluindo o cálculo da dose inicial a ser usada em humanos, a progressão das doses subsequentes, e a condução do estudo clínico.”* *“Aspectos-chave do estudo devem ser desenhados para atenuar tais fatores de risco, incluindo: população do estudo; centros do estudo; primeira dose; vias e taxa de administração; número de participantes por incremento de dose (coorte); sequência e intervalo entre as administrações para participantes dentro da mesma coorte; incrementos do escalonamento de dose; transição para a próxima coorte de dose; regras de interrupção; alocação de responsabilidades para decisões em relação à administração das doses e escalonamento das doses dos sujeitos.”*

### **Estudos Clínicos Fase II/Exploratórios**

Depois da conclusão bem sucedida da fase I, um medicamento experimental é estudado na sequência em relação à segurança e eficácia, em uma população maior de indivíduos que sofrem da doença ou condição para a qual o medicamento está sendo desenvolvido. Se uma porção significativa de participantes no estudo fase II responder ao tratamento, o tratamento é considerado ativo. O objetivo é avaliar a eficácia do medicamento em cerca de 3 a 6 estudos fase II, envolvendo cerca de 200 a 600 participantes. Os estudos são razoavelmente curtos, normalmente duram várias semanas ou meses. Além da eficácia, eles consideram a segurança do medicamento e requerem monitorização cuidadosa de cada participante. Frequentemente desfechos intermediários – desfechos substitutos – são usados, ao invés de desfechos clínicos, uma vez que o objetivo é mostrar algum sinal de eficácia –



*prova de conceito* – ao invés de demonstrar a eficácia.

Estudos fase II têm como objetivo principal *explorar* a eficácia terapêutica em pacientes-alvos. Eles também têm como objetivo estimar *a dosagem correta* para estudos posteriores, e fornecer a base para o desenho, desfechos e metodologias relacionadas do estudo confirmatório. Os estudos fase II iniciais usam vários desenhos, enquanto estudos posteriores são normalmente randomizados usando controles simultâneos para avaliar a eficácia do medicamento em estudo e sua segurança para uma determinada indicação terapêutica. Os estudos fase II normalmente são realizados em um grupo pequeno e bem definido de participantes, que formam uma população relativamente homogênea.

Um objetivo importante dos estudos exploratórios é *definir a(s) dose(s)* e formulação para estudos fases II/III posteriores. O desenho de escalonamento de dose pode ser usado para este fim, e estudos posteriores podem confirmar a relação dose-resposta para a indicação específica. Os estudos fase II são também importantes para avaliar *potenciais desfechos do estudo*, regimes terapêuticos, medicamentos concomitantes e populações-alvo – por exemplo idade, sexo, estágio/grau da doença.

Com base nos 3.295 estudos clínicos fase II patrocinados pela indústria incluídos no registro de estudos clínicos dos EUA (entre outubro de 2005 e julho de 2009), o tamanho médio da amostra era 179,1, o número médio de centros era 16,2, e o número médio de países envolvidos era 2,7 (*vide ilustração*). Randomização foi adotada em 72,6% de todos os estudos fase II, duplo-cego foi usado em 55,9%, e tanto segurança quanto eficácia foram estudadas em 66,5%. Um grupo controle com placebo foi usado em 31,8%, e controle ativo em 13,8%. Cerca de um terço dos estudos não forneceu informações sobre o desenho do estudo, mas foram incluídos ao computar os percentuais acima.

### **Estudos Clínicos Fase III/Confirmatórios Terapêuticos**

Depois que um medicamento demonstra ser razoavelmente eficaz, deve ser comparado aos tratamentos padrões atuais para a doença relevante, em um estudo grande envolvendo um número substancial de participantes. Os estudos fase III – estudos controlados randomizados principais – normalmente envolvem 500 a 3.000 participantes. Alguns estudos, como os de prevenção – por exemplo: vacina, osteoporose e cardiovasculares – podem requerer até 20.000 participantes.

Há normalmente mais do que um estudo fase III, devido às diversas indicações. A duração pode variar de uma semana a muitos anos. Por exemplo um estudo fase III de tratamento para gripe pode durar menos de uma semana para um participante do estudo

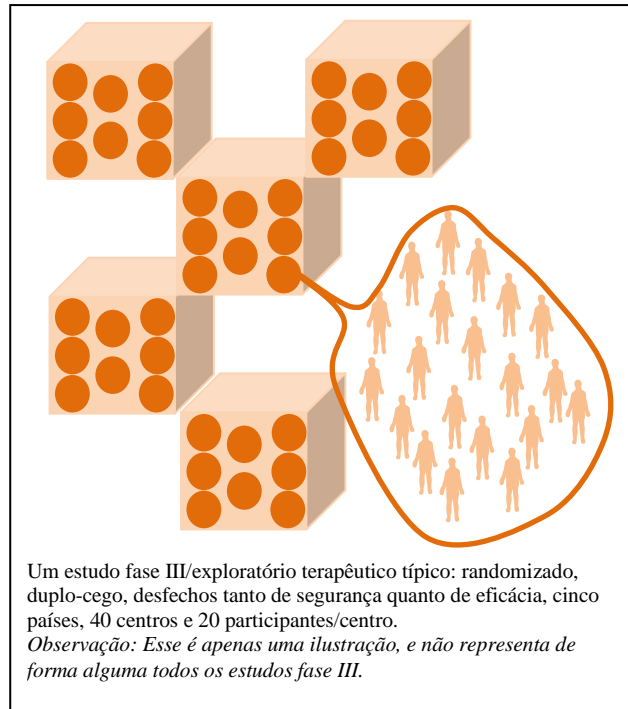
Matéria na Imprensa, 2009: “A Array BioPharma Inc. anunciou hoje sua análise preliminar de resultados com um inibidor de MEK em um estudo clínico fase II de 12 semanas com 201 participantes. Os participantes tinham artrite reumatoide ativa que não respondia completamente ao metotrexato. Este estudo incluiu um grupo placebo e três diferentes grupos de doses do medicamento em teste, todos com metotrexato de base estável. Nenhum dos grupos de tratamento demonstrou taxa de resposta estatisticamente significativa em comparação com o grupo placebo com 12 semanas.”

Matéria na Imprensa, 2009: “A Auxilium Pharmaceuticals, Inc. anunciou hoje que o New England Journal of Medicine (NEJM) publicou o CORD I, um estudo clínico pivotal fase III de um novo agente biológico, primeiro na classe, para o tratamento não cirúrgico da contratura de Dupuytren. O estudo CORD I é o maior estudo clínico prospectivo já realizado sobre contratura de Dupuytren. O tratamento em teste reduziu significativamente o ângulo de contratura nas articulações metacarpofalangeana e interfalangeana proximal, com respostas clínicas significativas, tanto nas contraturas mais graves quanto nas menos graves.”

individualmente, enquanto um estudo de promoção de crescimento em crianças pode durar 10 anos, até que a altura adulta final tenha sido atingida.

O objetivo principal de um estudo fase III confirmatório é *demonstrar ou confirmar o benefício terapêutico* a partir do uso de desfecho(s) clínico(s) importante(s), ao invés de desfecho(s) substituto(s). Estes estudos são projetados para confirmar evidências preliminares coletadas durante a fase de pesquisa clínica exploratória ou seja, que a droga é segura e eficaz para uso na indicação e população de pacientes específicas. Estes estudos formam a base para aprovação para comercialização.

Outros objetivos podem ser: estudar o produto em estudo em *populações expandidas de pacientes, em diferentes estágios da doença, ou como terapia combinada* com outro medicamento.



Com base nos 3.357 estudos clínicos fase III patrocinados pela indústria incluídos no registro de estudos clínicos dos EUA (entre outubro de 2005 e julho de 2009), o tamanho médio da amostra era 783,2, o número médio de centros era 40, e o número médio de países envolvidos 4,7 (*vide ilustração*). Randomização foi adotada em 77,6%, duplo-cego foi usado em 57,8% e tanto segurança quanto eficácia foram estudadas em 67,6%. Um grupo controle com placebo foi usado em 28,3% dos estudos, e um controle ativo em 23,8%. Cerca de um terço dos estudos não forneceu informações sobre o desenho do estudo, mas foram incluídos ao computar os percentuais acima.

### **Estudos Clínicos Fase IV/Use Terapêutico**

Estudos de uso terapêutico/fase IV começam depois que um medicamento é aprovado para distribuição ou comercialização. Em estudos fase IV ou estudos de vigilância pós-comercialização, a vigilância da segurança – *farmacovigilância* – é feita e suporte técnico continuado para o medicamento é fornecido. Outros estudos fase IV têm como objetivo estudar a eficácia do tratamento depois da aprovação. Tais estudos estão se tornando cada vez mais comuns e representam uma área de *pesquisa de desfechos*. No passado, estudos fase IV eram frequentemente *estudos de comercialização*, com o objetivo de lançar um novo medicamento em um novo mercado. Tais estudos tinham pouco valor científico, devido à ausência de um bom desenho de estudo, bem como de garantia de qualidade, e não seriam considerados hoje estudos eticamente aceitáveis.

Medicamentos como cerivastatina, com os nomes comerciais Baycol e Lipobay, e os medicamentos troglitazona e rofecoxibe, respectivamente conhecidos como Rezulin e Vioxx, foram aprovados para venda, porém mais tarde foram retirados do mercado por expor os pacientes a graves riscos para a saúde. Estudos fase IV são normalmente exigidos por autoridades regulatórias, ou eles podem ser realizados voluntariamente pelo patrocinador.

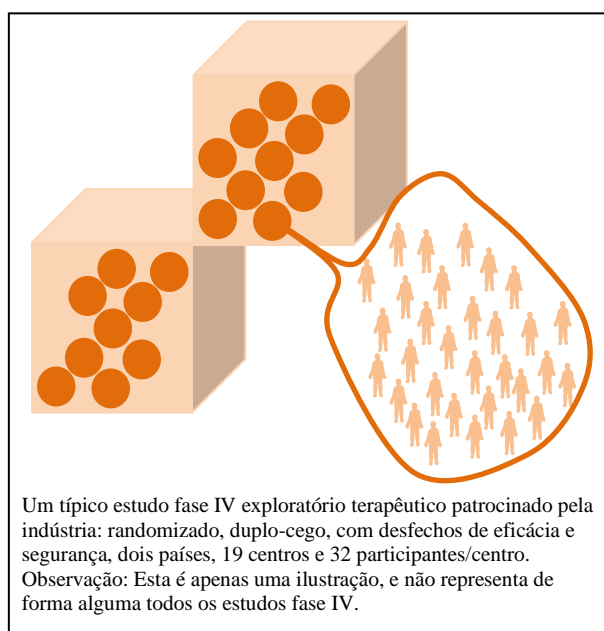
Os estudos de uso terapêutico não são necessários para aprovação, mas são considerados importantes para otimizar o uso do medicamento. Exemplos são estudos adicionais de interação droga-droga, relação dose-resposta ou segurança, e estudos desenhados para apoiar o uso sob a indicação aprovada, por exemplo estudos de morbidade/mortalidade.

Estudos pós-comercialização também podem ser cruciais para a exploração de *novos usos* para uma terapia, bem como para melhorar o entendimento das capacidades e usos de um medicamento. Depois da aprovação inicial, o desenvolvimento do medicamento pode

continuar com estudos para indicações *novas ou modificadas*, *novos regimes de dosagem*, e *novas vias de administração* ou *população de pacientes adicionais*. Se uma nova dose, formulação ou combinação for estudada, estudos de farmacologia humana adicionais podem ser indicados, requerendo um novo plano de desenvolvimento. Estes estudos de novos usos terapêuticos de um medicamento aprovado ficam na área de responsabilidade da agência regulatória, e igualmente os estudos pós-comercialização fase II ou III.

Com base nos 1.221 estudos clínicos fase IV patrocinados pela indústria incluídos no registro de estudos clínicos dos EUA (entre outubro de 2005 e julho de 2009), o tamanho médio da amostra era 605,7, o número médio de centros 18,7, e o número médio de países envolvidos 2,3 (*vide ilustração*). Randomização foi adotada em 64,8% deles, duplo-cego foi usado em 35,6%, e tanto segurança quanto eficácia foram estudadas em 54,5%. Um grupo controle com placebo foi usado em 14,9% dos estudos, e controle ativo em 24,2%. Cerca de um terço dos estudos não tinha informações sobre o desenho do estudo, mas foram incluídos ao computar os percentuais acima. Atenção: nem todos os estudos fase IV foram registrados, suscitando algumas preocupações sobre a validade dos dados apresentados neste parágrafo.

Matéria na Imprensa, 2006: *“O papel da pesquisa clínica independente em estudos fase IV deve ser estimulado e apoiado pela FDA. Houve muitos agentes farmacológicos que entraram na prática clínica e cujos desfechos consideráveis possivelmente fatais só foram reconhecidos depois que um grande número de participantes havia sido tratado. O recente exemplo de inibidores da ciclooxigenase-2 é bem conhecido. O reconhecimento dos efeitos farmacológicos tóxicos induzidos em certas populações de participantes ou com doses mais elevadas deve se refletido na prática clínica o mais cedo possível, para otimizar a segurança dos participantes.”*



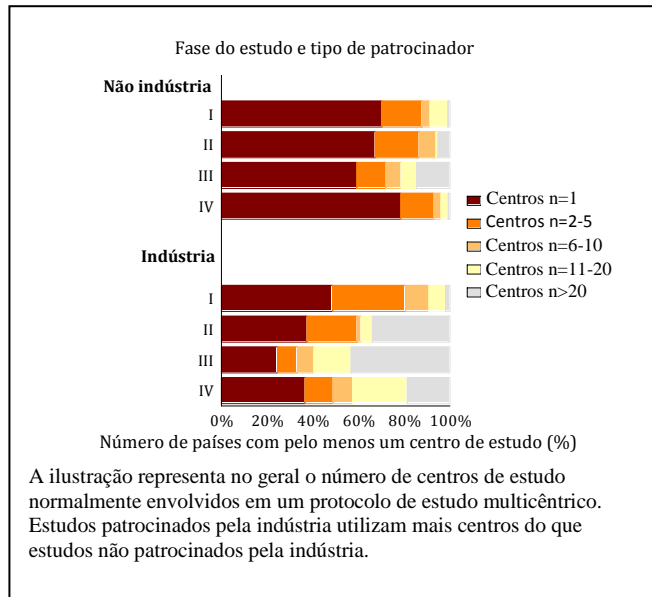
## 2.9 Estudos Multicêntricos

*Estudos multicêntricos* são realizados por duas razões. Primeiro, eles ajudam a *atingir um número suficiente de participantes* para atender o objetivo do estudo dentro de um prazo razoável. Segundo, eles produzem *achados mais gerais*, pois os participantes são recrutados de uma população maior e uma maior diversidade de cenários clínicos, representando uma situação mais típica do uso futuro. Pode ser interessante proporcionar a um maior número de investigadores experiências iniciais com o uso do produto em estudo. Acesso a



tratamentos seguros, eficazes e novos é um importante incentivo para um investigador participar de um estudo clínico patrocinado pela indústria, juntamente com o avanço do conhecimento científico.

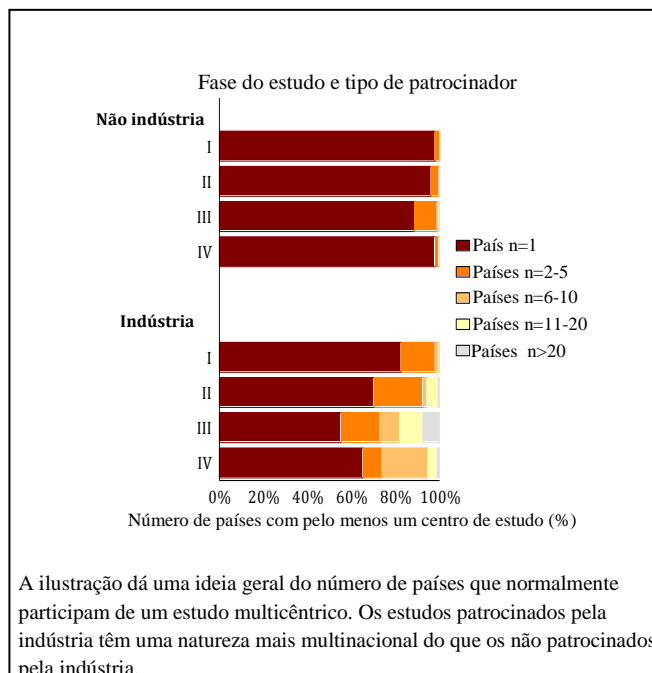
A ilustração à direita representa no geral o número de centros do estudo normalmente envolvidos em um protocolo de estudo multicêntrico. Os estudos patrocinados pela indústria utilizam mais centros do que estudos não patrocinados pela indústria; 59,4% de todos os estudos fase III patrocinados pela indústria têm onze centros ou mais; para os estudos fases IV, II e I, a proporção é 42,6%, 33,4% e 9,3%, respectivamente. Os índices correspondentes para estudos não patrocinados pela indústria são 26,7% para estudos fase III e 4,8%, 6,2% e 8,8% para estudos fases IV, II e I, respectivamente (com base nos dados do registro de estudos dos EUA, entre outubro/2005 e julho/2009).



Para um estudo multicêntrico ser significativo, ele deve ser realizado da mesma forma de todos os outros estudos. *Os procedimentos devem ser padronizados, bem como os critérios de avaliação.* Seleção dos investigadores, reuniões com os investigadores, treinamento e monitorização dos funcionários dos centros são as ferramentas para garantir adesão ao protocolo e padronização da condução do estudo. O protocolo do estudo deve ser desenhado com esta estrutura em mente, e o CE deve entender como esta importante questão relacionada à garantia da qualidade é tratada, e que pode ser difícil alterar o desenho ou parâmetros do protocolo. No entanto, o CE ainda pode rejeitar o protocolo.

Com a rápida globalização dos estudos clínicos, outros fatores também devem ser levados em consideração ao desenhar o protocolo de um estudo. O nível de *diversidade do cuidado médico padrão* e de *diversidade da prática médica* está se tornando cada vez mais importante.

A ilustração à direita dá uma ideia geral do número de países que normalmente participam de um estudo multicêntrico. Os estudos patrocinados pela indústria têm uma natureza mais multinacional do que os não patrocinados pela indústria; 44,6% de todos os estudos fase III patrocinados pela indústria são multinacionais (realizados em pelo menos dois países), assim como 34,7%, 29,6% e 17,5% dos estudos fases IV, II e I patrocinados pela indústria, respectivamente. Os dados correspondentes para os estudos não patrocinados pela indústria são 11,3%, 1,9%, 4,2% e 2,1% para estudos fases III, IV, II e I, respectivamente (com base nos dados de registro dos estudos dos EUA entre outubro/2005 e julho/2009).

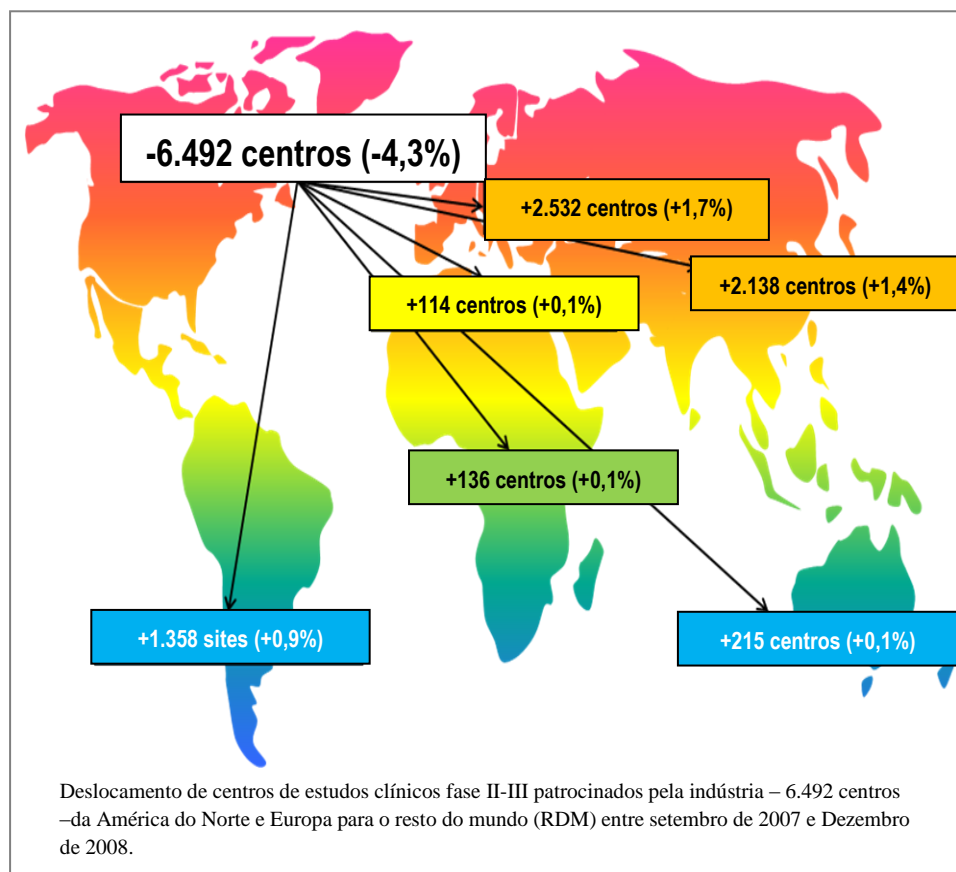


### **Globalização Ininterrupta de Estudos Clínicos Patrocinados pela Indústria**

O processo de globalização dos estudos clínicos patrocinados pela indústria é contínuo. Cada vez mais centros de estudo estão localizados fora da América do Norte e Europa, especialmente para estudos fase III. A última análise mostrou que agora há mais centros de estudos fases II-III no resto do mundo (RDM) do que na Europa; 27,0% versus 24,6%, respectivamente. Entre 2008 e 2009, América do Norte e Europa juntas perderam 4,3% dos centros de estudo para o RDM, o que corresponde em números absolutos a cerca de 6.500 centros.

As principais regiões emergentes são Europa Oriental, Ásia e América Latina. Muitos dos países emergentes, na verdade, se transformaram em países estabelecidos, com mais centros de estudos clínicos do que outros países já consagrados nesta área (*vide ilustração*).

Estima-se que a indústria precisa identificar cerca de 50.000 novos centros/investigadores anualmente para seus estudos clínicos. Cerca de 25% dos centros são localizados em regiões emergentes, representando assim 12.500 centros por ano. *Em média, 50 estudos clínicos patrocinados pela indústria são revisados todo dia útil por CEs localizados em regiões emergentes.*









## Capítulo 3. Ciência, Ética e Garantia da Qualidade dos Estudos Clínicos

Este capítulo destaca a essência do processo de revisão dos protocolos de estudos clínicos pelo CE. Conforme mencionado anteriormente, alguns elementos já foram incluídos no Capítulo 2 e não serão detalhados no Capítulo 3. No entanto, algumas coisas precisam ser repetidas, para uma melhor compreensão.

O processo de revisão de um protocolo de estudo pelo CE inclui três considerações diferentes: ciência, ética e qualidade dos dados. Qualquer estudo clínico com má ciência, má ética ou má qualidade dos dados expõe os participantes a riscos desnecessários, e provavelmente será rejeitado pelas autoridades regulatórias ou pela comunidade científica e biomédica. Assim, o CE deve revisar todos os três aspectos, garantindo que um estudo não seja realizado sem agregar novas informações ao nosso conjunto de conhecimentos, e que não exponha os participantes a risco sem motivos.

As últimas páginas do Capítulo 3, descrevendo os padrões de credenciamento da Associação para Credenciamento de Programas de Proteção em Pesquisa em Humanos, Inc. (AAHRPP), dos EUA – foi escrito independentemente pelo autor (JK) sem consultar inicialmente a coeditora (MS) deste Guia, uma vez que MS é a atual Presidente e CEO da AAHRPP. JK considerou fundamental demonstrar que o CE não é normalmente uma entidade autônoma, mas sim uma entidade sob uma organização/instituição. Por esta razão, vários aspectos da proteção em pesquisa em humanos são de responsabilidade da instituição, e não primariamente do CE. Analisando os padrões da AAHRPP para a Organização, o CE e o Pesquisador e os Funcionários da Pesquisa, os leitores podem obter uma visão clara e ampla dos requisitos modernos de um programa de proteção em pesquisa em humanos (PPPH). Deve-se enfatizar que existem vários outros programas de credenciamento de CE em outros países além dos EUA; o objetivo aqui não é, de forma alguma, promover um programa de credenciamento em detrimento de outros.

### 3.1 Pesquisa em Seres Humanos

A pesquisa em seres humanos representa a nossa aspiração a conhecer e promover avanços na nossa sociedade. A pesquisa melhorou as nossas vidas e vai continuar melhorando, e devemos reconhecer que a boa pesquisa pode beneficiar a sociedade. A pesquisa busca compreender algo não revelado, o que pode trazer riscos. Existem exemplos de participantes de estudos que sofreram desnecessariamente danos causados pela pesquisa. Por outro lado, milhares de estudos tiveram sucesso e foram feitos de forma ética. A ética em pesquisa em humanos refere-se à relação entre o reconhecimento dos benefícios potenciais e a necessidade de proteger os participantes dos riscos relacionados à pesquisa – em outras palavras, *a relação risco-benefício*. Esta relação garante que os participantes não sejam expostos a riscos desnecessários, ao mesmo tempo que evita barreiras desnecessárias ou adiamento da pesquisa. As pessoas envolvidas na revisão de projetos de pesquisa em humanos devem ter em mente que o desenho da pesquisa deve ser estruturado para que os riscos sejam minimizados.

A revisão ética de projetos e da condução de pesquisa em humanos deve ser feita levando em consideração tanto os requisitos institucionais quanto as leis aplicáveis. As leis estabelecem as regras que regulam a condução de pesquisas em humanos, por exemplo, assumindo uma relação risco-benefício aceitável, abordando a privacidade, confidencialidade e propriedade intelectual. As regras legais e princípios éticos nem sempre são consistentes, e podem diferir muito entre jurisdições. Nenhum guia de ética de pesquisa em humanos pode dar respostas universais para todas as questões éticas; nem pode refletir a grande diversidade de requisitos legais. O objetivo deste Guia é indicar os fundamentos do desenho, condução e supervisão da pesquisa em humanos ética, com foco em estudos clínicos. Isto não deve sobrepujar conceitos, preocupações ou leis sobre ética locais.

No entanto, os estudos clínicos devem estar de acordo com os princípios gerais da Declaração de Helsinque, que é uma declaração dos princípios éticos (*vide caixa de texto*) para pesquisas médicas envolvendo seres humanos, incluindo pesquisas que usam materiais humanos identificáveis e dados pré-existentes.

### **Princípios da Declaração de Helsinque**

Resumidamente: *“Na prática médica e na pesquisa médica, a maioria das intervenções envolve risco e ônus. O progresso médico se baseia em pesquisas que em última análise deve incluir estudos envolvendo seres humanos. O propósito principal da pesquisa médica envolvendo seres humanos é compreender as causas, desenvolvimento e efeitos das doenças, e melhorar as intervenções diagnósticas, terapêuticas e preventivas (métodos, procedimentos e tratamentos).”*

*Os princípios para todas as pesquisas médicas, em suma:*

- *Proteção da vida, saúde, dignidade, integridade, direito a autodeterminação, privacidade e confidencialidade.*
- *Princípios científicos aceitáveis.*
- *Descritos em um protocolo.*
- *O protocolo deve ser revisado por um CE.*
- *Consideração às leis e regulamentos locais.*
- *Avaliação de riscos previsíveis, ônus e importância.*
- *Treinamento e qualificações apropriadas do investigador.*
- *A participação deve ser voluntária.*
- *Os participantes devem dar consentimento*

### **Pontos Essenciais da Revisão de Estudos Clínicos pelo CE**

Várias questões éticas importantes devem ser abordadas corretamente para aprovação pelo CE, incluindo a relação risco-benefício, participantes vulneráveis, questões sensíveis de privacidade, conteúdos do consentimento livre e esclarecido, anúncio para recrutamento de participantes, qualificações dos investigadores, conflitos de interesse, e coleta de amostras de sangue/tecidos. Cada CE tem a sua própria estrutura de trabalho, e as opiniões sobre questões éticas variam entre os membros de um CE e entre diferentes CEs.

Tanto a Declaração de Helsinque quanto a Diretriz ICH GCP definem claramente aspectos dos requisitos científicos de um estudo clínico. Por exemplo, a pesquisa médica envolvendo humanos deve estar em conformidade com princípios científicos geralmente aceitos, ser conduzida em um laboratório adequado, e ser baseada em um conhecimento detalhado da literatura científica e outras fontes relevantes de informações, incluindo experimentação em animais, quando apropriado. Estudos clínicos devem ser descritos em um protocolo detalhado e claro. Quando um CE revisa um protocolo de estudo, a fundamentação científica do protocolo deve ser discutida. Para possibilitar uma discussão detalhada e informada, os membros do CE devem ser capazes de compreender o racional (fundamentação) clínico e científico do protocolo. Este é o motivo pelo qual os membros do CE devem ter acesso ao protocolo detalhado do estudo. Um protocolo mal fundamentado dos pontos de vista clínico e científico não deve ser realizado – e portanto não deve ser aprovado pelo CE.

Um estudo clínico que não irá promover o conhecimento sobre certo produto em estudo não deve ser realizado, uma vez que a relação risco-benefício para os participantes será inaceitavelmente alta. Qualquer estudo envolve riscos – por exemplo, eventos adversos esperados – que vão de acidentes ao ir para o centro do estudo, pegar uma infecção ao receber tratamento para a saúde, até a ocorrência de um evento adverso durante um procedimento desnecessário, ao invés de um procedimento médico padrão. Mas, mesmo se os resultados forem negativos, não mostrando nenhum efeito benéfico do produto em estudo, ainda assim o estudo promove o nosso conhecimento.

Todos os dados coletados durante um estudo clínico devem ser precisos, livres de erros. A intenção é que sejam usados com um conjunto importante de evidências quando um novo produto medicinal for revisado pela autoridade regulatória governamental. Antes de o produto poder ser usado no tratamento médico, a autoridade regulatória revisa os resultados de todos os estudos do produto. Depois que a aprovação é concedida, o produto será administrado a uma ampla população de pacientes. Por esta razão, a autoridade regulatória deve assegurar que todos os dados de apoio incluídos no arquivo de petição de registro do novo medicamento sejam confiáveis e fidedignos, de forma que o perfil de eficácia e segurança do produto possam ser estabelecidos de forma precisa. Este é o motivo pelo qual a garantia de qualidade é uma questão importante em estudos clínicos.

### **Garantia de Proteção em Pesquisa em Humanos**

Uma estrutura de governança apropriada é crucial para assegurar que o CE trabalhe com uma autoridade e incumbência bem definidas, com responsabilidades claramente definidas. Ao cumprir esta responsabilidade, a instituição deve desenvolver a estrutura necessária para um CE independente, para fazer a revisão ética de pesquisas envolvendo seres humanos. O órgão mais apropriado dentro de uma instituição deve estabelecer o CE, que deve se reportar diretamente ao mais alto nível da instituição. A instituição incumbe o CE de revisar a aceitabilidade ética de pesquisas em humanos em seu nome.

A operação e as responsabilidades do CE devem ser definidas em um conjunto de procedimentos operacionais padrões (SOPs, na sigla em inglês) detalhados e por escrito, em conformidade com as GCP, os princípios gerais da Declaração de Helsinque, e diretrizes e regulamentos locais aplicáveis. Os conteúdos dos SOPs devem cobrir questões como os objetivos, funções, membros e reuniões, participantes das pesquisas, consentimento livre e esclarecido, amostras de tecidos, revisão inicial, revisão continuada, emendas, relato de eventos adversos, relatório de progresso, monitorização do estudo, revisão completa e acelerada, atividades educativas e manutenção dos registros do CE.

### **Estudos Clínicos de Hoje – Um Único Padrão**

Ao longo da última década, aproximadamente, acompanhamos uma mudança extraordinária em nossa visão sobre como um estudo clínico deve ser realizado. Hoje o padrão de referência ou *benchmark* para tomada de decisão na prática clínica é um amálgama de décadas de envolvimento regulatório governamental e fiscalização/cumprimento da legislação no desenvolvimento de produtos medicinais e no emergente paradigmas de medicina baseada em evidências. Os modernos conceitos de metodologia de pesquisa clínica e medicina baseada em evidências refletem a mesma percepção; individualmente e em conjunto, ambos apoiam um único padrão. Não testamos mais um produto ou procedimento médico em poucos participantes para ver o que acontece.

Hoje tanto a pesquisa clínica patrocinada pela indústria quanto a não patrocinada pela indústria devem seguir os mesmos padrões. Ambas precisam defender seus esforços pelos mesmos critérios, para que sejam aceitos pelas autoridades regulatórias ou publicações científicas médicas internacionais. A pesquisa deve ser válida cientificamente, seguir os princípios éticos básicos para a realização de pesquisa em seres humanos, e provar que os

dados são de alta qualidade. Se um estudo clínico não segue estes padrões, os resultados não serão aceitos, tornando-o inútil.

Deste modo, os CEs devem não apenas revisar os aspectos éticos de um protocolo de pesquisa, como o processo de consentimento livre e esclarecido, o recrutamento de e anúncio para participantes, adequação dos funcionários de pesquisa e relação risco-benefício, mas também compreender o racional científico do protocolo, o desenho da pesquisa, e as medidas de controle de qualidade. Um estudo clínico não deve ser iniciado se existir a possibilidade de que os resultados do estudo não serão aceitos, ou ele não será concluído de acordo com os planos pré-determinados, devido a fatores como participantes insuficientes ou falta de recursos financeiros ou humanos.

As páginas seguintes abordam as três áreas – ciência, ética e garantia de qualidade – que um CE deve considerar ao revisar um protocolo de estudo clínico. Embora nem todos os aspectos sejam cobertos, alguns dos mais importantes são listados. Alguns aspectos pertencem a mais de uma área, mas foram listados apenas uma vez para evitar repetição. Algumas pessoas podem ter opiniões diferentes sobre uma ou mais questões. Todos nós temos nossas próprias opiniões sobre a ética em pesquisa em humanos, mas um CE deve ouvir todas as opiniões. Se não houver consenso, deve haver uma votação.

### 3.2 Ciência dos Estudos Clínicos

Tanto a Declaração de Helsinque quanto a Diretriz ICH GCP definem claramente aspectos dos requisitos científicos de um estudo clínico. Por exemplo, a pesquisa médica envolvendo humanos deve estar em conformidade com princípios científicos geralmente aceitos, ser conduzida em um laboratório adequado, e ser baseada em um conhecimento detalhado da literatura científica e outras fontes relevantes de informações, incluindo experimentação em animais, quando apropriado. Estudos clínicos devem ser descritos em um protocolo detalhado e claro. O patrocinador deve utilizar indivíduos qualificados – por exemplo, bioestatísticos, farmacologistas clínicos e médicos, conforme apropriado – durante todas as etapas do estudo, desde o desenho do protocolo e formulários de relato de casos (CRFs, na sigla em inglês) e planejamento da análise, até a análise e preparação dos relatórios interinos e finais do estudo clínico. A ICH GCP também dá orientações detalhadas sobre questões de desenho de pesquisas clínicas e tipos de dados pré-clínicos que devem ser revelados em um protocolo clínico.

Quando um CE revisa um protocolo de estudo, a fundamentação científica do protocolo deve ser discutida. Para possibilitar uma discussão detalhada e informada, os membros do CE devem ser capazes de compreender o racional (fundamentação) clínico e científico do protocolo. Este é o motivo pelo qual os membros do CE devem ter acesso ao protocolo detalhado do estudo, que trata de todos os assuntos listados na Diretriz ICH GCP e, se disponível, também uma cópia da brochura do investigador, trazendo todo o conhecimento sobre o produto em estudo disponível até o momento.

Um protocolo mal fundamentado dos pontos de vista clínico e científico não deve ser realizado – e portanto não deve ser aprovado pelo CE. Exemplos:

- Um protocolo sem informações suficientes da pesquisa pré-clínica não deve ser aceito, uma vez que pode expor os participantes a riscos desnecessários.
- Um protocolo que não tem valor clínico óbvio não deve ser aprovado, uma vez que não vai promover o conhecimento, os participantes correrão riscos, e o estudo vai consumir recursos financeiros e humanos sem propósito.
- Um protocolo que usa um desenho de estudo o ideal, como medida de desfechos incorreta ou um tamanho amostral muito pequeno, não deve ser aprovado, uma vez que os resultados não serão conclusivos ou úteis, e não será aceito para registro ou publicação pela comunidade de pesquisa internacional. O mesmo é verdadeiro se

não tiver controles, randomização ou mascaramento, quando na verdade estes poderiam ser utilizados.

- Um estudo multinacional que é confirmatório por natureza não deve usar um desfecho primário ou substituto ou um grupo controle que não recebe o melhor tratamento disponível atualmente, uma vez que tal estudo não é desenhado para confirmar se o produto em estudo é uma opção melhor do que o melhor tratamento atual.
- Um protocolo que tem como objetivo estudar os efeitos de um produto em estudo fabricado sem evidências de boa prática de fabricação (GMP, na sigla em inglês) não deve ser aprovado, porque apenas produtos em estudo fabricados consistentemente podem ser usados para prever corretamente a eficácia e segurança do tratamento.
- A utilização de grupo(s) controle(s) com placebo deve ser justificada (*vide páginas 36-37*).

Um CE é formado por membros de diferentes áreas de especialidade, para que os protocolos de estudos sejam revisados cientificamente a partir de diferentes perspectivas. Os membros do comitê devem identificar e discutir coletivamente os principais aspectos científicos de cada estudo clínico que será revisado. *A próxima página* lista alguns dos aspectos científicos essenciais – mas não todos – que devem ficar claros antes que o CE tome a decisão final de aprovar ou rejeitar a petição de estudo clínico.

### 3.3 Problemas Éticos dos Estudos Clínicos

Um estudo clínico que não vá promover o conhecimento sobre certo tratamento não deve ser realizado, porque a relação risco-benefício para os participantes será infinitamente desfavorável. Um CE sempre terá dificuldade em prever o resultado final de um estudo clínico bem desenhado; afinal, esta é a razão de se conduzir a pesquisa em primeiro lugar. Mas, mesmo se os resultados forem negativos – ao final não mostrarem efeitos benéficos do produto em estudo – o estudo ainda assim contribui para o nosso conhecimento. No entanto, em alguns casos o CE pode prever – por exemplo, por razões científicas – que os resultados provavelmente não serão úteis. Em tais casos, o CE deve considerar o protocolo antiético e inaceitável.

O CE deve focar a ciência, ética e garantia de qualidade de um protocolo de estudo clínico. Por exemplo, os contratos e orçamentos de estudos clínicos não são normalmente uma questão para o CE, mas sim responsabilidade do investigador, da instituição e do departamento envolvidos. Uma prática comum é que o contrato e orçamento devam sempre ser assinados por um representante nomeado da instituição.

#### Relação Risco-Benefício

Em inglês, *razão risco-benefício* ou *equilíbrio risco-benefício* são termos intercambiáveis na análise de risco e benefícios de estudos clínicos. O termo *razão* risco/benefício significa matematicamente a divisão entre risco e benefício. Claramente é praticamente impossível estabelecer um valor numérico realista para o risco antecipado de participação em um estudo clínico, bem como um valor numérico para o benefício que o estudo trará para os participantes ou para a sociedade. Mas, embora esse cálculo não seja feito, o termo *razão risco-benefício* é normalmente usado, em inglês. [N. do T.: Em português, usamos “relação risco-benefício”, que não tem a mesma conotação matemática.]



### Avaliação Científica do Protocolo de um Estudo Clínico

Qualquer protocolo que suscite muitas preocupações pequenas ou algumas preocupações grandes deve ser rejeitado, ou ficar sujeito a revisão e posteriormente deve reavaliado. A seguir listamos algumas –mas não todas - as informações essenciais necessárias para a avaliação correta da validade científica de um protocolo de estudo clínico:

#### **Pontos de preocupação**

Revisão por terceiros:

Desenvolvimento do protocolo:

Informações pré-clínicas:

Fabricação do produto em estudo:

Objetivo do estudo:

Racional clínico:

Desenho do estudo- tratamento:

Desenho do estudo- desfecho:

Desenho do estudo- randomização:

Desenho do estudo- mascaramento:

Desenho do estudo- tamanho da amostra:

Disponibilidade de participantes:

Recursos:

#### **Perguntas possíveis**

Alguma comissão científica ou regulatória revisou e aceitou formalmente a versão atual do protocolo?  
Algum outro CE revisou o protocolo?

Foram fornecidos os nomes das pessoas envolvidas no desenvolvimento do protocolo, suas qualificações e responsabilidades?

Qual é o perfil de segurança e eficácia do produto em estudo?

O produto foi claramente fabricado de acordo com as GMP (Boas Práticas de Fabricação, na sigla em inglês)?

Qual o racional (fundamentação) científico do estudo?

Qual é o benefício (ou benefícios) esperado do produto em estudo para o tratamento clínico normal?

Se comparação com placebo for usada ao invés do melhor padrão de tratamento, qual é a justificativa?

O estudo é exploratório ou confirmatório em natureza?  
O desfecho principal do estudo é clínico ou substituto?  
O desfecho é o desfecho atual mais válido e aceito internacionalmente?  
O estudo usa os melhores grupos de comparação possíveis para seus objetivos?

O estudo usa randomização para os grupos de tratamento?  
Se houver randomização, como será feita?

O investigador, os participantes e o avaliador dos resultados do estudo são 'cegos'?  
Se o mascaramento for utilizado, como ele será assegurado?

Foi feito um cálculo correto de tamanho de amostra?  
Quem calculou o tamanho da amostra?  
Quais são as suposições que tem por trás do cálculo do tamanho da amostra?

Há participantes disponíveis?  
Qual é a duração prevista do recrutamento de pacientes?  
Há outras clínicas ou hospitais disponíveis para garantir o tamanho da amostra previsto?

Há recursos financeiros e mão de obra suficientes para concluir o estudo?

Equilíbrio *risco-benefício* é um termo muito mais apropriado do que *razão risco-benefício* ao avaliar o risco em propostas de estudos clínicos, porque representa a condição de um sistema onde as influências (como risco e benefício) estão equilibradas. [N. do T.: Em português, “relação risco-benefício” também é um termo mais flexível, e será usado aqui,]

Determinar a relação risco-benefício é considerado por muitos como a questão ética mais difícil a ser avaliada por um CE. Em termos gerais, é preciso comparar os riscos de com os possíveis benefícios de participar de um estudo. Geralmente, para uma pesquisa que envolva mais do que o risco mínimo de dano aos participantes, o investigador deve garantir que os possíveis benefícios sobrepujem o risco: “*Em pesquisa médica envolvendo seres humanos, o bem-estar de cada indivíduo da pesquisa preceder qualquer outro interesse.*” “*A pesquisa médica envolvendo seres humanos somente deve ser realizada se a importância do objetivo sobrepujar os riscos e ônus inerentes aos participantes da pesquisa.*” (Declaração de Helsinque).

O benefício não está estritamente relacionado aos participantes; na verdade, está mais relacionado ao benefício para a sociedade, por exemplo: acúmulo de novos conhecimentos e progresso da ciência. Obviamente, tanto os riscos quanto os possíveis benefícios são altamente dependentes da fase de um estudo clínico, o tipo de agente terapêutico testado, a doença em estudo, o melhor tratamento atual e o padrão de cuidado oferecido. O número de visitas do estudo, o tipo e número de investigações clínicas e número de participantes podem também pesar na equação. Os riscos de um estudo clínico são normalmente determinados pelos riscos de reações adversas graves e não graves esperadas, variando de cenários muito leves aos piores casos. Estimativas de risco são determinadas a partir da experiência pré-clínica e clínica anteriores com o produto em estudo. É obrigatório que toda a experiência anterior ao usar o produto em estudo seja resumida no protocolo do estudo, e normalmente que também sejam detalhadas na brochura do investigador.

É responsabilidade do CE decidir se um estudo clínico tem uma relação risco-benefício aceitável eticamente, uma vez que cabe aos potenciais participantes decidirem se participar o estudo atende aos seus interesses. O CE deve determinar se a pesquisa foi desenhada e realizada de forma apropriada, ao mesmo tempo em que garante que os participantes não sejam expostos a riscos desnecessários e injustificáveis.

A avaliação de possíveis danos aos participantes é normalmente traduzida como avaliação de risco. Tanto o grau dos possíveis danos, como cefaleia ou morte, quanto sua probabilidade de ocorrência – por exemplo, uma em um milhão ou uma em cinco – são avaliados, e juntos dão uma estimativa do risco global. Estudos clínicos com risco acima de um nível mínimo devem ser submetidos a um grau mais alto de revisão ética. O conceito de risco mínimo suscita questões especiais, principalmente quando novos produtos medicinais são estudados em estudos intervencionais. Tal pesquisa frequentemente envolve incertezas sobre a exata magnitude e tipos de danos que podem ocorrer, o que limita a identificação prévia de riscos. É sempre difícil prever a exata natureza e magnitude dos benefícios e riscos de um projeto de pesquisa; portanto, é necessária a monitorização de dados e segurança.

Os riscos devem ser avaliados sistematicamente, considerando fatores como danos físicos (danos ao corpo ou simples incômodo, por exemplo), dano psicológico (sofrimento emocional ou quebra de confidencialidade), dano social (emprego ou discriminação social) e riscos econômicos (custos financeiros relacionados à participação). Similarmente, os possíveis benefícios devem ser avaliados sistematicamente em termos de benefícios físicos (por exemplo, melhoria da doença), benefício psicológico (reconforto ou sentimento de ajudar outras pessoas no futuro), benefício econômico (benefícios financeiros relacionados à participação na pesquisa), ou benefícios para a ciência/sociedade (conhecimento geral, intervenções eficazes no futuro, ou mudança nos padrões de prática que diminuam a morbidade ou mortalidade). Finalmente, a avaliação deve determinar tanto a magnitude quanto a duração do possível risco, bem como dos benefícios.

Estudos clínicos inevitavelmente envolvem incertezas relacionadas tanto aos riscos quanto aos possíveis benefícios. Deve-se enfatizar que os possíveis benefícios são sempre para o bem da sociedade e para o avanço do conhecimento. Um novo produto medicinal em estudo clínico é um produto em estudo, não um tratamento médico reconhecido, então seu benefício para os participantes é incerto. Em sua maioria, os participantes se envolvem em estudos clínicos porque precisam de tratamento, enquanto outros participam porque supõem que haja um valor terapêutico. O CE deve assegurar que os procedimentos de recrutamento e obtenção de consentimento livre e esclarecido enfatizem as diferenças entre a pesquisa e o tratamento clínico padrão que os participantes poderiam receber ao invés. Os participantes podem se beneficiar, por exemplo, ao serem examinados e acompanhados mais frequentemente do que seriam, o que é especialmente benéfico para centros com poucos recursos de saúde pública. No entanto, tais estudos precisam ser avaliados cuidadosamente em termos de riscos, porque os indivíduos podem ser coagidos ou indevidamente influenciados a participarem pelos benefícios de exames gratuitos.

**Relação risco-benefício e Estudos Fase I:** A pior relação risco-benefício é a dos estudos fase I, onde não existe praticamente nenhum benefício para os participantes, quer sejam pacientes ou voluntários saudáveis. Praticamente não há incentivos relacionados à saúde para participar, uma vez que qualquer possível efeito do tratamento é desconhecido e a dosagem curativa do produto em estudo não foi ainda definida. Além disso, o tratamento é normalmente curto – por apenas alguns dias ou semanas – então qualquer benefício terapêutico real será menos do que marginal.

Por outro lado, estudos fase I envolvem a probabilidade de obter os conhecimentos mais importantes. Por esta razão, pode-se argumentar que a sociedade irá se beneficiar bastante destes estudos, uma vez que eles são cruciais para o desenvolvimento de novas terapias médicas seguras e eficazes.

Hoje, cerca de 80% dos participantes dos estudos fase I são voluntários saudáveis que, por definição, não recebem benefícios terapêuticos pela participação no estudo. No entanto, pode ser dada uma recompensa/remuneração tanto para os voluntários quanto para os pacientes incluídos nos estudos fase I, com base no seu desconforto e na duração do estudo.

A maior preocupação de segurança em estudos fase I é a ocorrência de reações sérias imediatamente após a administração da dose, como choque anafilático ou arritmia cardíaca. Ao revisar estudos fase I, o CE deve contar com um painel de especialistas, porque o risco depende muito do tipo de composto, dos resultados pré-clínicos e do ambiente de estudo clínico. Para revisão dos estudos fase I pelo CE, uma instituição médica deve portanto consultar a seu próprio subcomitê de especialistas ou a opinião de especialistas externos.

A prevenção de possíveis reações adversas graves para o primeiro uso em humanos do produto em estudo envolve a identificação dos fatores de risco. Preocupações podem ser suscitadas por uma informação em particular ou pela ausência de informações sobre: (1) dosagem proposta, (2) modo de ação, (3) natureza do alvo, ou (4) relevância dos modelos animais. A estimativa da primeira dose em seres humanos é um elemento importante para proteger os participantes em tais estudos. A dosagem pode ser feita de forma sequencial, administrando para um participante no dia um, e para os demais participantes após revisão e autorização de continuação de um comitê de monitorização de segurança dos dados.

Estudos fase I devem ser conduzidos em instalações clínicas apropriadas, por investigadores treinados, com a expertise e experiência necessárias para a realização de estudos de fases iniciais, juntamente com uma equipe médica com treinamento apropriado e experiência prévia em estudos fase I. Todas as pessoas envolvidas devem também compreender o produto em estudo, seu alvo e seu mecanismo de ação (Agência Europeia de Medicamentos, 2007).

**Relação Risco-Benefício e Estudo Fases II-III:** Os estudos clínicos de farmacologia humana iniciais, na maioria das vezes em voluntários saudáveis, são seguidos por estudos exploratórios, onde o produto em estudo é administrado pela primeira vez a pacientes do grupo-alvo. A reação destes participantes – às vezes gravemente enfermos – pode ser diferente da de voluntários saudáveis, então estes estudos *primeiros em pacientes* também envolvem alto risco. No entanto, depois que o primeiro grupo de participantes foi exposto ao produto em estudo, fica mais fácil prever os riscos e benefícios relacionados ao tratamento.

É importante observar que estudos clínicos com produtos medicinais ineficazes ou que têm efeitos colaterais excessivos são finalizados cedo. Isto significa que os estudos clínicos exploratórios (fase II) e confirmatórios (fase III) são realizados para um subgrupo de produtos, que devem envolver um risco razoavelmente baixo de indução de efeitos colaterais em relação ao efeito do tratamento, uma vez que o perfil de segurança é aceitável (*vide ilustração*).

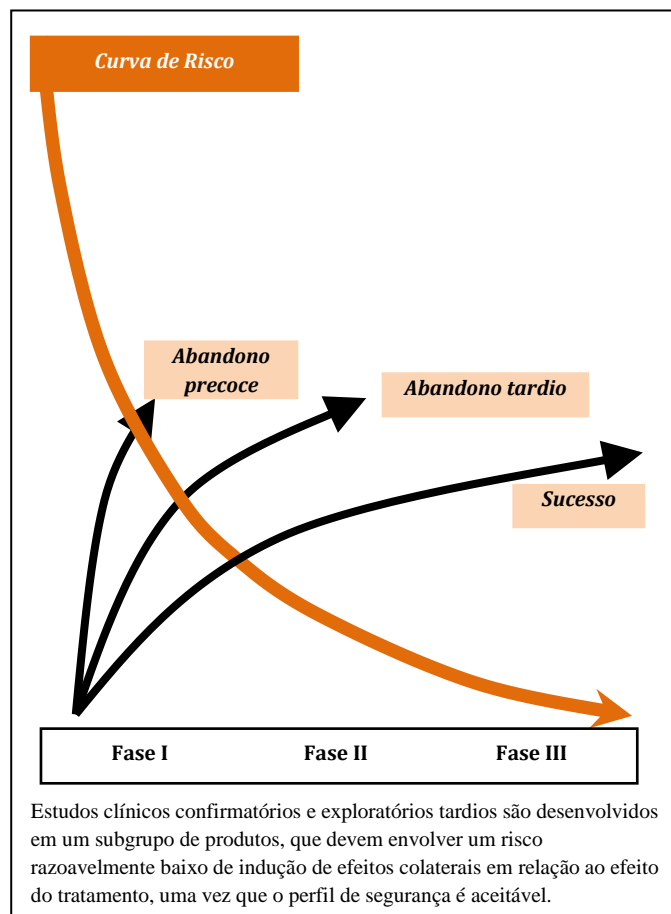
A população-alvo de pacientes pode influenciar a avaliação de risco para um produto medicinal. Por exemplo, doenças com risco de morte, como o câncer, podem demandar tratamentos mais fortes, e assim potencialmente mais tóxicos, o que resulta na aceitação de mais riscos do que para antigripais, por exemplo. Crianças também podem ter maior risco de efeitos colaterais do que adultos, pois ainda estão em crescimento e desenvolvimento funcional. Participantes que necessitam de tratamento com múltiplos medicamentos, como pacientes psiquiátricos ou viciados em drogas, correm um risco interação droga-droga que pode ser maior do que para os participantes que recebem somente o produto em estudo.

Quando o produto em estudo entra em estudos fases II-III, há alguns benefícios claros em participar do estudo. Aumenta-se o cuidado médico padrão, pois o estudo normalmente requer exames médicos e investigações clínicas adicionais. Além disso, o cuidado médico oferecido em um estudo deve ser gratuito, o que é um incentivo adicional, especialmente em países com pouca ou nenhuma saúde pública.

Com o contínuo processo de globalização dos estudos clínicos patrocinados pela indústria, há mais incentivos para a participação em estudos. Por exemplo, um importante incentivo em países em desenvolvimento é o acesso à saúde. Muitos países em desenvolvimento não têm um serviço de saúde pública eficiente, e uma grande proporção da população não pode bancar um plano de saúde particular. Assim, estudos clínicos oferecem acesso a serviços de saúde que de outra forma estas pessoas não teriam.

### Processo do Consentimento Livre e esclarecido

Um fundamento da ética da pesquisa em humanos é que os indivíduos que participam da pesquisa clínica devem fazê-lo voluntariamente. A voluntariedade é importante, pois o participante opta por participar de



acordo com as suas preferências e desejos. Os participantes devem ser livres para saírem da pesquisa a qualquer momento.

Os membros do CE devem estar cientes dos métodos usados para o recrutamento dos participantes, por exemplo: a pessoa responsável pelo recrutamento, quando e como os participantes serão abordados. Estes elementos podem ir contra ou a favor da voluntariedade. Influência indevida ou exploração podem ocorrer quando os potenciais participantes são abordados por pessoas em uma posição de autoridade. Qualquer relação de dependência – mesmo aquela entre um médico e um participante – pode criar influência injustificável. A compensação financeira intencional pela participação está principalmente relacionada ao tempo empregado e incômodo relacionado à participação. A compensação não deve ser tão atrativa a ponto de incentivar os participantes a correrem mais riscos do que normalmente correriam. Isto é particularmente verdadeiro para participantes em fases iniciais de pesquisa clínica. Alguns potenciais participantes, como crianças, não são capazes de decidir participar por si mesmas, e um conjunto especial de regras se aplica aqui, envolvendo a tomada de decisão por terceiros autorizados.

A decisão de participar de uma pesquisa envolve o ponderar os riscos e os possíveis benefícios antes de concordar em participar. No processo de consentimento livre e esclarecido, tanto a discussão entre o investigador (ou seu representante) e os participantes quanto o próprio termo de consentimento livre e esclarecido escrito, bem como qualquer outra informação por escrito para os participantes, devem incluir explicações de questões importantes. Isto inclui, por exemplo: que o estudo envolve pesquisa; objetivo da pesquisa; tratamento(s) e procedimentos; duração esperada do estudo, responsabilidades dos participantes; riscos ou incômodos previsíveis; benefícios que podem ser esperados; compensação e/ou tratamento disponível em caso de danos relacionados ao estudo; pagamento (se houver); despesas previstas (se houver); e explicação que a participação é voluntária, com a possibilidade de saída (vide caixa de texto nesta página e páginas seguintes).

A ICH GCP também enfoca um grupo de regras que se aplicam quando o consentimento do representante legalmente aceitável do participante é necessário, como quando o participante é menor de idade, ou é um adulto sem condições de tomar uma decisão. Existem também as regras de consentimento livre e esclarecido da ICH GCP para situações emergenciais, quando o consentimento anterior do participante é impossível.

Em geral, os estudos clínicos só devem começar depois que o consentimento livre e esclarecido por escrito é obtido e documentado.

### A ICH GCP e o Consentimento Livre e Esclarecido

Seção 4.8 O Consentimento Livre e Esclarecido de Participantes do Estudo aborda os pontos principais do consentimento livre e esclarecido. Resumidamente, esclarece que:

*“O Investigador deve obter a aprovação por escrito do CE para o termo de consentimento livre e esclarecido, e qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes; qualquer termo de consentimento livre e esclarecido por escrito revisado deve receber a aprovação do CE antes do uso; não deve conter uma redação que leve o participante a abrir mão de qualquer direito legal, ou isentar o investigador, instituição ou patrocinador de imputabilidade por negligência, e a linguagem usada durante o processo de consentimento livre e esclarecido não deve ser técnica, e sim prática. Antes da participação em um estudo, o termo de consentimento livre e esclarecido deve ser assinado e datado pessoalmente pelo participante, ou seu representante legalmente aceitável, e também por quem conduziu a discussão sobre o consentimento livre e esclarecido.”*

O termo de consentimento livre e esclarecido contém uma sinopse do protocolo do estudo clínico, com seus objetivos, tratamento, riscos, possíveis benefícios, tratamentos alternativos, e voluntariedade da participação. Ele também explica os direitos dos participantes.

O propósito do termo é iniciar o processo de consentimento livre e esclarecido ou a conversa entre o participante e a equipe da pesquisa. Se o participante posteriormente decidir se envolver no estudo, ele irá dar seu consentimento assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. O participante deve receber uma cópia para guardar.

O consentimento livre e esclarecido não se destina a proteger os interesses legais da equipe de pesquisa, mas sim a proteger os participantes, dando informações essenciais sobre o estudo e sobre os seus direitos como participantes. Mas os investigadores devem entender que o termo por escrito sozinho pode não garantir que os participantes compreendam totalmente as consequências de participar do estudo. Portanto, o investigador ou outro membro da equipe deve discutir todos os aspectos do estudo com os potenciais participantes. A equipe do estudo deve também continuar a fornecer informações atualizadas aos participantes quando surgirem novas informações que possam influenciar a participação deles. O consentimento livre e esclarecido é um processo que continua ao longo de todo o desenvolvimento de um estudo, e uma cópia do termo de consentimento livre e esclarecido válido deve ser dada ao (potencial) participante.

O CE só é capaz de revisar e aprovar o consentimento livre e esclarecido por escrito, ou qualquer outra informação por escrito que seja fornecida aos participantes. Mas o CE não pode assegurar que o processo de consentimento livre e esclarecido oral esteja sendo desenvolvido de forma correta no centro do estudo; o CE tem o direito de fazer visitas ao centro e fazer auditorias, embora esta não seja uma prática comum. Quando um estudo é monitorado por uma comissão independente, como um patrocinador comercial do estudo, haverá garantia que o

### Conteúdo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

A ICH GCP especifica que as seguintes 20 questões devem – se aplicáveis – ser corretamente abordadas, usando uma linguagem leiga, no termo de consentimento livre e esclarecido. Resumidamente, os 20 pontos são:

- *O estudo envolve pesquisa.*
- *Objetivo do estudo.*
- *Tratamento(s) do estudo.*
- *Procedimentos do estudo.*
- *Responsabilidades dos participantes.*
- *Aspectos experimentais do estudo.*
- *Riscos ou incômodos previsíveis.*
- *Benefícios esperados.*
- *Procedimento(s) ou tratamento(s) alternativo(s).*
- *Compensação e/ou tratamento disponível em caso de um dano/lesão relacionado ao estudo.*
- *Pagamento aos participante.*
- *Despesas dos participantes.*
- *A participação é voluntária; o participante pode recusar-se a participar ou sair do estudo a qualquer momento.*
- *O monitores, auditores, CE, e autoridades regulatórias terão acesso direto aos registros médicos dos participantes.*
- *Os registros que identifiquem o participante serão mantidos confidenciais.*
- *O participante ou representante será informado sobre novas informações que possam ser relevantes para sua disposição em continuar a participar do estudo.*
- *Pessoa(s) para contato para: mais informações relacionadas ao estudo, direitos dos participantes do estudo, e no caso de danos/lesões relacionados ao estudo.*
- *Circunstâncias e/ou razões pelas quais a participação no estudo pode ser encerrada.*
- *Duração esperada da participação no estudo.*
- *Número aproximado de participantes envolvidos no estudo.*



participante/representante legalmente autorizado do participante assinou o termo de consentimento livre e esclarecido antes da participação no estudo. Porém, as inspeções de centros de estudos patrocinados pela indústria, realizadas pela FDA dos EUA, revelaram que 8,9% dos centros inspecionados tinham consentimento livre e esclarecido inadequado.

O CE também terá problemas em garantir que o termo de consentimento livre e esclarecido seja atualizado com informações previamente desconhecidas essenciais para a decisão de continuar participando do estudo durante o seu desenvolvimento, exceto quando houver uma emenda ao protocolo do estudo que precise da aprovação do CE. O CE deve ser informado continuamente sobre qualquer EAS (Evento Adverso Sério) identificado em qualquer centro envolvido em um estudo específico. Novas informações sobre o perfil de segurança de um produto em estudo requerem que o termo de consentimento livre e esclarecido seja emendado. O caminho normal de relato é: o investigador de um centro de estudo relata ao patrocinador qualquer EAS identificado em seu centro. O patrocinador irá posteriormente relatar cada EAS a todos os investigadores envolvidos em um estudo particular. Cada investigador irá finalmente relatar tais EASs ao seu CE local.

Em resumo, o CE supervisiona apenas parte do processo de consentimento livre e esclarecido, e só é capaz de garantir que a informação por escrito dada aos participantes está correta, e até certo ponto devidamente atualizada. Mas o processo de consentimento ao vivo não é normalmente verificado pelos CEs.

**Tecido Humano:** Amostras de tecido humano para estudos clínicos acrescentam muitas informações ao resultado do estudo. Questões éticas aqui se relacionam ao acesso e consentimento em usar o tecido, e em potenciais preocupações sobre privacidade. Tecido humano é um material biológico, que inclui fluidos do corpo, como o sangue. É classificado de acordo com o

### Exemplo de Informação para Participação

*“Estudos clínicos representam uma parte importante da pesquisa em saúde. Eles são frequentemente usados para determinar se os novos medicamentos, procedimentos ou outros tratamentos são mais eficazes do que os medicamentos ou tratamentos usados atualmente.*

*Normalmente, há um grupo controle que recebe o padrão de cuidado atual, ou melhor tratamento disponível. Um ou mais grupos recebem o tratamento em teste.*

*Normalmente não há custos associados à participação em um estudo. Em alguns casos, os participantes podem receber pagamento, medicamentos, exames ou acompanhamento sem nenhum custo.*

*É necessário o consentimento livre e esclarecido, verbal e por escrito, antes da inclusão em estudos clínicos, para você poder decidir se quer participar ou não. O consentimento livre e esclarecido para um estudo clínico deve incluir as seguintes informações:*

- *Por que o estudo será realizado?*
- *O que o investigador espera alcançar?*
- *O que será feito durante o estudo?*
- *Quanto tempo o estudo vai durar?*
- *Quais riscos existem em participar?*
- *Quais benefícios existem em participar?*
- *Outros tratamentos disponíveis se você decidir não participar?*
- *Direito de sair do estudo a qualquer momento?*

*O termo de consentimento livre e esclarecido deve ser assinado antes de você entrar no estudo. É importante também saber que o processo de consentimento livre e esclarecido continua decorrerão longo do estudo. Você pode fazer perguntas a qualquer momento – antes, durante e depois do estudo.*

*É aconselhável que você discuta o consentimento livre e esclarecido com a sua família ou amigos antes de decidir se vai participar ou não do estudo.”*

Informação não publicada, Centro de Estudos Clínicos, Universidade de Hong Kong (2009).

conhecimento sobre o doador: tecido identificado, tecido com identificação propositalmente removida, ou tecido anônimo. Pode também ser classificado de acordo com a forma como é coletado: objetivos específicos da pesquisa, coletado acidentalmente, ou para pesquisas futuras ainda não definidas. As duas últimas categorias podem enfrentar dilemas éticos, uma vez que o uso *secundário* para pesquisas futuras podem não ter sido considerado no momento da coleta.

Pesquisa inicial envolvendo a coleta de tecido requer revisão do CE e consentimento do doador do tecido ou seus representantes. O consentimento deve focar vários aspectos, como: o tipo e quantidade de tecido que será coletado; a maneira como o tecido será coletado; a segurança e invasividade dos procedimentos; possíveis usos, incluindo fins comerciais; medidas para proteger a privacidade e manter a confidencialidade; duração do armazenamento; método de preservação; e plano para revelação de informações clinicamente relevantes. Para tornar possível o uso subsequente do tecido, os termos de consentimento devem oferecer opções sobre uso futuro dos tecidos, como: recusa de usos futuros, permissão apenas para uso anônimo, permissão para uso identificado, permissão para contato futuro para buscar consentimento para outros estudos, e permissão para uso codificado para qualquer tipo de estudo futuro.

Normalmente o CE aprova o uso secundário de tecido humano identificável. O investigador deve declarar que o uso do tecido é essencial para a pesquisa; que medidas apropriadas serão tomadas para proteger a privacidade, minimizar danos e garantir a confidencialidade; e que os doadores não tem objeções ao uso secundário na etapa inicial de coleta do tecido.

**Amostragem de Tecido em Tratamento Padrão:** Os termos de consentimento para amostragem de tecido de rotina são comumente usados na maioria dos contextos clínicos. A linguagem destes termos é normalmente geral e aberta, e a permissão é dada para uso, conservação e destruição de amostras, dependendo das necessidades do laboratório clínico, sem notificar o participante. Os CEs normalmente não têm conhecimento de que amostras de tecidos de rotina são secundariamente usadas para fins de pesquisa.

**Tecido Reprodutivo Humano:** Preocupações éticas específicas surgem da pesquisa envolvendo fetos e tecido fetal, embriões, células-tronco e gametas (óvulo/esperma) humanos. Células-tronco são caracterizadas por sua capacidade de se renovarem através de divisão e diferenciação. Muitas pessoas acreditam que a pesquisa com tecido reprodutivo humano pode ser a chave para a cura de doenças como diabetes, doença de Parkinson e doença de Alzheimer. A opinião ética sobre a pesquisa com tecido reprodutivo humano é altamente divergente, com as crenças religiosas sendo um fator importante na continuidade dos debates. Alguns países baniram tal pesquisa até o momento, enquanto outros consideram este tipo de pesquisa moralmente aceitável e benéfica para obter avanços médicos buscados há muito tempo. Cada país tem suas próprias diretrizes para pesquisa com tecido reprodutivo humano, e portanto estas questões éticas específicas não são tratadas aqui.

**Pesquisa Genética em Humanos:** A pesquisa genética em humanos tem como objetivo compreender as contribuições genéticas para a saúde e doenças, e identificar novas abordagens para a prevenção e tratamento de doenças. As predisposições genéticas de um indivíduo podem ser usadas para prevenir ou moderar doenças. Os indivíduos respondem de forma diferente aos medicamentos, e às vezes os efeitos são imprevisíveis. Diferenças em influência genética na expressão ou função de proteínas visadas pelos medicamentos podem contribuir significativamente para a variação em respostas entre indivíduos. Esta intersecção entre genética e medicina tem o potencial de produzir um novo conjunto de ferramentas diagnósticas laboratoriais para individualizar e otimizar a terapia com medicamentos.

A pesquisa genética em humanos deve estar em conformidade com os princípios éticos gerais da pesquisa em tecidos humanos. É especialmente crucial eticamente o

desenvolvimento de um plano para gerenciar as informações que podem ser reveladas, tanto através da aprovação do CE quanto pela obtenção do consentimento livre e esclarecido dos participantes. Além disso, os participantes devem ter a oportunidade de receber as informações genéticas reveladas sobre eles mesmos, e decidirem se tais informações poderão ser reveladas para outras pessoas. Se as informações da pesquisa genética forem reveladas a um participante, aconselhamento genético deve estar disponível.

### **Análise Secundária do Banco de Dados Clínico**

Análise secundária do banco de dados refere-se ao uso em pesquisa de dados contidos em conjuntos de dados criados anteriormente, quer tenham sido coletados retrospectivamente ou prospectivamente, ou representem dados clínicos normais ou dados de pesquisa.

Projetos de bancos de dados frequentemente usam o mesmo conjunto de dados para responder várias perguntas relacionadas às pesquisas. O uso secundário de dados já coletados, quando os participantes não deram seus consentimentos para tal uso, é regulado de forma distinta em diferentes regiões/países. A análise de bancos de dados clínicos para fins administrativos em hospitais normalmente não requer qualquer revisão ou aprovação do CE. Entretanto, como exigência para publicação em muitos periódicos biomédicos internacionais, um CE deve revisar e aceitar a análise secundária de bancos de dados clínicos para estudos.

A maioria dos CEs exige que os investigadores enviem uma descrição de um projeto de análise secundária do banco de dados, incluindo elementos como: âmbito e objetivo do banco de dados; tipos de estudo onde se prevê usar as informações do banco de dados; benefícios previstos; danos previstos e como eles serão minimizados; fontes de informações de pacientes que serão acessadas; informações de abstração de dados; qualquer associação de dados; medidas que vão garantir a segurança dos identificadores pessoais; e detalhes se os dados forem enviados para algum lugar. Se cada participante precisa ser contactado ou não, e se precisa dar seu consentimento para o uso dos dados ou não, depende dos regulamentos e diretrizes locais, a natureza da questão da pesquisa e a sensibilidade dos dados.

### **Participantes Vulneráveis**

A questão-chave de vulnerabilidade é avaliar a capacidade mental dos potenciais participantes ao dar o consentimento. Há muitos tipos diferentes de vulnerabilidade (vide caixa de texto). Para os CEs, o relevante é a vulnerabilidade a coerção ou influência indevida. Este tipo de vulnerabilidade ocorre quando os participantes têm capacidade mental reduzida para dar o consentimento, como é o caso de adultos com demência ou crianças. Outros com capacidade diminuída para dar o consentimento são estudantes, prisioneiros, mulheres em certas culturas, e funcionários. Devemos observar que mulheres

#### **O que torna o participante vulnerável?**

A definição de participantes vulneráveis da Diretriz ICH GCP é: *“Indivíduos cuja disposição de serem voluntários em um estudo clínico pode ser indevidamente influenciada por expectativas, justificáveis ou não, de benefícios associados à participação, ou de uma resposta retaliatória de membros hierarquicamente superiores em caso de recusa de participação. Alguns exemplos são os membros de um grupo com estrutura hierárquica, como estudantes da área médica, farmacêutica e enfermagem, funcionários subordinados em hospitais e laboratórios, funcionários da indústria farmacêutica, membros do exército, e detentos. Outros indivíduos vulneráveis incluem participantes com doenças incuráveis, em clínicas de repouso, desempregados ou pobres, em situações de emergência, grupos étnicos minoritários, sem teto, nômades, refugiados, menores, e incapazes de dar seu consentimento.”*

grávidas não são em si mesmas vulneráveis, a menos que o estudo ocorra quando a mulher estiver em trabalho de parto ou no parto; a vulnerabilidade é com o feto.

O CE tem um papel importante na supervisão de estudos clínicos, garantindo que os direitos, segurança e bem-estar dos participantes sejam protegidos, especialmente para participantes vulneráveis que necessitam de tal proteção. A implementação local da função de proteção dos CEs ocorre por meio de seus procedimentos operacionais; e são normalmente próprias de cada instituição. À medida que os estudos clínicos são realizados cada vez mais frequentemente em regiões emergentes em pesquisa clínica, todas as partes interessadas devem estar cientes dos novos desafios – e soluções que possam melhorar a proteção das pessoas vulneráveis no mundo todo.

Estudos clínicos realizados em regiões emergentes enfrentam um problema comum singular, em comparação com estudos realizados em regiões já consagradas: uma escassez relativa de pesquisadores clínicos experientes para comporem um CE. Juntamente com altas taxas de analfabetismo e precários serviços públicos de saúde, isto cria um ambiente sensível singular para indivíduos vulneráveis. Por exemplo: não se deve permitir que pessoas analfabetas participem de estudos clínicos, ou o processo de consentimento livre e esclarecido deve ser alterado? O acesso limitado ou falta de acesso ao sistema público de saúde aumenta os incentivos para a participação em um estudo, pela falta de tratamentos alternativos. Isto também constitui um dilema ético para participantes que vivem com doenças crônicas, uma vez que os tratamentos em estudo são frequentemente interrompidos quando os estudos são concluídos. A definição e proteção de participantes vulneráveis são questões levantadas por regulamentos e diretrizes locais – e esta é, sem dúvida, uma importante e crescente preocupação em estudos realizados em regiões emergentes. As regiões emergentes em pesquisa clínica são aqui definidas como regiões/países fora da América do Norte e Europa Ocidental, excluindo alguns países já estabelecidos, como Israel, África do Sul, Nova Zelândia e Japão.

**Um conflito:** Atualmente, as autoridades regulatórias querem tanto proteger quanto incluir participantes vulneráveis em estudos clínicos, o que gera uma pressão sobre o CE. Por exemplo: crianças são vistas como população vulnerável para o estudo, uma vez que podem não compreender completamente o conceito de riscos, benefícios e responsabilidades da participação em estudos; portanto, elas podem também ser mais vulneráveis a vários tipos de pressões externas. Por outro lado, pouquíssimos novos medicamentos são testados em crianças, resultando em bulas de produtos medicinais baseadas em estudos feitos somente em populações adultas.

### **Privacidade e Confidencialidade**

Privacidade inclui estar livre da interferência dos outros – especialmente em relação a informações pessoais, pensamentos e opiniões, e comunicações pessoais com outras pessoas.

Confidencialidade inclui a responsabilidade de proteger tal informação pessoal contra acesso não autorizado, uso, revelação, modificação, perda ou roubo. Os investigadores devem manter a confidencialidade de informações pessoais dos participantes, e devem descrever os procedimentos tomados para cumprir as obrigações de confidencialidade para todos os estágios do ciclo de vida da pesquisa. Ao usar os dados já coletados de um indivíduo para um novo –secundário – projeto de pesquisa, deve-se obter a aprovação de um CE; o consentimento livre e esclarecido dos participantes individuais relevantes pode também ser necessário, conforme exigido pelo CE.

### **Monitorização da Segurança**

O CE deve assegurar que o estudo clínico incorpore um plano de avaliação de segurança dos participantes. O CE deve ter e seguir procedimentos e políticas escritas para revisão do

plano e determinar se o plano de monitorização dos dados e segurança oferece proteção adequada aos participantes. O CE pode inicialmente sugerir a inclusão de um número pequeno de participantes em um estudo, após o que a coleta de dados é feita por um monitor independente. Segue-se uma revisão dos dados por um bioestatístico, e só depois o estudo é retomado. Para estudos complexos ou com riscos altos, pode ser necessário o estabelecimento de um comitê de monitorização de segurança de dados (CMSD) externo. Um CMSD deve ser autônomo no estudo, e o CE deve receber cópias de todos os relatórios e recomendações do CMSD. Normalmente, o CMSD irá relatar seus achados ao patrocinador, e o CMSD tem a incumbência de fazer recomendações de suspender ou encerrar se houver fortes preocupações emergentes de segurança. Entretanto, a decisão final depende do patrocinador.

### ICH GCP e CMSD

Na Diretriz ICH GCP, o comitê de monitorização de segurança de dados (CMSD), formalmente chamado de comitê de monitorização de dados independente (CMDI), é descrito como:

*“Um comitê de monitorização de dados independente, que pode ser estabelecido pelo patrocinador para avaliar de tempos em tempos o progresso de um estudo clínico, a segurança dos dados, e os desfechos críticos de eficácia, e recomendar ao patrocinador continuar, modificar ou encerrar um estudo.”*

Embora se recomende que um CMSD seja considerado para todos os estudos clínicos, há poucos casos onde ele não é necessário. Os estudos clínicos diferem em natureza, e alguns podem envolver altos riscos previsíveis, enquanto outros estudos continuam por longos períodos. Portanto, pode ser desejável monitorar continuamente vários aspectos do estudo, tanto por questões de segurança quanto por outras razões (vide caixa de texto).

Um CMSD independente é formado por um grupo de especialistas externos a um estudo, que revisam os dados acumulados de um estudo clínico em andamento. Normalmente, a monitorização da segurança é a principal preocupação do CMSD, mas outros aspectos do estudo clínico, como desenho, também podem ser de sua responsabilidade. Este trabalho de monitorização é normalmente feito em dados acumulados, com tratamento mascarado, de um estudo em andamento. Ocasionalmente, o CMSD pode também precisar ter acesso às informações de tratamento sem mascaramento. Se isto for necessário, é importante que as informações sem mascaramento seja mantidas dentro do CMSD, para garantir a integridade científica do estudo.

**Partes Externas que Supervisionam Estudos Clínicos:** Na prática, há normalmente mais do que uma parte externa monitorando o progresso de um estudo clínico, embora a responsabilidade final pela sua realização seja do patrocinador e do investigador. Exemplos de partes externas que monitoram vários aspectos de um estudo clínico são o CE e o CMSD. Alguns estudos também têm um comitê dirigente, especialmente os grandes estudos multicêntricos. Estes comitês normalmente supervisionam áreas como o valor científico do protocolo, garantia de qualidade, e qualidade científica do relatório final do estudo.

**Estabelecimento de um CMSD:** Em estudos em doenças com risco de morte, é comum ter um CMSD na primeira instância do ponto de vista ético. Além das preocupações éticas e de segurança, existem outros fatores que levam ao estabelecimento de um CMSD, incluindo a necessidade de encerramento antecipado na análise interina pré-planejada, ou necessidade de modificação do desenho do estudo com base na análise interina de dados sem mascaramento para desenhos de estudo adaptativos, que tendem a ser mais complexos (vide página 34). Entretanto, as principais modificações precisam do recomendação de uma autoridade regulatória e revisão e aceitação do CE.

O estabelecimento de um CMSD deve ser finalizado durante a fase de planejamento do estudo, e o CMSD deve estar em pleno funcionamento antes do início do estudo. A composição do CMSD, as qualificações dos seus membros e a independência dos seus



membros devem ser abordadas. No comitê são necessários: um (ou mais) médico qualificado, um estatístico médico e um especialista em ética. Por razões práticas, o número de membros de um CMSD deve ser limitado.

Para evitar conflitos de interesse, os membros do DSCM não devem ser, por exemplo, empregados pelo patrocinador, e não devem estar envolvidos como autores de qualquer produção científica derivada do estudo. Normalmente, o CMSD não é totalmente independente do patrocinador, uma vez que o patrocinador é responsável pelo estabelecimento do comitê e pelo apoio financeiro à operação do DSCM. Os membros do DSCM agem como consultores independentes do patrocinador.

**Responsabilidade de um CMSD:** O patrocinador e investigadores devem dar prontamente ao CMSD as informações que ele necessita para os fins de monitorização, documentados por escrito antes do início do estudo. Um ponto fundamental do trabalho do CMSD é garantir a integridade do estudo em andamento, e o patrocinador deve ter políticas apropriadas vigentes para garantir a integridade.

O DCMC é responsável pela devida comunicação de suas recomendações. Se qualquer mudança na realização do estudo for recomendada pelo CMSD, informações suficientes devem ser fornecidas para permitir que o patrocinador decida se e como colocar em prática esta recomendação. A implementação de qualquer recomendação do CMSD é de única responsabilidade do patrocinador.

**Procedimentos de Trabalho do CMSD :** Por causa do envolvimento do CMSD na supervisão de estudos clínicos, informações sensíveis referentes ao estudo – informações do tratamento sem mascaramento, por exemplo – serão disponibilizadas. Assim, transparência é importante quando se trata dos procedimentos usados pelo CMSD. Os seguintes aspectos devem ser documentados e descritos: responsabilidades, membros e qualificações, declaração de possível conflito de interesse, frequência e formato das reuniões, procedimentos de comunicação, fluxo de dados, planos de análise estatística, procedimentos para interação com o patrocinador ou outras partes, cronogramas e formato para análises a serem realizadas pelo CMSD e para suas reuniões (abertas e/ou fechadas).

**Estudos Iniciados por Investigadores:** Pode-se também optar por estabelecer um DSMC para estudos iniciados por investigadores. Neste caso, o CMSD trabalha como descrito acima. As funções do patrocinador do estudo são aqui assumidas pelo investigador principal do estudo.

**Comunicação Entre CE e CMSD:** A interação entre o CE e o CMSD varia de acordo com estudos e centros individuais. A petição ao CE deve incluir informações essenciais sobre a existência de um DSCM para um dado estudo. O CE pode exigir que as informações que possam influenciar o perfil de segurança e outros elementos essenciais do estudo sejam fornecidas pelo CMSD ao CE através do investigador.

### Procedimentos de Recrutamento de Participantes

**Procedimentos de Recrutamento:** O recrutamento de participantes para um estudo pode acontecer através da lista de pacientes do centro do estudo, encaminhamento de participantes de outras clínicas, anúncio, ou abordagem direta ou triagem do público.

### **A Diretriz ICH GCP declara que o CE deve obter os seguintes documentos:**

- *Protocolo do estudo.*
- *Emenda(s).*
- *Termo de consentimento livre e esclarecido, por escrito.*
- *Procedimentos de recrutamento de participantes, por exemplo: anúncios.*
- *Brochura do investigador.*
- *Informações sobre os pagamentos e compensações disponíveis para os participantes.*
- *Curriculum vitae atual do investigador.*



Independentemente do método de recrutamento usado, esta informação deve ser claramente definida na petição apresentada ao CE, incluindo os anúncios e outras informações de anúncio (*vide caixa de texto*).

Permite-se que um investigador consulte os registros hospitalares de seus pacientes antes do envio da petição ao CE, para triar potenciais participantes em relação aos critérios de inclusão/exclusão específicos do protocolo. Entretanto, o participante deve ter sido informado antes e autorizar que seu histórico médico fosse revisado e usado para este fim. Outros médicos podem encaminhar seus pacientes para um centro de estudo, mas deve ficar claro que tais participantes haviam sido informados antes e autorizar que seu histórico médico fosse revisado e usado para este propósito. Entretanto, estas não são regras estritas, e há variações entre países. Em alguns países, é permitido que o médico que encaminhou o paciente receba uma remuneração pela indicação, que deve ser descrita na petição apresentada ao CE. A remuneração pela indicação deve ser razoável e refletir o trabalho envolvido em triar os potenciais participantes e qualquer redução de renda durante a realização do estudo. Alguns bioéticos consideram remuneração por indicação ou encaminhamento categoricamente antiéticas. O uso de sistemas informatizados de saúde para identificar potenciais participantes não é permitido em alguns países sem o consentimento de cada participante.

Anúncios para o recrutamento de participantes – por exemplo: jornais, rádio, pôsteres, etc. – estão sujeitos a revisão e aprovação do CE. Se os participantes forem identificados na população geral, é importante informar aos médicos que os estão tratando – depois de obter seu consentimento para o contato – sobre o estudo, o que serve também para garantir que o participante não tenha qualquer problema de saúde ou receba tratamento médico que violem os critérios de inclusão/exclusão.

**Inclusão/Exclusão de Categorias de Participantes no Estudo:** Deve haver uma distribuição justa dos benefícios e ônus em pesquisa. Indivíduos ou grupos especiais não devem ser excessivamente expostos a participação em pesquisa, nem serem excluídos de possíveis benefícios da participação. Por exemplo, a pesquisa não deve excluir indivíduos com base na cultura, ausência de certas habilidades linguísticas (dificuldade de comunicação na língua dos pesquisadores), religião, raça, deficiências, orientação sexual, etnia, sexo ou idade – a menos que haja uma razão cientificamente válida para a exclusão. Quando um estudo envolver indivíduos sem capacidade de fornecer consentimento livre e esclarecido, o CE deve garantir que a questão da pesquisa possa ser enfocada somente com a participação daqueles indivíduos.

**Anúncios para Participantes:** O CE deve revisar e aprovar todos os anúncios usados para recrutamento de participantes, para todos os estudos clínicos. Há informações inaceitáveis e aceitáveis bem definidas para uso em um anúncio. Frases que não podem ser usadas são alegações expressas ou subentendidas de segurança e eficácia; ênfase indevida sobre reembolso (embora a menção de reembolso seja permitida); qualquer alegação expressa ou subentendida de que a pesquisa é aprovada pelo governo; uso do termo *novo*, por exemplo, *novo medicamento em pesquisa*, *novo medicamento em investigação*; o nome do produto em estudo; ou promoção do medicamento em questão.

Anunciar para participantes de estudos clínicos é praticado e permitido em muitos países, com uso crescente da mídia. Há várias diretrizes sobre como um anúncio deve ser apresentado. Eis a orientação desenvolvida pelo Departamento de Assuntos Médicos da Associação da Indústria Farmacêutica Britânica (ABPI, na sigla em inglês) em 2002, que declara:

Um CE deve ser convidado para revisar todos os materiais usados para recrutar participantes para todas as fases de estudos clínicos, incluindo, entre outros:

- Anúncios na televisão e rádio.
- Cartas, pôsteres e boletins informativos.

- Anúncios em jornal.
- Sites na Internet.

As informações essenciais para um anúncio:

- Uma declaração indicando que o estudo envolve pesquisa.
- Um nome de contato e número de telefone para o qual o participante possa ligar.
- Alguns dos critérios de elegibilidade.
- A duração provável da participação individual para um estudo específico.
- Que o anúncio foi aprovado por um CE.
- Que o médico clínico geral do participantes será informado que ele/ela está participando de um estudo.
- Que qualquer resposta ao anúncio será registrada, mas não implica compromisso de participar.

Conteúdo adicional permitido:

- O objetivo da pesquisa pode ser descrito.
- A localização da pesquisa.
- A empresa ou instituição envolvida pode ser nomeada, se apropriado.

Declarações que não devem ser usadas:

- Alegações expressas ou subentendidas de segurança e eficácia.
- Ênfase indevida em reembolso, mas menção do reembolso é permitida.
- Qualquer alegação, expressa ou subentendida, de que a pesquisa é aprovada pela autoridade regulatória.
- O termo *novo*, exceto se qualificado, por exemplo: *novo medicamento em pesquisa, medicamento novo em investigação*.
- O nome do composto.
- Deve-se tomar cuidado para garantir que os anúncios não promovam de forma alguma o medicamento em questão.

### **Qualificação do Investigador e Funcionários da Pesquisa**

Nem a Diretriz ICH GCP nem a Declaração de Helsinque oferecem uma definição completa da qualificação de um investigador (*vide caixa de texto*).

Não fica claro, a partir destas duas definições, se o investigador precisa ser um médico com registro, especializado na área terapêutica específica. As duas definições de qualificação do investigador não fazem qualquer distinção entre estudos com intervenção em humanos, por exemplo: estudos clínicos e estudos observacionais.

### **ICH GCP - Qualificações do investigador:**

*“O investigador (ou investigadores) deve ser qualificados com formação, treinamento e experiência para assumir responsabilidade de conduzir o estudo de forma correta, deve ter todas as qualificações especificadas pelos requisitos regulatórios aplicáveis, e deve fornecer evidências de tais qualificações por meio de curriculum vitae atualizado e/ou outras documentações relevantes exigidas pelo patrocinador, o CRI/CEI, e/ou autoridades regulatórias.”*

### **Declaração de Helsinque, 2008 - qualificações do investigador:**

*“A pesquisa médica envolvendo a participação de seres humanos só deve ser conduzida por pessoas com o treinamento e qualificações científicas apropriadas. A pesquisa em pacientes ou voluntários saudáveis requer a supervisão de um médico (ou outro profissional de saúde) competente, devidamente qualificado. A responsabilidade pela proteção dos participantes da pesquisa deve sempre ser do médico ou outro profissional de saúde, e nunca dos próprios participantes, embora eles tenham dado seu consentimento.”*

Entretanto, a definição difundida de investigadores qualificados refere-se, na verdade, a um dentre dois tipos: investigadores para estudos clínicos de produtos medicinais regulados por uma autoridade regulatória governamental estrangeira ou local, ou para outros estudos em humanos.

O CE deve julgar a qualificação do investigador por meio de sua formação, treinamento e experiência para assumir a responsabilidade pela condução correta do estudo, e o CE deve determinar se o investigador é qualificado ou não. Para estudos clínicos de produtos medicinais regulados por uma autoridade regulatória estrangeira ou local, um médico qualificado que tenha o direito legal de oferecer tratamento de saúde sob as leis do país/província onde o centro do estudo clínico está localizado normalmente age como investigador. Para outros estudos clínicos, o investigador nem sempre precisa ser um médico qualificado. Todavia, na petição apresentada ao CE, deve haver um médico qualificado nomeado como co-investigador, que esteja disposto a aceitar as responsabilidades clínicas, incluindo a supervisão dos membros da equipe clínica durante todo o estudo.

### **Conflito de Interesses Financeiros**

Um conflito de interesses pode ser definido como qualquer situação na qual um indivíduo ou corporação está em uma posição onde os interesses pessoais ou corporativos podem interferir em uma obrigação profissional. A existência de um conflito de interesses não é uma evidência de transgressão, e para muitos profissionais é praticamente impossível evitar conflitos de interesses. Alguém acusado de envolvimento em conflito de interesses pode negar que havia um conflito, pois ele/ela não agiu indevidamente. No entanto, um conflito de interesses pode existir mesmo quando não houver ações impróprias como resultado dele.

A influência da indústria farmacêutica na pesquisa médica tem sido a principal causa de preocupação. Em 2009, um estudo descobriu que “*várias instituições acadêmicas*” não têm diretrizes claras sobre a relação entre seus CEs e a indústria. Revelar qualquer conflito de interesse financeiro ao CE significa garantir uma expectativa razoável de que o desenho, condução ou relato da pesquisa financiada não será enviesado por nenhum conflito de interesses financeiros de um investigador. Exemplos de conflitos de interesses incluem, entre outros:

- Salário ou outros pagamentos por serviços, por exemplo: honorários de consultoria.
- Interesses de participação, por exemplo: ações, opções de ações ou outros interesses de propriedade/societários.
- Direitos de propriedade intelectual, por exemplo: patentes, direitos autorais e *royalties*.

Conflitos de interesse financeiros que possam comprometer a veracidade da pesquisa e a proteção aos participantes nunca são bem-vindos, mas eles são vez por outra expostos em matérias na mídia. Os investigadores, instituições e membros dos CEs devem identificar e lidar com possíveis conflitos de interesse e como eles podem ser gerenciados para garantir a prestação de contas de todas as partes envolvidas. As instituições devem ter políticas procedimentos para conflitos de interesses financeiros definidos para identificar, evitar, revelar e gerenciar conflitos de interesses. Os membros dos CEs também devem revelar conflitos de interesses conhecidos e, se necessário, absterem-se de participar das discussões e decisões do CE. Os investigadores também devem revelar ao CE os reais e possíveis conflitos de interesses financeiros individuais que possam ter um impacto em sua pesquisa. É permitido que o investigador de um estudo clínico receba uma compensação financeira razoável pela condução do estudo em si.

**Em Geral – Como Atenuar Conflitos de Interesses:** Evitá-los completamente, ou abster-se de decisões onde tal conflito de interesses exista; identificar conflitos de interesses

revelando informações financeiras; minimizar problemas com conflitos de interesses através dos códigos de ética de revisão por pares.

### **Seguro e Indenização para Estudos Clínicos**

O objetivo de um esquema de indenização é dar proteção legal aos participantes caso ocorram circunstâncias adversas imprevistas durante o estudo clínico. A indenização é uma forma de contrato para compensar um indivíduo por perda ou dano. Para cobrir os custos decorrentes do pagamento da indenização, o indenizador pode fazer um seguro para o estudo clínico. É importante que os participantes do estudo clínico sejam segurados para receber tratamento para eventos adversos relacionados à participação em um estudo clínico (*vide caixa de texto*). Frequentemente, as políticas dos planos de saúde definem os estudos clínicos como *experimentais ou investigativos*. Nesta situação, o seguro saúde normal pode não cobrir os custos do que é, na verdade, tratamento de rotina, por exemplo: custo de consultas médicas, internações e testes ou tratamentos que seriam cobertos se o participante não estivesse participando de um estudo clínico.

O seguro para estudos clínicos deve cobrir as seguintes riscos:

- Negligência profissional durante a condução do estudo clínico.
- Riscos relacionados ao produto, caso um produto em teste cause danos.
- Responsabilidade sem culpabilidade – destinada a oferecer compensação para os participantes da pesquisa, independentemente da responsabilidade, caso eles sofram um dano significativo (incluindo doença ou enfermidade) que, no equilíbrio das probabilidades, é atribuível ao seu envolvimento em estudo clínico.

Matéria na Imprensa, 2009: *“Um advogado, que ajudou a ganhar um acordo multimilionário de uma universidade depois da morte de um participante de um estudo, desde então ficou conhecido como um especialista em como os estudos clínicos dão errado; o acordo não pode ser revelado, mas acredita-se que deve ser de cerca de 10 milhões de dólares. Seus casos pendentes nos EUA, afirma o advogado, serão desafios muito maiores. Entre eles está um processo contra uma universidade, em nome de uma mulher que sofreu toxicidade hepática temporária em um estudo; um processo contra um centro de pesquisa em câncer por supostamente causar danos a participantes de um estudo visando tornar transplantes de medula mais seguros; contra uma universidade em nome de uma paciente e seu marido, que alegam terem sido prejudicados por um medicamento experimental para ajudar na regeneração de nervos; contra quatro cientistas universitários, alegando que participantes foram prejudicados em um estudo com uma vacina para melanoma; e contra uma universidade, em nome de um paciente esquizofrênico que cometeu suicídio depois que os pesquisadores deliberadamente interromperam a sua medicação.”*

Um estudo clínico patrocinado pela indústria deve geralmente ser segurado, e o CE pode exigir uma cópia da apólice válida do seguro, exceto se o patrocinador for uma empresa grande, capaz de garantir a cobertura. Alguns CEs não irão revisar uma petição sem ter uma cópia do seguro ou indenização do estudo clínico. A cobertura do seguro geralmente só será concedida quando o CE tiver devidamente revisado e aceito a petição.

Para estudos clínicos não patrocinados pela indústria, a instituição ou qualquer outro patrocinador sem fins lucrativos é responsável pela cobertura do seguro ou indenização. O seguro ou garantia de indenização do estudo clínico pelo patrocinador protege a instituição da responsabilização legal pelo pagamento dos danos causados ou compensação como um resultado de quaisquer alegações feitas por participantes por danos corporais causados por qualquer ato, erro ou omissão relacionadas aos estudos clínicos aprovados pelo CE. Danos causados pela má conduta das instituições podem não ser cobertos pelo seguro ou garantia

do patrocinador. No entanto, existem exceções, quando patrocinadores que não são da indústria farmacêutica não estão dispostos a assumir a responsabilidade pela indenização, o que deve ser abordado no consentimento livre e esclarecido.

Em algumas regiões, como a União Europeia e Austrália, existe um requisito básico que nenhum estudo clínico pode ser realizado sem seguro e indenização para cobrir a responsabilidade do investigador e do patrocinador. Mas este não é o caso em todo lugar. Em alguns países, o CE pode impor uma responsabilidade/obrigação tão grande que muitas seguradoras não estão dispostas a assumir, e em outros um patrocinador é responsabilizável pelo dano, mesmo sem culpa.

O princípio básico é que o seguro/indenização do estudo clínico deve existir independentemente de o patrocinador ser ou não da indústria, mas há grandes variações locais e geográficas nas políticas, leis e exigências de seguro/responsabilidade.

**Elementos da Apólice de Seguro:** Uma cópia original ou autenticada, juntamente com uma tradução juramentada, se necessário, pode ser solicitada para envio ao CE. O seguro pode ser para um estudo específico ou cobrir mais de um estudo. Normalmente, os seguintes itens devem ser explicitamente identificados em uma apólice de seguro clínico enviada a um CE:

- Nome, nome comercial e endereço da empresa seguradora.
- Riscos cobertos para as despesas do tratamento, doenças, incapacitação e morte.
- Data de início e final da cobertura.
- Limite de responsabilidade – por pessoa e total.
- Valor do prêmio, vencimento e local de pagamento.
- Data de emissão da apólice.
- Assinatura original.
- Condições especiais.
- Qualquer cobertura adicional.
- Países nos quais a apólice oferece cobertura.
- Dedutíveis ou existência de coseguro.

**Declaração de Helsinque e ICH GCP:** Nem a Declaração de Helsinque nem a Diretriz ICH GCP abordam questões de seguro e responsabilidade em estudos clínicos.

### **Documentos Essenciais do Estudo Clínico**

Documentos essenciais são aqueles que possibilitam a avaliação da condução de um estudo e qualidade dos dados. Eles servem para demonstrar a conformidade do investigador, patrocinador e monitor com requisitos de GCP e da autoridade regulatória aplicável. Apresentar documentos essenciais nos centros do estudo e centros do patrocinador também possibilita o sucesso da gestão de um estudo. Eles também são aqueles normalmente auditados pelo patrocinador e inspecionados pela(s) autoridade(s) regulatória(s). O CE deve ter acesso e revisar alguns dos documentos essenciais, conforme listado abaixo:

- Brochura do investigador: documentar que as informações científicas atuais e relevantes sobre o produto em estudo foram fornecidas para o investigador.
- Protocolo e emendas assinadas: documentar o acordo do protocolo/emenda(s) ao investigador e patrocinador.
- Questionário(s) para participantes.
- Documentação do consentimento livre e esclarecido.
- Outras informações por escrito que serão dadas aos participantes.
- Anúncios para recrutamento de participantes.
- Curriculum vitae e outros documentos mostrando as qualificações do(s) investigador(s) e co-investigador(es).



- Relatórios de EAS e relatórios relacionados.
- Relatórios de progresso ou interinos.
- Relatório final.

Além destes documentos essenciais, conforme recomendados na Diretriz ICH GCP, o CE pode solicitar outros documentos, conforme exemplificado abaixo:

- Declaração do seguro do estudo clínico.
- Formulário de Caso Clínico (CRFs) e outros formulários de dados usados para coletar dados.
- Declaração de indenização assinada pelo patrocinador.
- Declaração de conflito de interesses assinada pelo investigador.
- Declaração, assinada pelo chefe do departamento do investigador, de que o investigador é qualificado para o estudo, e que recursos estão disponíveis no departamento.
- Declaração da instituição sobre o(s) contrato(s) com o patrocinador.
- Declaração da instituição sobre o seguro do estudo clínico.
- Remuneração por indicação: pagamento a médicos ou outros profissionais da saúde por encaminharem pacientes aos investigadores.
- Pagamento de bônus: pagamento ao investigador ou instituição por ultrapassar as metas de inclusão.
- Pagamento de bônus aos coordenadores ou responsáveis pela inclusão: pagamento aos coordenadores do estudo por ultrapassar as metas de inclusão.

### **Registro do Estudo Clínico**

Alguns países e instituições têm regras obrigatórias, que obrigam o registro de projetos de pesquisa clínica/estudos clínicos em um registro de estudos, disponível publicamente. Por exemplo: o acesso gratuito via web (internet) a informações sobre estudos clínicos que estão sendo conduzidos é considerado importante para o público. O registro também dá uma visão geral de pesquisas passadas, e se resultado negativo ou positivo. O CE pode solicitar ao monitor a conformidade com o registro do estudo clínico, de acordo com os regulamentos e políticas locais.

A década passada testemunhou uma tendência clara da necessidade de registro dos estudos clínicos. Duas organizações diferentes colocaram em prática o desenvolvimento dos registros: autoridades regulatórias e periódicos científicos.

**Autoridades Regulatórias e Registro de Estudos:** Desde o final dos anos 90, as autoridades regulatórias vêm dando mais ênfase à necessidade de publicar informações essenciais sobre os estudos clínicos em andamento em registros de estudos que podem ser pesquisados publicamente. Isto foi uma preocupação explícita para pacientes com doenças com risco de morte, como HIV/AIDS e câncer, uma vez que poderia aumentar a possibilidade de os pacientes identificarem estudos para participação. Desde 2007, a FDA dos EUA obriga por lei o registro para qualquer estudo fases II/III – mas não estudos fase I – onde os dados coletados visem petição de aprovação de um novo medicamento. Cada estudo deve ser registrado antes do seu início, e há um sistema de penalidades em caso de não cumprimento das exigências.

Jurisdições fora dos EUA também adotaram os procedimentos e exigências de registro de estudos, e o panorama de registro de estudos está mudando rapidamente. Um CE deve ter familiaridade com as exigências locais de registro de estudos clínicos, e incluir tais exigências em seus procedimentos operacionais.

**Periódicos Científicos e Registro de Estudos:** Desde 2004, o Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (ICMJE, na sigla em inglês) definiu uma política obrigando o registro de estudos intervencionais – fases II-IV – em um registro de estudos públicos



reconhecido antes de considerar a publicação em seus periódicos. A política tornou-se obrigatória em julho de 2005, e o registro deve ocorrer antes da inclusão de pacientes. Esta política foi ampliada para incluir estudos fase I. A política aceita apenas poucos registros de estudos específicos, reconhecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A principal razão da introdução desta política está relacionada ao fenômeno chamando *viés de publicação*: os estudos que obtiveram sucesso têm maior probabilidade de serem publicados em um periódico científico do que estudos que não obtiveram sucesso. O impacto do viés de publicação é que a literatura científica tem desproporcionalmente mais “histórias de sucesso”, criando uma versão distorcida. Assim, os registros de estudo permitem a identificação de todos os estudos, incluindo os que nunca foram publicados.

A consequência desta política de registro do estudo antes da publicação é que um manuscrito pode ser rejeitado se não tiver sido registrado corretamente antes do início do estudo. É uma das principais responsabilidades do investigador aderir à política de publicação. Devemos ressaltar todavia que apenas poucos periódicos adotaram esta política. A maioria dos periódicos médicos não menciona a política em suas instruções para os autores. Apenas poucos periódicos requerem o uso dos poucos registros de estudos reconhecidos pela OMS. Cada CE deve seguir os regulamentos e diretrizes institucionais locais sobre registro de estudos, uma vez que eles ditam o papel de um CE ao monitorizar a adesão ao registro de estudos.

**A ICH GCP/Declaração de Helsinque e Registro de Estudos:** A diretriz ICH CGP não aborda este tópico, mas uma frase curta foi adicionada à versão 2008 da Declaração de Helsinque: *“Todo estudo clínico deve ser registrado em um banco de dados acessível publicamente antes do recrutamento do primeiro paciente.”*

**Registro de Estudos e Prática atual:** Praticamente todos os patrocinadores de estudos com fins lucrativos registram seus estudos fase II/III nos registros nacionais dos EUA (<http://www.clinicaltrials.gov>), independentemente do país onde seus escritórios centrais estejam localizados, como Israel, Japão, Europa ou América do Norte, por exemplo. Alguns patrocinadores registram estudos fase IV, enquanto outros não. O registro de estudos dos EUA tornou-se a opção de registro preferencial para a indústria farmacêutica e de biotecnologia por causa das exigências legais para registro da FDA dos EUA, e pelo fato que o mercado de ciências da vida norte-americano é o maior do mundo.

Estudos clínicos iniciados pelo investigador – tendo como principal patrocinador uma organização sem fins lucrativos – excedem o número de estudos patrocinados pela indústria. Muitos, mas não todos os estudos iniciados pelo investigador, estão sujeitos a revisão pela FDA dos EUA, e estes estudos precisam ser registrados no registro de estudos nacional dos EUA; um estudo iniciado pelo investigador que esteja sujeito a revisão pela FDA dos EUA é chamado de estudo “patrocinador-investigador”. Muitos países/regiões estabeleceram seus próprios registros, que podem ser preferidos por alguns investigadores. Por exemplo, há registros de estudo locais na China, Austrália e Nova Zelândia, Alemanha, Hong Kong, Holanda/Países Baixos, Irã, Japão, Pan-África e Sri Lanka.

Alguns destes registros tornaram-se parte de um Registro Primário da OMS, agregados regularmente em um banco de dados único – a chamada Plataforma Internacional de Registro de Estudos Clínicos (<http://www.who.int/ictrp/eu/>). No entanto, existem registros que não foram incluídos no Registro Primário da OMS, e que, portanto não foram incluídos na Plataforma de Registro de Estudos da OMS.

### **Divulgação dos Resultados de Estudos**

O patrocinador, investigador e instituição têm a responsabilidade ética de fazerem esforços razoáveis para divulgar os resultados da pesquisa clínica de uma forma oportuna. No entanto, deve-se reconhecer que resultados negativos de pesquisas são menos enviados e aceitos para publicação em periódicos médicos internacionais. Os investigadores devem, de

alguma forma, enviar um relatório final do estudo para revisão e aprovação pelo CE, fornecendo informações sobre os principais resultados do estudo. Está sendo cada vez mais exigido que os relatórios finais sejam divulgados junto com o registro do estudo, em um registro de estudos público. Em alguns países, isto é exigido por lei. A divulgação correta dos resultados do estudo é em primeiro lugar uma responsabilidade institucional.

### **Operação de um CE**

Um CE deve desenvolver um conjunto de procedimentos operacionais padrões (SOPs, na sigla em inglês) por escrito para um amplo conjunto de questões, como sua composição, funções dos membros, preparações para reuniões, frequência das reuniões, procedimentos e formulários de petição, monitorização de segurança, subcomitês, treinamento de membros do CE, e arquivamento (*vide caixa de texto*). Os SOPs dos CEs devem incluir os elementos fundamentais explicitados na Diretriz ICH GCP e em qualquer Guia para CE local ou nacional. Algumas outras informações gerais são fornecidas nas páginas seguintes.

Cada CE deve desenvolver seu próprio conjunto de SOPs aplicáveis para a situação local, porque não há SOPs para CE típicos ou genéricos.

## **ICH GCP**

### **Responsabilidades do CE - Exemplos**

- *Um CE deve proteger os direitos, segurança e bem-estar de todos os participantes do estudo. Deve-se prestar atenção especial a estudos que podem incluir pacientes vulneráveis.*
- *O CE deve avaliar as qualificações do investigador para o estudo proposto, conforme documentado por um curriculum vitae atualizado e/ou por quaisquer outras documentações relevantes que o CE solicite.*
- *O CE deve realizar revisão constante de cada estudo em andamento em intervalos apropriados ao grau de risco para os participantes humanos, mas pelo menos uma vez por ano.*
- *Onde o protocolo indicar que o consentimento prévio do participante do estudo ou seu representante legalmente aceitável não for possível, o CE deve determinar que o protocolo proposto e/ou outro(s) documento(s) abordem adequadamente preocupações éticas relevantes e cumpram as solicitações regulatórias aplicáveis para tais estudos (por exemplo, em situações de emergência).*
- *O CE deve revisar tanto os valores quanto o método de pagamento a pacientes, para garantir que não haja problemas de coerção ou influência indevida sobre os pacientes do estudo. Os pagamentos a um paciente devem ser rateados durante o estudo, e não pagos apenas no momento em que o paciente terminar o estudo.*
- *O CE deve garantir que as informações relacionadas a pagamento a pacientes, incluindo os métodos, valores e datas, sejam declaradas no termo de consentimento livre e esclarecido e qualquer outra informação por escrito que seja fornecida aos pacientes. A forma como o pagamento que será rateado deve ser especificada.*

**Continuação do ICH para CEs**  
**Composição, Funções & Operações**  
**Procedimentos**  
**Registros**

### 3.4 Questões Relacionadas aos Procedimentos do CE

#### Leis e Diretrizes Institucionais Locais

Diretrizes internacionais de proteção em pesquisa em seres humanos, como a Declaração de Helsinque e a Diretriz ICH GCP, apresentam os conceitos e princípios básicos da ética em pesquisa clínica em seres humanos. No entanto, a interpretação e implementação destas e outras diretrizes são altamente dependentes das leis e orientações locais, que o CE e seus membros devem portanto conhecer bem.

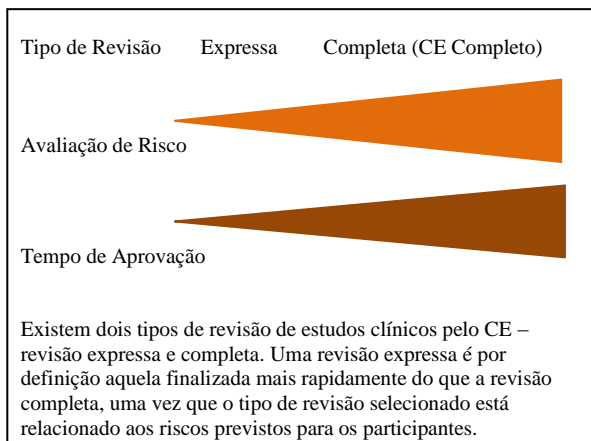
#### Revisão Proporcional pelo CE: Expressa/Completa

Todos os projetos de pesquisa em seres humanos devem ser suficiente revisado, mas a revisão de ética deve ser proporcional ao nível e natureza dos riscos. Uma proposição da revisão de ética equilibrada começa com a avaliação dos riscos e possíveis benefícios associados à pesquisa (*vide ilustração*).

O conceito de “*risco mínimo*” é o fundamento de uma revisão equilibrada, e deve ser usado ao decidir entre uma “revisão completa”, realizada pelo CE reunido, ou uma “*revisão expressa*”, que usa procedimentos expressos. Uma situação de “*risco mínimo*” é aquela em que a probabilidade e magnitude do dano ou desconforto previsto para a pesquisa não são maiores do que aquelas encontradas no dia-a-dia da vida ou durante a realização de exames ou testes físicos ou psicológicos de rotina.

A decisão de realizar uma revisão expressa pode ser tomada pelo presidente do CE. É necessário que o presidente adote um método para manter todos os membros informados sobre os estudos que foram aprovados por revisão expressa.

Praticamente todos os estudos clínicos estão, pelo menos inicialmente, sujeitos a uma revisão completa pelo CE, e geralmente a revisão continuada dos estudos deve ser realizada pelo CE completo. Opiniões diferem entre os CEs em relação a se, por exemplo, revisões continuadas agendadas, relatórios de segurança ou emendas ao protocolo estão sujeitos ou não a revis expressas, e isto é



#### **A FDA dos EUA e o Tipo de Revisão do CE**

Em 1998, a FDA dos EUA explicitou quando uma revisão completa ou expressa pelo CE deve ser adotada. Foram incluídas partes do texto relacionadas a estudos clínicos de medicamentos e dispositivos. A lista a seguir refere-se às categorias de pesquisa pertencentes às revisões inicial e continuada pelo CE.

*“Categorias de pesquisa aceitas para revisão expressa*

*Estudos clínicos de medicamentos e dispositivos médicos apenas quando as condições (a) ou (b) forem atendidas.*

- (a) *Pesquisa sobre medicamentos para os quais não há uma petição para novo medicamento em estudo. Observação: Pesquisa com medicamentos comercializados que significativamente aumentem os riscos ou diminuam a aceitabilidade dos riscos associados ao uso do produto não atendem os requisitos para revisão expressa.*
- (b) *Pesquisa sobre dispositivos médicos para os quais (i) uma petição de isenção para dispositivo investigativo não é exigida; ou (ii) o dispositivo médico foi aprovado para comercialização e está sendo usado de acordo com sua bula aprovada”*

definido por leis e diretrizes institucionais locais (*vide caixa de texto*).

**Declaração de Helsinque e Tipo de Revisão pelo CE:** A Declaração de Helsinque não especifica quando uma revisão completa ou expressa pelo CE pode/deve ser adotada. No entanto, especifica que cada protocolo deve ser revisado por um CE, que o CE deve ser informado sobre o progresso do estudo, e que o CE deve revisar eventos adversos graves e emendas ao protocolo.

**ICH GCP e Tipo de Revisão pelo CE:** A Diretriz ICH GCP dá mais detalhes sobre a operação, constituição e responsabilidades de um CE, mas não aborda explícita ou especificamente a revisão expressa ou completa pelo CE.

### **Aceitabilidade do Estudo**

O CE deve considerar que todos os estudos clínicos estão sujeitos a revisão científica, evitando assim que os participantes sejam expostos a riscos desnecessários. Uma revisão científica julga a importância da questão de pesquisa e a validade da metodologia; isto só pode ser avaliado por pessoas familiares com as disciplinas e métodos da pesquisa proposta. Tradicionalmente, os estudos clínicos passam por revisão científica como parte do processo de revisão do CE, usando a expertise apropriada disponível entre os membros do CE. Estudos clínicos supervisionados por autoridades regulatórias já terão sido submetidos a revisão científica antes da revisão pelo CE. Desta forma, é uma boa prática coletar informações da petição enviada ao CE sobre os tipos de revisão científica a que um estudo em particular foi submetido antes da revisão pelo CE, por exemplo: pelas autoridades ou agências regulatórias.

Qualquer protocolo que suscitar várias pequenas preocupações ou algumas preocupações grandes deve ser rejeitado ou ficar sujeito a revisão, e deve consequentemente ser reavaliado. Os resultados de um estudo que não seja baseado no conhecimento científico atual, que não tenham informações pré-

### **Relatório de Progresso para o CE Modelo/Exemplo**

A informação a seguir é normalmente solicitada e deve ser incluída no relatório de progresso.

#### **Informações do Investigador e Funcionários da Pesquisa:**

**Informações do estudo:** Título do estudo, número de referência do CE; data da opinião ética favorável; patrocinador.

**Datas de início e encerramento:** Qual é data prevista para o início? O estudo já terminou? Qual é data prevista para o encerramento? Se você não espera que o estudo seja concluído, informe a(s) razão(ões).

#### **Informações do Centro:**

##### **Recrutamento de participantes:**

Número de participantes recrutados conforme proposto na petição original; número efetivo de participantes recrutados; número de participantes que concluíram o estudo; número de saídas do estudo até agora, devido a (a) retirada do consentimento, (b) perda de acompanhamento (c) morte; total de saídas do estudo; número de tratamentos que falharam até agora, devido a (a) eventos adversos, (b) ausência de eficácia; total de tratamentos que falharam; foi muito difícil recrutar os participantes? Se sim, dê detalhes; você planeja aumentar o recrutamento planejado de participantes?

**Relatos de Segurança:** Ocorreu alguma reação adversa inesperada nesse estudo?

**Emendas:** Foram feitas emendas substanciais ao estudo durante o ano? Se sim, informe a data e número da emenda para cada emenda substancial feita.

**Violações graves do protocolo ou Boas Práticas Clínicas:** Ocorreu alguma violação grave do protocolo ou GCP em relação a este estudo este ano?

**Outras questões:** Alguma outra ocorrência no estudo que você gostaria de relatar ao Comitê? Alguma outra questão ética para qual recomendação é necessária?

**Declaração:** Assinatura do investigador principal; nome em letra de forma, data de envio.



clínicas importantes e/ou usem um desenho pior que o ideal não serão na maioria das vezes conclusivos, e portanto não serão úteis. Tais estudos podem também expor os participantes a riscos sem nenhuma razão científica, e podem também consumir recursos financeiros e humanos que poderiam ser direcionados a outros projetos de pesquisa mais importantes.

### **Revisão Continuada**

Depois da revisão inicial de um protocolo de estudo clínico, o CE deve também revisar a pesquisa em andamento durante todo o estudo. O objetivo principal da revisão de ética continuada é garantir a contínua aceitabilidade ética da pesquisa. Assim como na revisão inicial, a revisão ética continuada deve ser baseada em uma abordagem proporcional. O CE tem a autoridade para determinar o nível e frequência da revisão ética continuada, e frequência e tipo de informação. Geralmente, a revisão continuada é feita uma vez por ano, e não é permitido que o projeto prossiga sem a renovação da aprovação pelo CE.

Os regulamentos nacionais e/ou requisitos institucionais solicitam relatórios de progresso dos estudos clínicos – também chamados de relatórios anuais de progresso, reaprovação ou renovação dos estudos – aprovados pelo CE. A renovação deve descrever o número de pacientes incluídos atualmente, progresso da inclusão, eventos adversos, abandonos/retiradas, andamento do estudo, e quaisquer emendas/alterações (*vide caixa de texto*).

A revisão da adequação do desenho de estudo clínico inclui muitos aspectos, e eles devem ser avaliados em conjunto ao invés de isoladamente, conforme detalhado em uma seção especial deste capítulo.

### **Emendas ao Estudo**

A partir da aprovação de um protocolo de estudo clínico pelo CE, é responsabilidade do investigador principal informar o CE sobre quaisquer alterações propostas feitas no projeto, denominadas emendas. Existem dois tipos de emendas: principal e pequena.

**Emendas principais:** Emendas principais são definidas como quaisquer alterações que afetem a segurança ou integridade física ou mental dos participantes na condução ou gerenciamento do estudo. Exemplos de emendas principais são: alterações no objetivo ou desenho de um estudo, alterações substanciais nos procedimentos usados, alterações na população do estudo, como números estimados, faixa etária, critérios de inclusão/exclusão, troca do investigador principal, e alterações na documentação do estudo, como planilhas de informações dos participante ou termos de consentimento livre e esclarecido. Uma emenda principal precisa ser aprovada pelo CE antes de sua implementação.

**Emendas Pequenas:** Emendas pequenas são definidas como quaisquer alterações que não envolvam mais do que um risco mínimo para os participantes ou condução do estudo. Exemplos de emendas pequenas são: correções ortográficas/de digitação, pequenos esclarecimentos ao protocolo, etc. Pode haver exigências locais sobre notificação de emendas pequenas ao CE.

Um CE deve revisar todas as emendas feitas a um protocolo aprovado anteriormente – as alterações não podem entrar em vigor até o CE dar a sua aprovação. Uma emenda substancial é definida como uma emenda aos termos da petição, ao protocolo, ou a qualquer outra documentação de apoio que possa afetar o estudo de forma significativa, por exemplo: a segurança ou integridade física ou mental dos participantes do estudo; o valor científico do estudo; a condução ou gerenciamento do estudo; ou a qualidade ou segurança de qualquer produto em estudo usado. Em caso de dúvida, o investigador e patrocinador devem buscar recomendação do CE. O conceito de “*risco mínimo*” também fundamenta uma revisão proporcional da emenda a um protocolo, ou seja: se uma revisão expressa ou completa deve ser adotada.

**Revisão Completa ou Emendas Pequenas:** Alguns patrocinadores – indústria ou órgãos patrocinadores– exigem uma revisão completa das emendas pelo CE. Os pesquisadores devem se familiarizar com as exigências do patrocinador, para garantirem que a revisão apropriada seja realizada. Emendas principais ao desenho do estudo, critérios de inclusão/exclusão ou intervenções do estudo que envolvam riscos adicionais para os participantes do estudo geralmente requerem uma revisão completa pelo CE. O presidente do CE tomará a decisão final se é necessária uma revisão completa ou não pelo CE.

**Relato de Eventos Adversos**

**Um evento adverso (EA)** é qualquer sinal, achado laboratorial anormal, sintoma ou doença desfavorável e não intencional, associado ao uso de um tratamento ou procedimento médico, independentemente de considerado relacionado ao tratamento ou procedimento médico.

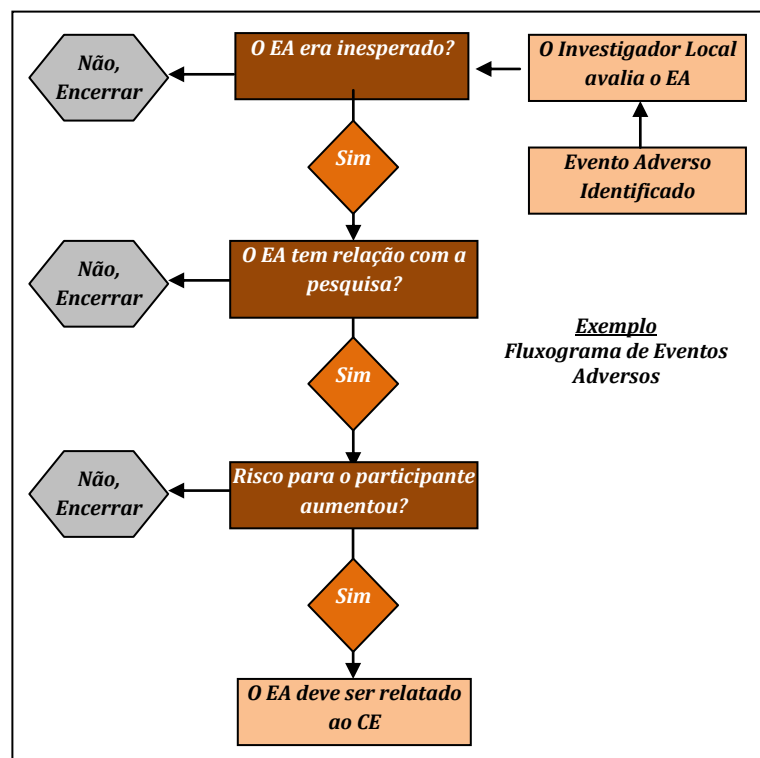
**Um evento adverso sério (EAS)** é definido como qualquer experiência adversa com o produto em estudo, em qualquer dose, que resulte em algum dos seguintes desfechos: morte, experiência adversa com o produto em estudo que ameace a vida, hospitalização (internação) ou prolongamento da hospitalização atual, deficiência/incapacitação significativa, ou um defeito de nascimento/anomalia congênita. Eventos médicos importantes, que podem não resultar em morte, mas ameaçam a vida ou exigem hospitalização, podem ser considerados experiências adversas graves com o produto em estudo quando, com base em julgamento médico, possa colocar o participante em risco e possa exigir intervenção cirúrgica ou médica para evitar um dos resultados listados nesta definição.

**Gradação e Atribuição dos Eventos:** Investigadores locais têm a responsabilidade primária pela identificação, documentação, gradação e atribuição de relação de EAs. A gradação inclui seis categorias: sem EA, EA leve, EA moderado, EA grave e indesejável, EA que ameaça a vida ou debilitante, e EA fatal. A atribuição da relação de um EA com o produto em estudo é definida como sem relação, improvável, possível, provável e definitiva.

**Relato de EA ao CE:** Apenas um subgrupo de eventos adversos precisa ser relatado ao CE, ou seja: EAs que podem representar problemas inesperados, envolvendo riscos para os participantes ou outras pessoas (*vide*

*ilustração*). A definição de EAs e EASs que precisam ser relatados ao CE varia. Por exemplo, alguns CEs solicitam que seja fornecido um relatório com todos os EASs, enquanto outros solicitam relatórios com todos os EAs e EASs inesperados – não definidos previamente – e relacionados à pesquisa.

Todos os estudos multicêntricos devem enviar relatórios resumidos de eventos adversos para cada CE envolvido no estudo no momento de revisão continuada. Um CE tem autoridade para suspender ou encerrar a aprovação da pesquisa em centros que estão associados a danos graves





inesperados aos participantes. Quando um CE toma tal atitude, ele deve apresentar uma declaração sobre seus motivos e informar imediatamente o investigador, funcionários da instituição apropriados e autoridade(s) regulatória(s), se aplicável.

Os relatos EAs e EASs representam um desafio particular para os CEs, porque neles frequentemente faltam informações e explicações sobre seu significado para a segurança dos participantes. Portanto, a maioria dos relatos não pode ser avaliada de forma precisa, e a decisão do CE baseada nos relatos pode não ser a mais favorável ou correta. Para evitar esta situação lamentável, é necessário desenvolver uma forma correta e mais eficiente de relatar eventos adversos ao CE. Uma opção poderia ser exigir que o patrocinador de um estudo específico envie a todos os CEs que supervisionam o estudo um relatório atualizar o perfil de segurança – por exemplo, a cada três meses. Esta é na verdade uma tendência atual, que pode tornar-se prática geral no futuro – ou seja: um resumo dos eventos adversos relatados, ao invés de um relato para cada evento adverso individual.

### **Problemas Inesperados**

Uma questão sobre a proteção de participantes que normalmente é ignorada é: como os investigadores identificam e gerenciam, durante a condução de um estudo, problemas inesperados relacionados à pesquisa e que envolvem riscos para os participantes. Os investigadores e os CEs são muito bons na identificação de problemas esperados e conhecidos, como eventos adversos e eventos adversos graves. O conhecimento de eventos adversos ou outros problemas inesperados pode mudar a relação risco-benefício de um estudo. Portanto, os CEs devem especificar os tipos de problemas que os investigadores devem relatar ao CE. Por exemplo, ao invés de relatar eventos adversos conhecidos e esperados, deve-se relatar os eventos adversos inesperados que estejam relacionados à pesquisa e que envolvam um aumento de risco. Isto será um subgrupo de todos os eventos adversos. Além disso, outros tipos de problemas inesperados podem ocorrer, como a rotulagem incorreta de um tubo de ensaio, violação da confidencialidade, ou administração de dose errada, mesmo que não resultem em danos aos participantes. O CE deve ter políticas e procedimentos por escrito para identificar, gerenciar e relatar estes tipos de problemas inesperados, conforme necessário.

### **Reclamações**

Embora os estudos sejam desenhados para levar em conta os interesses e a segurança dos participantes, às vezes eles ficam insatisfeitos e desejam apresentar uma reclamação. Para garantir que os investigadores atendam as reclamações dos participantes, o CE deve ter um mecanismo, separado do investigador, para os participantes expressarem suas preocupações e queixas, e possam dar opiniões sobre o estudo.

### **Recursos**

Quando um CE desaprova parte de um estudo ou o estudo como um todo, o CE notifica o investigador sobre a desaprovação e informa as razões para a desaprovação. Além disso, o CE deve ter um processo para o investigador poder recorrer ao CE. O CE tem a autoridade final para aprovar ou desaprovar um estudo, mas o CE deve estar disposto a ouvir o ponto de vista do investigador. Sob a legislação de alguns países, o processo de recurso estabelecido deve ser independente do CE. Nestas situações, a instituição deve assegurar que o processo de recurso não exclua a autoridade ou permita a influência indevida sobre o CE.

### **Não-conformidade**

Depois que o CE aprova um protocolo de estudo clínico, é responsabilidade do investigador e dos funcionários da pesquisa conduzir o estudo de acordo com os termos do protocolo e as determinações do CE. No entanto, isto nem sempre acontece. O CE deve ter mecanismos

para identificar a não-conformidade, por exemplo: relatos dos investigadores e funcionários da pesquisa, relatos dos monitores do patrocinador, e auditorias internas. Quando uma não-conformidade for detectada, ela deve ser avaliada, e ações apropriadas devem ser tomadas para prevenir sua ocorrência, para assegurar que os participantes da pesquisa estejam protegidos. Sob algumas leis, a não-conformidade contínua ou séria deve ser relatada às autoridades reguladoras.

### **Suspensão ou Encerramento de um Estudo**

O patrocinador, investigador ou CE pode suspender uma parte ou todas as partes de um estudo, ou encerrar totalmente um estudo. É provável que o CE suspenda ou encerre sua aprovação quando existem problemas inesperados, não-conformidade contínua ou séria, ou os resultados do estudo levarem o CE a questionar e reavaliar a relação risco-benefício. O CE deve ter procedimentos para determinar quando suspender ou encerrar uma parte ou todas as partes de um estudo, como levará em consideração os direitos e bem-estar dos participantes incluídos, e se a suspensão ou encerramento deve ser relatado às autoridades regulatórias ou outrem.

Com base no registro de estudos dos EUA, havia 9.878 estudos patrocinados pela indústria concluídos ou interrompidos em um período de quatro anos, para estudos registrados de 2006 a 2009; 109 foram suspensos, 990 finalizados e 142 redesenhados, representando juntos 12,7% de todos estes estudos. Em comparação, 18,0% de todos os estudos não patrocinados pela indústria deixaram de ser concluídos conforme planejado.

A suspensão de um estudo clínico pode estar relacionada a eventos inesperados, como: morte de um participante; uma alteração não aceitável na duração, gravidade ou frequência de EAs, ou não conformidade do investigador. Tais suspensões devem considerar uma revisão de todas as informações científicas, bem como a segurança e bem-estar dos participantes incluídos no estudo.

Vários fatores também podem influenciar a decisão de encerramento prematuro de um estudo clínico em andamento, incluindo: preocupações éticas, alterações na prática clínica padrão, ou atingir um desfecho estatístico negativo ou positivo antes do previsto. O encerramento de um estudo pode ser pedido pelo investigador, patrocinador, ou ambos. Esta decisão pode ser tomada com ou sem a influência do CMSD. O encerramento pode acontecer também por razões financeiras, como redução da prioridade do composto para o patrocinador ou perda de recursos financeiros, incluindo falência. Um centro individual do estudo também pode encerrar o seu envolvimento em um estudo, devido a fatores como baixo recrutamento, troca de funcionários do centro, mudança no interesse da pesquisa, ou mesmo questões contratuais ou financeiras.

## **3.5 Garantia de Qualidade de Estudos Clínicos**

### **Orientações e Cumprimento Legal sobre Garantia de Qualidade**

A pesquisa clínica tornou-se global na última década devido ao reconhecimento internacional de uma única diretriz para a condução de estudos clínicos patrocinados pela indústria em novos produtos medicinais: a Diretriz ICH GCP. O ICH dá a seguinte definição: *“Boas Práticas Clínicas (GCP, na sigla em inglês) são um padrão de qualidade científica e ética internacional para o desenho, condução, registro e relato de estudos que envolvem a participação de seres humanos. A conformidade com este padrão oferece garantia pública de que os direitos, segurança e bem-estar dos participantes do estudo são protegidos, consistentemente com os princípios da Declaração de Helsinque, e que os dados do estudo clínico são confiáveis.”*

Conformidade com a diretriz requer total observância de várias partes, não apenas das autoridades regulatórias, patrocinadores e investigadores, mas também de funcionários do

centro do estudo, membros do CE, gerentes de projeto, monitores, técnicos de laboratórios clínicos, gerentes de dados e estatísticos médicos. No entanto, pouquíssimos aspectos da pesquisa clínica são executáveis por exigências educacionais obrigatórias ou medidas de garantia/controle de qualidade, conforme definido pelos programas de proteção em pesquisa em humanos (PPPHs). A maioria dos aspectos dos PPPHs é regulada por cumprimento voluntário, e normalmente de acordo com os requisitos de uma organização, não da autoridade regulatória.

Por definição, programas de garantia de qualidade devem incluir tanto atividades educacionais quanto auditorias periódicas regulares, para garantir que os procedimentos operacionais padrões (SOPs) por escrito tenham sido seguidos. No entanto, não há menção de atividades educacionais e SOPs na Diretriz ICH GCP ou na Declaração de Helsinque. Por exemplo, a Diretriz ICH GCP declara:

- *“O CRI/CEI deve considerar as qualificações do investigador para o estudo proposto, conforme documentado por um curriculum vitae atualizado e/ou por qualquer outra documentação relevante que o CRI/CEI solicite.”*
- *“Os investigadores devem ser qualificados em termos de formação, treinamento e experiência para assumir a responsabilidade pela condução correta do estudo, devem ter todas as qualificações especificadas nos requisitos regulatórios aplicáveis.”*

Todavia, as duas exigências mencionadas não definem o que um investigador clínico qualificado precisa saber, e deixa a cargo das organizações individuais definirem questões de procedimento. As atividades educacionais obrigatórias para investigadores, funcionários e membros do CE são difíceis de implementar, devido à ausência de requisitos padrões ou mecanismos de cumprimento/execução legal.

A Garantia da Qualidade (GQ) é um aspecto importante dos estudos clínicos, porque os dados coletados devem ser válidos e livres de erros, e a condução do estudo deve estar em conformidade com o protocolo. Os dados são usados como um conjunto importante de evidências quando um produto medicinal em estudo é revisado por uma autoridade regulatória governamental. Nesta e nas próximas seções, os passos mais importantes de GQ dos estudos clínicos patrocinados pela indústria, solicitado por várias partes independentes, serão descritos, desde inspeções de laboratórios de testes pré-clínicos até inspeções de centros de estudos clínicos, por autoridades regulatórias. Se estas autoridades identificarem deficiências de qualidade durante o desenvolvimento do produto, a petição pode muito bem ser rejeitada, ou partes dos dados coletados podem não ser consideradas boas o suficiente – e podem ser excluídas do conjunto de evidências. A indústria está absolutamente ciente desta condição, e cumpre as etapas de garantia de qualidade reguladas para garantir que a aprovação para comercialização seja conseguida de uma forma rápida e incontestável.

Por outro lado, os estudos clínicos não patrocinados pela indústria não estão normalmente sujeitos a monitorização, auditoria ou inspeções por terceiros, uma vez que é menos comum que os dados deem apoio a uma petição de registro de medicamento novo, que requer aprovação regulatória. No entanto, muitos estudos não patrocinados pela indústria agregam importantes conhecimentos sobre a segurança e eficácia de um produto medicinal aprovado existente, mas em participantes com doenças ou faixas etárias diferentes daquelas nas quais o produto foi aprovado (e estão na bula). Muitos estudos deste tipo avaliam a combinação de terapias com medicamentos aprovados, modificação de exames laboratoriais diagnósticos ou prognósticos, ou dispositivos médicos como ultrassom ou Raios-X. Vários procedimentos médicos, como cirurgias, também passam por estudos clínicos. Estudos iniciados por investigadores podem não ser inspecionados tão cuidadosamente quanto os estudos patrocinados pela indústria, mas algumas regiões têm dado mais atenção a eles. Por exemplo, na União Europeia (UE), a Diretiva de Estudos Clínicos de 2004 deixa claro que qualquer patrocinador de estudo clínico deve por lei aderir aos princípios da ICH GCP; a

diretiva específica que um único “patrocinador” –pessoa, empresa ou organização – deve ter a responsabilidade final pelo início, gerenciamento e financiamento de um estudo, mais todos os aspectos de garantia de qualidade dos dados. A FDA dos EUA tem um regulamento similar. No entanto, estes são regulamentos norte-americanos ou europeus, e não são portanto internacionalmente aplicáveis.

### Garantia em Geral

As páginas a seguir abordam vários passos de garantia de qualidade que devem ser considerados no desenvolvimento de produtos medicinais. Existem algumas diferenças a este respeito entre medicamentos, vacinas, dispositivos médicos e ferramentas de diagnóstico/prognóstico, mas as principais questões são similares. Uma vez que medicamentos são o tipo de produto dominante desenvolvido pela indústria, eles são o foco deste Guia. As autoridades regulatórias governamentais estão profundamente envolvidas no programa de

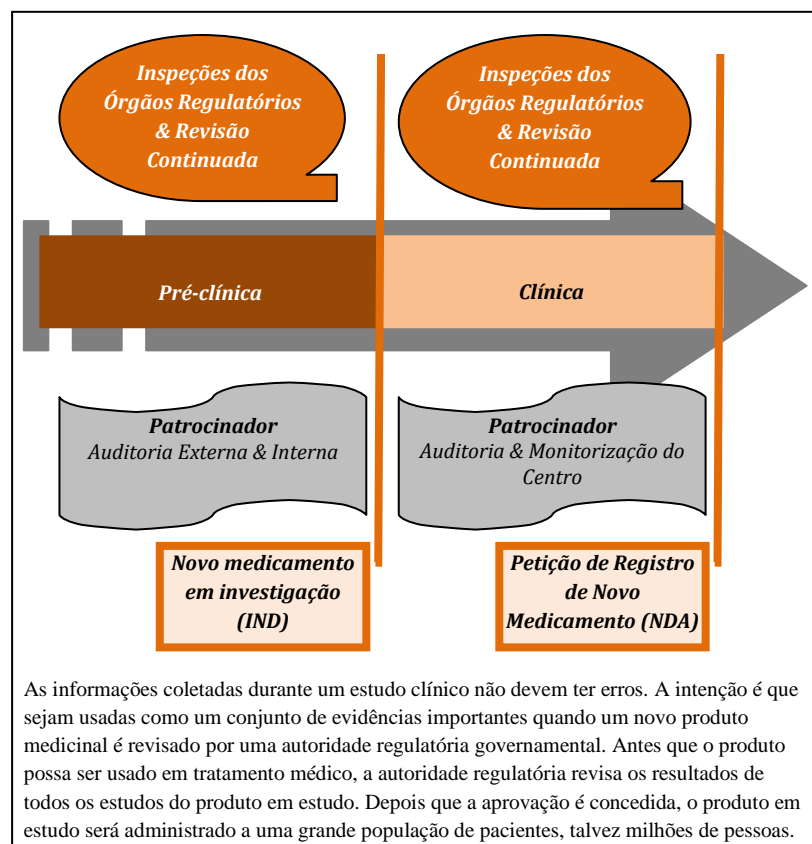
desenvolvimento de medicamentos, tanto pré-clínico quanto clínico, através da revisão continuada de cada etapa de teste, e também ao fazer recomendações e dar permissão para a próxima etapa dos estudos.

As autoridades regulatórias fazem inspeções nos locais, que incluem instalações laboratoriais de estudos pré-clínicos e fábricas de medicamentos (*vide ilustração*). Os dados coletados nas instalações de estudos pré-clínicos são a fonte do principal conjunto de evidências para o programa de desenvolvimento, então é muito importante que eles sejam realizados com alta

qualidade, em total conformidade com as boas práticas laboratoriais (GLP, na sigla em inglês). Todos os laboratórios pré-clínicos devem ser credenciados por uma organização de credenciamento reconhecida, não regulatória e independente, que realiza inspeções em intervalos regulares. AS GLP representam um conjunto de princípios de referência de acordo com os quais os estudos laboratoriais são planejados, desenvolvidos, monitorados, registrados, relatados e arquivados.

Outro aspecto essencial da garantia de qualidade é a fabricação do produto em estudo. Ele deve ser produzido de forma consistente – ou seja, de acordo com as GMP – para que não seja contaminado ou adulterado. Os processos de fabricação são claramente definidos e controlados; todos os processos críticos são validados para garantir consistência e conformidade com as especificações.

Durante as fases pré-clínica e clínica e de estudo, o patrocinador faz várias auditorias externas e internas das instalações, dos provedores de serviço contratados e centros de estudo envolvidos.

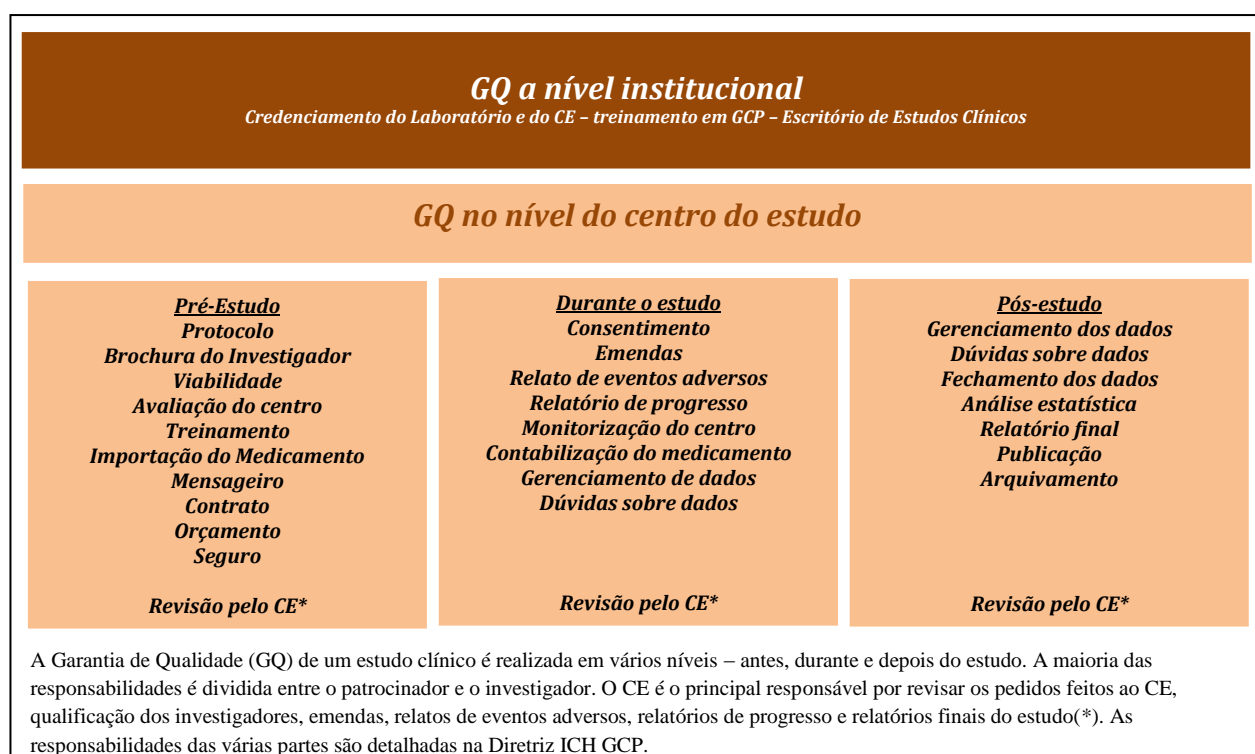


A taxa de falha de produtos experimentais na fase pré-clínica é alta. Algo em torno de 4% destes compostos avançam para testes em animais. Destes, algo em torno de 7% entram no programa de pesquisa clínica. Toxicidade, falta de tolerância e falta de eficácia são as principais razões para falha. Um programa rigoroso de garantia de qualidade é fundamental, porque as informações coletadas formam o conjunto de evidências para uma petição para um medicamento novo em investigação (indivíduo, na sigla em inglês) entrar na fase de pesquisa clínica.

### **Garantia de Qualidade Clínica e Pré-Clínica**

A garantia de qualidade de um estudo clínico é realizada em vários níveis – antes, durante e depois do estudo (*vide ilustração*).

**Atividades de GQ Pré-Estudo:** Durante o período de preparação para um estudo, o patrocinador é responsável por garantir que o seu protocolo seja válido cientificamente e ético, e aprovado por autoridade(s) regulatória(s) apropriada(s). O patrocinador é também responsável por garantir que as GMP do produto em estudo, e que a brochura do investigador esteja atualizada.



O patrocinador irá identificar os investigadores e realizar estudos de viabilidade para garantir que o centro possa recrutar participantes suficientes, que o investigador seja qualificado, e que o centro tenha infraestrutura suficiente disponível. A infraestrutura a nível institucional pode consistir em credenciamento do laboratório clínico, credenciamento do CE, atividades educacionais em GCP, instalações de arquivo e serviços de farmácia. Algumas instituições estabeleceram um escritório centralizado – um “*Escritório de Estudos Clínicos/Centro de Estudos Clínicos*” – para cuidar de todas as questões administrativas dos estudos, incluindo a garantia de qualidade.

Uma vez que o centro tenha sido identificado, o patrocinador é responsável por garantir que a equipe do estudo seja bem informada sobre as GCP, o protocolo e regulamentos essenciais, para que o centro cumpra os regulamentos aplicáveis. O treinamento irá cobrir as tarefas específicas do protocolo, para que o centro possa conduzir o estudo em conformidade com o protocolo. O patrocinador também normalmente faz avaliações do

centro, tanto a nível institucional – laboratório clínico, farmácia, CE e instalações de investigação clínica – quanto no centro do estudo, para garantir a adequação da equipe para o trabalho e assegurar que os formulários de relato de casos e produtos em estudo sejam armazenados de forma segura. Antes do início do estudo, o patrocinador enviará um pedido de licença para o produto em estudo para a agência regulatória, e fará um seguro ou uma garantia de indenização para o caso de reações adversas do produto em estudo. Na maioria dos estudos, as amostras de tecidos são enviadas para outros países através de uma *empresa transportadora*, então o patrocinador também precisa contratar os serviços de uma *empresa transportadora* para que ele possa fazer a entrega. A maioria dos países solicita um certificado de importação/exportação para amostras de tecidos humanos, enquanto outros países não permitem a exportação. Antes do início do estudo, o patrocinador e o centro devem também negociar questões contratuais e orçamento, explicitando que o estudo será realizado em total conformidade com a Diretriz ICH GCP e qualquer exigência local, e que o investigador vai garantir total conformidade com o protocolo. O investigador é responsável – normalmente com a ajuda do patrocinador – pelo envio do pedido ao CE para aprovação antes do início do estudo.

**Atividades de GQ durante o estudo:** Há várias atividades de GQ durante a condução de um estudo. A atividade mais importante é o relato de eventos adversos pelo investigador ao patrocinador (e, conforme apropriado, ao CE), verificação dos dados em relação aos documentos originais, resolução de dúvidas sobre os dados e contabilização do medicamento. O patrocinador deve enviar o relatório de segurança a todos os investigadores e a agência regulatória, contendo todas as reações adversas do medicamento - tanto graves quanto inesperadas. Tais relatórios de segurança devem cumprir as exigências regulatórias aplicáveis. Os CEs devem ser informados sobre quaisquer eventos adversos relacionados e inesperados que possam influenciar a relação risco-benefício global.

O objetivo da monitorização do estudo é verificar se os direitos e bem-estar dos participantes estão protegidos, se os dados do estudo são precisos, completos e refletem os documentos originais, e se a condução do estudo está em conformidade com o protocolo, com as GCP, e também com as exigências regulatórias aplicáveis. Os monitores nomeados pelo patrocinador devem ser devidamente treinados e ter familiaridade com o produto em estudo, o protocolo, o termo de consentimento livre e esclarecido por escrito, os SOPs do patrocinador, as GCP, e as exigências regulatórias aplicáveis. O monitor é o principal canal de comunicação entre o patrocinador e o investigador. O monitor deve seguir os SOPs definidos pelo patrocinador, bem como os procedimentos especificados pelo patrocinador para a monitorização de um estudo específico. O monitor deve enviar um relatório por escrito para o patrocinador depois de cada visita ao centro do estudo ou comunicação relacionada ao estudo.

O gerenciamento dos dados de estudos clínicos é importante e altamente regulado, uma vez que os dados coletados serão usados para análise estatística e redação de relatórios, e estarão posteriormente sujeitos a revisão regulatória. Os dados devem refletir a realidade, ou seja: os dados originais, conforme coletados e armazenados no centro do estudo. A coleta de dados pode ser feita eletronicamente via Internet, ou por entrada de dados em formulários de relato de casos. Todos os dados coletados serão checados para que não haja valores ausentes, *outlying* (muito distantes dos demais) ou inconsistentes. A equipe de gerenciamento de dados irá enviar as dúvidas sobre os dados para o centro do estudo, e as resoluções serão devolvidas para a equipe de gerenciamento de dados através de um monitor.

**Atividades de GQ pós-estudo:** Em sua maioria, as atividades de GQ pós-estudo devem ser coordenadas pelo patrocinador, com exceção da resolução de dúvidas restantes sobre dados, resumo dos resultados do estudo, publicação, e arquivamento dos documentos do



estudo. Este último é obrigatório, já que uma autoridade regulatória pode decidir fazer uma inspeção no centro posteriormente, para revisar todos os dados originais do estudo.

### **Monitorização do Desempenho do Centro**

Embora as exigências do estudo sejam cuidadosamente indicadas nos documentos do estudo, como o protocolo aprovado do estudo, um plano de gerenciamento de dados, e um plano de acompanhamento do projeto, expectativas e exigências podem ser alterados durante o um estudo. Estas alterações devem passar por mecanismos de revisão, e devem ser comunicadas de forma clara a todos os investigadores e funcionários de suporte.

Auditorias internas dos processos de seleção e gerenciamento do centro requerem funcionários adequados, e garantem que o estudo foi conduzido em conformidade com o protocolo e regulamentos apropriados. O desempenho do centro é avaliado através de um processo de avaliação interno depois que o estudo começa, levando em consideração aspectos relacionados ao estudo, tais como: percentual de visitas de monitorização finalizadas no prazo, percentual de participantes capazes de serem avaliados (sem violação do protocolo), percentual de eventos adversos graves relatados em 24 horas, percentual de termos de consentimento livre e esclarecido devidamente concluídos, número de dúvidas/página de CRF e número de dados ausentes/página de CRF.

O grupo de GQ realiza avaliações do centro ao longo do estudo para revisar a conformidade regulatória e com o protocolo, para garantir que a segurança e bem-estar dos participantes sejam cuidados, e confirmar se os problemas relatados pelos monitores do estudo foram resolvidos. Os critérios de GQ para seleção do centro incluem: alta inclusão de participantes, rotatividade de funcionários e/ou número de eventos adversos anormais (alto/baixo).

Para ter sucesso como um monitor, é importante desenvolver uma percepção sobre o que deve ser monitorado em cada centro e o quanto de atenção deve ser dado a cada atividade. Saber onde os problemas tendem a surgir durante a condução de um estudo também ajuda. Os itens a seguir apresentam mais falhas durante as auditorias e inspeções de centros: falha em seguir o protocolo; falha em manter registros precisos e adequados; problemas com o termo consentimento livre e esclarecido; falha em relatar eventos adversos conforme exigido pela legislação, regulamentos, ou patrocinador; e falha na contabilização/prestação de contas pelos medicamentos em estudo. A maioria dos patrocinadores desenvolveu um conjunto de SOPs de monitorização genéricos. No entanto, além disso, o protocolo dirige a condução do estudo ao estabelecer os procedimentos que os participantes devem seguir e um cronograma de avaliações. Quanto mais atividades forem exigidas durante uma visita ao estudo, mais monitorização será exigida e mais provavelmente o monitor irá encontrar deficiências.

As visitas de monitorização do centro são feitas regularmente – desde diariamente nos estudos fase I a mensalmente, ou menos frequentemente em estudos simples como estudos de vacinas fases II/III. O monitor finaliza um relatório depois de cada visita, e cada relatório é enviado aos supervisores do monitor – normalmente um gerente de projeto do patrocinador/CRO – e ao investigador. Há uma tendência recente de a instituição pedir ao patrocinador para fornecer ao CE uma cópia de cada relatório de monitorização dos centros de pesquisa da instituição quando os achados do monitor podem afetar a segurança dos participantes do estudo ou a condução do estudo. Algumas instituições adicionaram esta exigência ao contrato do estudo clínico, uma vez que faz parte da política de garantia de qualidade da organização/instituição.

### 3.6 Programa de Certificação de Proteção em Pesquisa em Humanos

Uma forma de garantir que os estudos clínicos sejam conduzidos eticamente é fazer parte de um programa de certificação, para garantir que a organização siga conceitos modernos de pesquisa clínica. Um exemplo destacado aqui é a Associação para a Certificação de Programas de Proteção em Pesquisa em Humanos nos EUA (AAHRPP, <http://www.AAHRPP.org>). A AAHRPP foi fundada em 2001 para promover a certificação como um recurso para garantir pesquisas excelentes e válidas eticamente. A AAHRPP é um modelo de certificação voluntário, educacional, realizado por pares (profissionais da área). Busca reconhecer PPPHs de alta qualidade de organizações de pesquisa.

Os padrões de certificação alcançam ou superam as exigências regulatórias locais e internacionais para proteção, e são também razoáveis, alcançáveis e representativos das práticas atuais. A organização/instituição/empresa/CE que busca certificação, chamadas doravante de “organização,” devem ter um “programa de proteção em pesquisa em humanos,” conforme definido pelos padrões de certificação (vide caixa de texto).

Até dezembro de 2009, um total de 200 organizações haviam obtido a certificação; 176 delas são organizações de saúde ou pesquisa, juntamente com 12 CEs, um provedor de serviços de estudos clínicos e uma empresa farmacêutica. Das 26 melhores faculdades médicas dos EUA, 14 são certificadas.

A etapa inicial no processo de certificação é uma autoavaliação da organização. Isto permite que a organização identifique e corrija os pontos fracos do programa. Antes de buscar a certificação, a organização deve desenvolver um conceito claro da unidade de programa que buscará certificação. Os resultados da revisão interna são enviados para a AAHRPP na forma de um requerimento.

A próxima parte deste Capítulo lista os elementos-chave das recomendações de

#### Padrões de Certificação AAHRPP Domínio I: Organização

PADRÃO I-1: A organização tem um Programa de Proteção em Pesquisa em Humanos amplo e sistemático, que oferece proteções para todos os participantes de pesquisas. Os indivíduos da Organização estão cientes de e seguem as políticas e procedimentos do Programa Proteção em Pesquisa em Humanos.

- Elemento I.1.A. A Organização tem e segue políticas e procedimentos escritos para determinar quando as atividades são supervisionadas pelo Programa de Proteção em Pesquisa em Humanos.
- Elemento I.1.B. A Organização delega responsabilidade pelo Programa de Proteção em Pesquisa em Humanos a um funcionário com posição, autoridade e independência suficientes para garantir a implementação e manutenção do programa.
- Elemento I.1.C. A Organização tem e segue procedimentos e políticas escritos que permitem ao Comitê de Ética ou Conselho de Revisão Institucional funcionarem independentemente de outras entidades organizacionais para proteger os participantes de pesquisa.
- Elemento I.1.D. A Organização tem e segue políticas e procedimentos que estabelecem os padrões éticos e práticas do Programa de Proteção em Pesquisa em Humanos. Políticas e procedimentos relevantes são disponibilizados para os Patrocinadores, Os funcionários da pesquisa, participantes, e o Conselho de Revisão Institucional ou Comitê de Ética, conforme apropriado.
- Elemento I.1.E. A Organização tem um programa educativo que contribui para a melhoria das qualificações e expertise dos indivíduos responsáveis pela proteção dos direitos e bem-estar dos participantes de pesquisa.
- Elemento I.1.F. A Organização tem e segue políticas e procedimentos escritos de revisão da validade científica e acadêmica de um estudo proposto. Tais procedimentos são coordenados com o processo de revisão de ética.
- Elemento I.1.G. A Organização tem e segue políticas e procedimentos escritos que identificam leis aplicáveis nas localidades onde a pesquisa humana é conduzida, levando em consideração tais políticas e procedimentos na revisão e realização da pesquisa, e resolve as diferenças entre as leis nacionais/locais e federais.

PADRÃO I-2: A Organização garante que o Programa de Proteção em Pesquisa em Humanos tem recursos suficientes para proteger os direitos e bem-estar dos participantes de pesquisa nas atividades de pesquisa que a Organização conduz ou supervisiona.

PADRÃO I-3: As atividades de pesquisa transnacional da Organização são consistentes com os princípios éticos estabelecidos em seu Programa de Proteção em Pesquisa em Humanos e proporcionam níveis de proteção dos participantes em

autoavaliação da AAHRPP para os três domínios de avaliação: (I) Organização, (II) CE e (III) Pesquisadores. Este exercício permite que dois aspectos importantes para a garantia da proteção em pesquisa em humanos sejam considerados. A sua organização e o seu CE estão adequados aos padrões aceitáveis? Quais são os elementos-chave da governança, trabalho e responsabilidade do CE?

### 3.7 Os Padrões de Certificação da AAHRPP

#### Organização

Este domínio descreve as características estruturais da entidade que assume responsabilidade pelo PPPH e inscreve-se para certificação. A estrutura organizacional é o meio pelo qual a organização cumpre uma série de responsabilidades de PPPH (*vide caixa de texto*). A organização inscreve seu PPPH para todas as pesquisas, independentemente da fonte de financiamento, tipo de pesquisa, ou centro de condução da pesquisa. A organização exercita estas responsabilidades através da relação com investigadores e funcionários, CEs, patrocinadores, participantes e a comunidade.

Uma organização tem a responsabilidade não apenas de proteger os direitos e bem-estar dos participantes de pesquisa, mas também de envolvê-los na pesquisa. O envolvimento dos participantes em cada etapa da pesquisa ajuda todo mundo a manter os princípios éticos de respeito às pessoas. Além de aumentar a segurança e proteção aos direitos e bem-estar dos participantes de pesquisa, envolvê-los no processo de pesquisa melhora a qualidade da pesquisa de forma geral.

A condução da pesquisa depende muito da parceria entre organizações e patrocinadores. Um patrocinador é a empresa, doador ou agência do governo responsável pelo início, gerenciamento ou financiamento de um estudo. Os patrocinadores podem entrar em acordo com intermediários que agem como agentes, como os fornecedores de serviços de pesquisa clínica. Na pesquisa patrocinada,

pesquisa equivalentes aos do local principal da Organização, cumprindo leis locais e levando em consideração o contexto cultural.

PADRÃO I-4: A Organização responde às preocupações dos participantes da pesquisa.

- Elemento I.4.A. A Organização tem e segue políticas e procedimentos escritos que estabelecem um canal seguro, confiável e confidencial para participantes de pesquisas passadas, atuais ou futuras ou seus representantes designados, que permite que eles discutam problemas, preocupações e questões; obtenham informações, ou deem opiniões a um indivíduo informado que não é filiado ao protocolo ou plano de pesquisa específico.
- Elemento I.4.B. A Organização realiza atividades designadas a melhorar o entendimento dos participantes atuais ou futuros ou suas comunidades sobre pesquisas em humanos, quando apropriado. Essas atividades são avaliadas regularmente para melhoria.
- Elemento I.4.C. A Organização promove o envolvimento dos membros da comunidade, quando apropriado, no desenho e implementação da pesquisa e divulgação dos resultados.

PADRÃO I-5: A Organização mede e melhora, quando necessário, o cumprimento das políticas e procedimentos organizacionais e leis, regulamentos, códigos e diretrizes aplicáveis. A Organização também mede e melhora, quando necessário, a qualidade, eficácia e eficiência do Programa de Proteção em Pesquisa em Humanos.

- Elemento I.5.A. A Organização realiza auditorias ou levantamentos ou usa outros métodos para avaliar o cumprimento de políticas e procedimentos organizacionais, leis, regulamentos, códigos e diretrizes aplicáveis. A Organização faz melhorias para aperfeiçoar a conformidade, quando necessário.
- Elemento I.5.B. A Organização realiza auditorias ou levantamentos ou usa outros métodos para avaliar a qualidade, eficiência e eficácia do Programa de Proteção em Pesquisa em Humanos. A Organização identifica pontos fortes e fracos do Programa de Proteção em Pesquisa em Humanos e faz melhorias, quando necessário, para aumentar a qualidade, eficiência e eficácia do programa.
- Elemento I.5.C. A Organização tem e segue políticas e procedimentos escritos para que os Pesquisadores e Funcionários da Pesquisa possam trazer para a Organização preocupações ou sugestões em relação ao Programa de Proteção em Pesquisa em Humanos, incluindo o processo de revisão de ética.
- Elemento I.5.D. A Organização tem e segue políticas e procedimentos escritos para lidar com alegações e achados de não conformidade com o Programa de Proteção em Pesquisa em Humanos. A Organização trabalha com um Conselho de Revisão Institucional ou um Comitê de Ética, quando apropriado, para garantir que os participantes sejam protegidos quando a não conformidade ocorre. Tais

tanto o patrocinador quanto a organização têm obrigação de proteger os participantes humanos. Neste domínio, o foco são as obrigações da organização. Ao buscar certificação, a organização deve tratar das exigências de proteção em pesquisa em humanos com todos os patrocinadores, e aplicar o seu PPPH em todos os estudos patrocinados.

**Comentário:** Em suma, os padrões de certificação da AAHRPP explicitam que a **ORGANIZAÇÃO** é responsável pelo desenvolvimento de diversos procedimentos por escrito que abordam aspectos essenciais e cruciais de um PPPH.

As questões mais importantes tratadas aqui são que a organização deve desenvolver procedimentos por escrito para um CE independente, assim com procedimentos por escrito abordando a revisão do valor científico de um protocolo de pesquisa.

A organização deve também estabelecer procedimentos que garantam que a pesquisa cumpre as leis e regulamentos aplicáveis, desenvolvendo procedimentos escritos para atividades educativas, auditorias internas e políticas de conflito de interesses. Outros tópicos a serem abordados nos procedimentos escritos são o armazenamento seguro e responsabilidade dos produtos em estudo bem como questões do PPPH incluídas em contratos com o patrocinador.

**Resumo:** A ORGANIZAÇÃO é responsável pelo desenvolvimento dos procedimentos do programa de proteção em pesquisa em humanos, abordando, por exemplo:

- Trabalho do CE.
- Revisão científica.
- Atividades educacionais.
- Leis aplicáveis.
- Recursos.
- Pesquisa transnacional.
- Preocupações dos participantes.
- Auditorias de conformidade.
- Conflito de interesses.
- Produtos em investigação.
- Contratos com o patrocinador.

políticas e procedimentos incluem o relato destas ações, quando apropriado.

**PADRÃO 1-6:** A Organização tem e segue políticas e procedimentos escritos para garantir que a pesquisa seja realizada de forma que os conflitos de interesses financeiros sejam identificados, gerenciados e minimizados ou eliminados.

- Elemento 1.6.A. A Organização tem e segue políticas e procedimentos escritos para identificar, gerenciar ou eliminar conflitos de interesses financeiros da Organização que possam influenciar a condução da pesquisa ou a integridade do Programa de Proteção em Pesquisa em Humanos.
- Elemento 1.6.B. A Organização tem e segue políticas e procedimentos escritos para identificar, gerenciar ou eliminar conflitos de interesses financeiros de Pesquisadores e Funcionários da Pesquisa que possam influenciar a condução da pesquisa ou a integridade do Programa de Proteção em Pesquisa em Humanos. A Organização trabalha com um Conselho de Revisão Institucional ou um Comitê de Ética, para garantir que os conflitos de interesse sejam gerenciados, minimizados ou eliminados, quando apropriado.

**PADRÃO 1-7:** A Organização tem e segue políticas e procedimentos escritos para garantir que o uso de qualquer produto em estudo ou sem licença cumpra todas as exigências regulatórias e leis aplicáveis.

- Elemento 1.7.A. Quando a pesquisa envolve produto experimental em estudo ou sem licença, a Organização confirma que os produtos em estudo foram devidamente aprovados por um órgão regulatório ou está isento de tal aprovação.
- Elemento 1.7.B. A Organização tem e segue políticas e procedimentos escritos para garantir que o teste de produtos em estudo ou sem licença está em conformidade com as exigências regulatórias e legais.
- Elemento 1.7.C. A Organização tem e segue políticas e procedimentos escritos para conformidade com as exigências regulatórias e legais que governam o uso emergencial de um produto em estudo ou sem licença.

**PADRÃO 1-8:** A Organização trabalha com Patrocinadores privados, da indústria e públicos para aplicar as exigências do Programa de Proteção da Pesquisa em Humanos para todos os participantes.

- Elemento 1.8.A. A Organização tem um acordo escrito com o Patrocinador versando sobre o cuidado médico de participantes de pesquisa com um dano relacionado à pesquisa, quando apropriado.
- Elemento 1.8.B. Em estudos onde os Patrocinadores fazem visitas de monitorização no local da pesquisa ou fazem atividades de monitorização remotas, a Organização tem um acordo escrito com o Patrocinador, pelo qual o Patrocinador relata imediatamente à Organização achados que possam afetar a segurança dos participantes ou influenciar a condução do estudo.



### Comitê de Ética

Dentro de um PPPH, as responsabilidades devem ser delegadas para proporcionar revisão ética e supervisão da pesquisa. Estas responsabilidades são atribuídas de formas distintas em diferentes organizações; em muitas o CE, juntamente com sistemas e pessoal de apoio, oferece estas funções. Em organizações mais complexas, podem haver vários CEs e um escritório de supervisão geral. Este domínio de padrões estabelece exigências para a supervisão ética da pesquisa.

Um CE é um órgão geralmente estabelecido sob leis, regulamentos, códigos e diretrizes para proteger os direitos e bem-estar dos participantes humanos. O PPPH deve ter um mecanismo definido para garantir a independência de sua revisão ética e funções de supervisão de outras unidades dentro da organização, particularmente em relação à tomada de decisões sobre a ética de pesquisa envolvendo participantes humanos (*vide caixas de texto*). A estrutura, composição, operações e padrões de revisão do CE são definidos por leis, regulamentos, códigos e guias. A seguir apresentamos os padrões de certificação relacionados ao CE usados pela AAHRPP.

**Comentário:** Em suma, os padrões de certificação da AAHRPP explicitam claramente que o **COMITÊ DE ÉTICA** deve operar de acordo com os procedimentos que abordam aspectos essenciais e cruciais de um PPPH.

**Resumo:** O COMITÊ DE ÉTICA é responsável por desenvolver os procedimentos do programa de proteção em pesquisa em humanos, abordando, por exemplo:

- Estrutura do CE.
- Composição e membros do CE.
- Revisão científica.
- Pesquisas isentas de revisão.
- Revisão expressa/completa.
- Revisão de risco-benefício.
- Privacidade e confidencialidade.
- Processo de Consentimento.
- Vulnerabilidade dos participantes.
- Arquivamento.

- Elemento I.8.C. Quando o Patrocinador tem a responsabilidade de realizar a monitorização de dados e segurança, a Organização tem um acordo por escrito com o Patrocinador que aborda disposições sobre a monitorização de dados para garantir a segurança de participantes e para fornecer relatórios de monitorização de dados e segurança para a Organização.
- Elemento I.8.D. Antes de iniciar a pesquisa, a Organização tem um acordo escrito com o Patrocinador sobre os planos para a divulgação dos achados da pesquisa e os papéis que os Pesquisadores e Patrocinadores terão na publicação ou revelação dos resultados.
- Elemento I.8.E. Quando a segurança do participante puder ser diretamente afetada pelos resultados do estudo depois que o estudo houver terminado, a Organização tem um acordo escrito com o Patrocinador pelo qual o Pesquisador ou Organização será notificado sobre os resultados para examinar a possibilidade de informar os participantes.

### **Padrões de Certificação AHRPP** **Domínio II: Comissão de Revisão** **ou Comitê de Ética**

PADRÃO II-1: A estrutura e composição do CRI ou CE são apropriadas ao volume e natureza da pesquisa revisada e em conformidade com as exigências das leis, regulamentos, códigos e diretrizes aplicáveis.

- Elemento II.1.A. A composição do quadro de membros do CRI ou CE representa apropriadamente os tipos de pesquisa sob revisão na reunião. O CRI ou CE tem um ou mais membros sem filiação, um ou mais membros que representam a perspectiva geral dos participantes; um ou mais membros que não é/são especialista(s) científico(s); um ou mais membros que tem/têm expertise científica ou acadêmica; e, quando o CRI ou CE revisa regularmente pesquisas que envolvem participantes vulneráveis, um ou mais membros que estão informados sobre ou são experientes no trabalho com tais participantes.
- Elemento II.1.B. O CRI ou CE tem liderança qualificada (por exemplo: presidente ou vice-presidente) e membros e funcionários qualificados. O quadro de membros do CRI ou CE é revisado periodicamente, e ajustado conforme apropriado.
- Elemento II.1.C. A Organização tem e segue políticas e procedimentos escritos para separar interesses comerciais que conflitam com a função de revisão ética.
- Elemento II.1.D. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos para que os membros e consultores não participem da revisão de protocolos ou planos da pesquisa nas quais eles têm conflito de interesses, exceto para fornecer informações solicitadas pelo CRI ou CE.
- Elemento II.1.E. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos que

requerem que protocolos ou planos de pesquisa sejam revisados por indivíduos com expertise científica e acadêmica apropriada, bem como outros conhecimentos e expertise necessários para revisão do protocolo ou plano de pesquisa.

Padrão II-2: O CRI ou CE avalia cada protocolo ou plano de pesquisa para garantir a proteção dos participantes.

- Elemento II.2.A. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos para determinar quando as atividades são isentas de leis e regulamentos aplicáveis, quando permitido por lei ou regulamento e exercido pelo CRI ou EC. Tais políticas e procedimentos indicam que as determinações de isenção não podem ser feitas por Pesquisadores ou outros que possam ter um conflito de interesses sobre os estudos.
- Elemento II.2.B. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos que abordam a proteção de participantes na pesquisa isenta de leis e regulamentos aplicáveis. Estas funções podem ser delegadas a outra entidade que não o CRI ou CE.
- Elemento II.2.C. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos para realizar as reuniões do CRI ou CE convocado/reunido.
- Elemento II.2.D. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos para realizar as revisões pelo CRI ou EC convocado/reunido.
  - Elemento II.2.D.1. – Revisão Inicial
  - Elemento II.2.D.2. – Revisão Continuada
  - Elemento II.2.D.3. – Revisão de modificações propostas a pesquisa aprovada anteriormente
- Elemento II.2.E. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos para realizar revisões por um procedimento expresso, se tal procedimento for necessário.
  - Elemento II.2.E.1. – Revisão Inicial
  - Elemento II.2.E.2. – Revisão Continuada
  - Elemento II.2.E.3. – Revisão de modificações propostas a pesquisas aprovadas anteriormente
- Elemento II.2.F. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos para lidar com problemas imprevistos que envolvem riscos para os participantes ou outros, e para relatar estas ações, quando apropriado.
- Elemento II.2.G. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos para suspender ou encerrar a aprovação da pesquisa pelo CRI ou CE.
- Elemento II.2.H. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos para gerenciar pesquisas multicêntricas, definindo as responsabilidades dos centros participantes que são relevantes para a proteção dos participantes da pesquisa, como o relato de problemas imprevistos ou resultados interinos.

Padrão II-3: O CRI ou EC aprova cada protocolo ou plano de pesquisa de acordo com critérios baseados em leis,

regulamentos, códigos e orientações aplicáveis.

- Elemento II.3.A. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos para identificar e analisar riscos, e identificar as medidas para minimizar tais riscos. A análise de risco inclui determinar que os riscos para os participantes são razoáveis em relação aos possíveis benefícios para os participantes e a sociedade.
- Elemento II.3.B. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos ao revisar o plano de monitorização de dados e segurança, quando aplicável, e determina que o plano de monitorização de dados e segurança dê proteção adequada aos participantes.
- Elemento II.3.C. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos para avaliar a seleção equitativa de participantes.
  - Elemento II.3.C.1. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos para revisar os métodos de recrutamento de participantes, materiais de publicidade, esquemas de pagamento, e determina se tais esquemas são justos, precisos e apropriados.
- Elemento II.3.D. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos para avaliar os esquemas propostos para proteger a privacidade dos participantes de pesquisa, durante o seu envolvimento na pesquisa.
- Elemento II.3.E. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos para manter a confidencialidade de dados identificáveis quando apropriado, antes, durante e depois da pesquisa.
- Elemento II.3.F. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos para avaliar o processo de consentimento e para solicitar que o Pesquisador documente apropriadamente o processo de consentimento.
- Elemento II.3.G. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos para aprovar renúncia (dispensa) ou alterações do processo de consentimento, e renúncia (dispensa) da documentação de consentimento.

Padrão II-4: O CRI ou CE dá proteções adicionais para indivíduos que são vulneráveis a coerção ou influência excessiva e participam de pesquisa.

- Elemento II.4.A. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos para determinar os riscos para eventuais participantes que são vulneráveis a coerção ou influência excessiva, garantindo que proteções adicionais sejam dadas conforme exigido pelas leis, regulamentos, códigos e orientações aplicáveis.
- Elemento II.4.B. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos de solicitação de proteções apropriadas para eventuais participantes que não podem dar consentimento ou cuja capacidade de tomada de decisão é questionável.
- Elemento II.4.C. O CRI ou CE tem e segue políticas e procedimentos escritos para abrir exceções a exigências de consentimento para pesquisas emergenciais planejadas, e revisar tais exceções de acordo com leis,



Praticamente todos os pontos enfocados pelo esquema de certificação da AAHRPP foram elaborados em outros Capítulos deste Guia, e vários são abordados na Diretriz ICH GCP. Isto só reforça que um CE deve ter procedimentos operacionais escritos definidos que abordem os elementos essenciais da proteção ao participante da pesquisa, conforme definido pela AAHRPP e por quaisquer outras diretivas nacionais ou locais, sobre a operação responsabilidades e governança do CE. A organização é, no entanto, responsável por garantir que os procedimentos operacionais escritos do CE cumpram os regulamentos e orientações internacionais, locais e institucionais sobre pesquisa com seres humanos. A organização deve também garantir – através de auditorias internas, por exemplo – que o CE esteja em total conformidade com seus procedimentos operacionais escritos.

### Investigador e Sua Equipe

O ambiente onde os investigadores e funcionários realizam pesquisa o tipo de pesquisa realizado influencia seu papel e responsabilidades. Investigadores e funcionários competentes, informados, conscientes, compassivos e responsáveis dão a melhor proteção possível para os participantes humanos. Este domínio de padrões estabelece exigências para os investigadores e funcionários envolvidos em pesquisas com participantes humanos (*vide caixas de texto*). Como parte de seu PPPH, uma organização pode melhorar sua proteção a participantes se tiver um esquema de verificação e melhoria da competência de investigadores e funcionários.

**Comentário:** Em suma, os padrões de certificação da AAHRPP explicitam claramente que o **INVESTIGADOR e FUNCIONÁRIOS** devem trabalhar de acordo com todos os aspectos dos procedimentos do programa de proteção em pesquisa em humanos.

regulamentos, códigos e orientações aplicáveis.

Padrão II-5: O CRI ou CE mantém documentação de suas atividades.

- Elemento II.5.A. O CRI ou CE mantém um conjunto completo de materiais relevantes para a revisão do plano ou protocolo de pesquisa, por um período de tempo suficiente para atender as exigências regulatórias e legais, exigências do Patrocinador, e políticas e procedimentos.
- Elemento II.5.B. O CRI ou CE documenta as discussões e decisões sobre estudos e atividades de pesquisa de acordo com as exigências legais e regulatórias, exigências do Patrocinador, se houver, e políticas e procedimentos organizacionais.

## Padrões de Certificação da AAHRPP

### Domínio III: Pesquisador e Funcionários da Pesquisa

Padrão III-1: Além das leis e regulamentos aplicáveis a seguir, os Pesquisadores e Funcionários da Pesquisa aderem aos princípios e padrões éticos apropriados para as suas disciplinas. Ao desenhar ou realizar estudos de pesquisa, os Pesquisadores e Funcionários da Pesquisa têm a proteção dos direitos e bem-estar de participantes da pesquisa como uma preocupação principal.

- Elemento III.1.A. Pesquisadores e Funcionários da Pesquisa sabem quais das atividades que eles realizam são supervisionadas pelo Programa de Proteção em Pesquisa em Humanos, e eles buscam orientações quando apropriado.
- Elemento III.1.B. Pesquisadores e Funcionários da Pesquisa identificam e revelam interesses financeiros de acordo com as políticas organizacionais e exigências regulatórias; e, junto com a Organização, coordenam, gerenciam, minimizam ou eliminam conflitos de interesse financeiros.
- Elemento III.1.C. Os Pesquisadores empregam desenhos de estudo válidos de acordo com os padrões de sua disciplina. Os Pesquisadores desenham estudos de forma a minimizar os riscos para os participantes.
- Elemento III.1.D. Os Pesquisadores determinam que os recursos necessários para proteger os participantes estejam presentes antes da realização de cada estudo de pesquisa.
- Elemento III.1.E. Os Pesquisadores e Funcionários da Pesquisa recrutam participantes de forma justa e imparcial.
- Elemento III.1.F. Os Pesquisadores empregam processos de consentimento e métodos de documentação apropriados ao tipo de pesquisa e população estudada, enfatizando a importância da participação ampla e voluntária para promover a tomada de decisão esclarecida dos participantes.
- Elemento III.1.G. Os Pesquisadores e

### **Garantia de Qualidade e Controle de Qualidade**

Nas últimas décadas, vimos um desenvolvimento bem-vindo de orientações e regulamentos sobre projetos de pesquisa com seres humanos, como resultado da nossa melhor compreensão da forte necessidade de proteger seres humanos participantes de pesquisas – não tolerando mais a carência da ética na pesquisa e ciência.

Orientações não institucionais da Declaração de Helsinque e da Diretriz ICH GCP representam ideias gerais sobre a pesquisa em humanos. Estes documentos reconhecidos internacionalmente foram desenvolvidos por um grupo central internacional de profissionais que representam investigadores, indústria e autoridades regulatórias. No momento, eles não têm poder legal. No entanto, muitos países, patrocinadores e/ou organizações adotaram estes documentos éticos, válidos internacionalmente, considerando-os obrigatórios.

Além disso, cada jurisdição desenvolveu a sua própria estrutura legal para a proteção de participantes humanos em pesquisas. Tais PPPHs não institucionais são o arcabouço internacional e nacional da pesquisa em humanos, mas não obrigam ao cumprimento do controle de qualidade para manter uma determinada organização, CE ou investigador ou funcionários em total conformidade. De forma similar, as autoridades regulatórias nunca ou raramente são responsáveis pelo controle de qualidade a nível institucional, embora elas estabeleçam estruturas de garantia de qualidade legalmente válidas. Uma vez ou outra, agências regulatórias podem fazer uma inspeção em um centro de um estudo clínico específico. Mas estas inspeções não são “auditorias” completas de uma organização, CE ou investigadores e funcionários, garantindo total conformidade com regulamentos organizacionais e nacionais, ou SOPs escritos e aplicáveis.

Houve um aumento na demanda – mas não ainda legalmente aplicada – para que as organizações tomem providências para garantir que o bem-estar, privacidade e confidencialmente dos participantes sejam cuidados de forma apropriada. O trabalho de um CE está agora bem definido e é geralmente aceito. No entanto, no final, é o investigador e os funcionários do centro que têm controle sobre o bem-estar dos participantes durante a condução do estudo clínico.

Funcionários da Pesquisa têm um processo para tratar das preocupações, reivindicações ou solicitações de informação pelos participantes.

Padrão III-2: Os Pesquisadores e Funcionários da Pesquisa atendem os requisitos para a realização de pesquisa com participantes humanos e cumprem todas as leis, regulamentos, códigos e orientações aplicáveis; as políticas e procedimentos da Organização sobre proteção dos participantes da pesquisa; e as determinações do CRI ou CE.

- Elemento III.2.A. Os Pesquisadores e Funcionários da Pesquisa são qualificados por treinamento e experiência para suas funções em pesquisas, incluindo conhecimento das leis, regulamentos, códigos e orientações aplicáveis; padrões profissionais relevantes; e políticas e procedimentos da Organização sobre proteção dos participantes de pesquisa.
- Elemento III.2.B. Os Pesquisadores mantém a supervisão apropriada de cada estudo de pesquisa, assim como Funcionários de Pesquisa e estagiários, e delegam corretamente responsabilidade e funções da pesquisa.
- Elemento III.2.C. Os Pesquisadores e Funcionários da Pesquisa seguem as exigências do protocolo e plano da pesquisa, e aderem às políticas e aos procedimentos da Organização e às exigências ou determinações do CRI ou CE.

Elemento III.2.D. Os Pesquisadores e Funcionários da Pesquisa seguem as exigências de relato de acordo com as leis, regulamentos, códigos e orientações aplicáveis; as políticas e procedimentos da Organização; e exigências do CRI ou CE.



## Capítulo 4. Cenários de Revisão pelo Comitê de Ética

### 4.1 Introdução à Prática de Revisão pelo CE

Este último capítulo inclui vários grupos temáticos de cenários para o CE, que cobrem uma série de tópicos relacionados à ética na pesquisa com seres humanos, desde a revisão completa ou expressa do CE até o registro de estudos clínicos. Assuma que estes são cenários simplificados, embora a maioria represente casos reais. Além disso, como a informação é apresentada de forma resumida, é impossível fazer uma revisão da narrativa em profundidade. Cada conjunto de cenários aborda questões éticas específicas que devem ser identificadas e abordadas. Ao final de cada conjunto, são feitos comentários. A maioria dos cenários foi utilizada em atividades educacionais por membros do CE e mostraram ser úteis ao traduzir a teoria em prática, especialmente para membros inexperientes do CE.

Se este Guia for usado para fins educativos por membros do CE ou grupos de profissionais de pesquisa clínica, os cenários e seus comentários podem ser estudados por participantes e então discutidos para buscar um consenso. Vez por outra, você certamente perceberá que suas opiniões são diferentes daquelas opiniões refletidas aqui e daquelas dos colegas participantes. Isto é, na verdade, o que um processo de revisão sério deve refletir: a diversidade de opiniões e a busca e diálogo para um consenso.

Os cenários lidam com:

#### Questões de Ética em Estudos Clínicos:

- Relação risco-benefício.
- Processo de consentimento livre e esclarecido
- Participantes vulneráveis.
- Privacidade e confidencialidade.
- Monitorização da segurança dos dados.
- Procedimentos de recrutamento de participantes.
- Qualificação dos investigadores.
- Conflito de interesses.
- Seguro e indenização de estudos clínicos.
- Documentos essenciais de estudos clínicos.
- Registro de estudos clínicos.
- Divulgação dos resultados do estudo.

#### Questões de Procedimentos do CE:

- Leis locais e diretrizes institucionais.
- Revisão proporcional pelo CE.
- Revisão expressa/ completa (do comitê completo).
- Revisão continuada.
- Aceitabilidade do estudo.
- Emendas ao estudo.
- Relato de eventos adversos.
- Problemas previstos.
- Suspensão ou término de um estudo.
- Reclamações.
- Recursos.
- Não conformidade.

### **Relação Risco-Benefício – Cenários**

As páginas a seguir incluem cenários sobre a relação risco-benefício. O protocolo em cada cenário ilustra uma relação de risco-benefício aceitável ou não? Escreva os seus comentários, e leia os nossos.

#### **Relação Risco-Benefício - Cenário 1**

Dra. Kristianna Haugen – oncologista clínica – foi abordada por uma empresa de pesquisa que está realizando um estudo clínico fase I de um novo medicamento para o tratamento de um carcinoma de pulmão de pequenas células agudo para uma empresa farmacêutica dos EUA. O medicamento sob avaliação será testado em um pequeno grupo de pacientes com câncer em estágio avançado, e requer que o investigador colete amostras de sangue regulares, totalizando não mais que 800 ml ao longo de duas semanas, para avaliação de uma série completa de parâmetros farmacodinâmicos, farmacocinéticos, bioquímicos e hematológicos. O tamanho do tumor também será medido. A Dra. Haugen tinha informações pré-clínicas sobre o medicamento, de algumas publicações que ela leu alguns meses atrás, e acha que o novo medicamento que está sendo avaliado será um avanço no tratamento do câncer. Ela está naturalmente disposta a ser uma investigadora do estudo, e envia devidamente um pedido para avaliação pelo CE do seu hospital.

#### **Relação Risco-Benefício- Cenário 2**

O professor Chandra Sekaran – um eminente pediatra de uma instituição médica universitária– tem um interesse muito grande em vacinação infantil. Ele trabalhou em colaboração com um colega por algum tempo nos EUA para o desenvolvimento de uma nova vacina para uma certa infecção em crianças. O colega do professor Sekaran, que é funcionário de um grupo internacional de pesquisa de vacinas, está agora buscando investigadores apropriados que estejam dispostos a conduzir o estudo clínico. O risco de eventos adversos associados à vacina, como edema de braços e glândulas, é 5 em 100, e o risco de eventos adversos sérios relacionados à vacina, como a ocorrência de convulsões e lesão cerebral permanente, é 1 em 5.000. No entanto, o professor Sekaran está ciente que, se uma criança não receber a vacina, for infectada e contrair a doença, terá chance de cerca de 1 em 500 de desenvolver complicações graves, persistentes e que ameaçam a vida, como resultado da infecção. O professor Sekaran enviou um pedido ao seu CE para revisão.

#### **Relação Risco-Benefício- Cenário 3**

A professora Greta Garbo – uma endocrinologista pediátrica– recebeu uma pequena bolsa de pesquisa para realizar um estudo clínico que tem como objetivo identificar a idade no início do efeito do hormônio do crescimento em crianças, em relação a duas fórmulas infantis diferentes. Ela escreveu um protocolo de estudo, e pretende perguntar às mães com bebês que deram à luz no departamento de obstetria e ginecologia, se elas permitiriam que seus filhos participassem do estudo. O protocolo do estudo que a professora Garbo escreveu afirma que ela irá acompanhar as crianças desde o nascimento até 1 ano de idade. Ela também irá coletar uma amostra de sangue (4 ml) de cada criança nos meses 0, 6, 8, 10 e 12, para fazer testes para o fator de crescimento, com o objetivo de determinar a idade no início do efeito do hormônio do crescimento em crianças. Depois de preparar a documentação necessária, a professora Garbo envia o seu pedido ao CE da universidade para revisão.

### Comentários sobre a Relação Risco-Benefício – Cenário 1

A Dra. Haugen tem planos de tornar-se a investigadora de um estudo clínico fase I sobre câncer de pulmão. O estudo requer que ela colete amostras regulares de sangue, totalizando não mais do que 800 ml ao longo de duas semanas. O presidente do CE ficou surpreso, ao ler o protocolo, que 800 ml de sangue poderiam ser coletados de pacientes terminais com câncer. Sendo um especialista em hematologia, ele sabe que uma doação de sangue normal de indivíduos saudáveis varia de 200 a 550 ml, dependendo do país, e uma doação completa de sangue não deve a princípio ser repetida em menos de oito semanas. O presidente observou que o protocolo listava uma universidade médica bem conhecida do Reino Unido como um possível centro do estudo, então ele simplesmente enviou um e-mail para o presidente do CE daquela universidade e pediu a sua opinião sobre o protocolo em questão. Levou apenas algumas horas para a resposta por e-mail chegar: “*Não, não aceitamos o protocolo, pois é prejudicial e antiético coletar 800 ml de pacientes terminais – não há ganhos, apenas dor para participantes muito doentes.*” O presidente do CE não pôde desaproveitar o protocolo, o que só pode ser feito durante uma reunião de revisão completa do CE.

*Observação:* Na verdade, este Cenário representa um caso verdadeiro; os patrocinadores podem supor que, mesmo se um CE não aceitar o protocolo, talvez outro Comitê aceite. A consulta a outros CEs envolvidos na revisão do mesmo protocolo é, na verdade, uma boa prática e deve ser estimulada.

### Comentários sobre a Relação Risco-Benefício – Cenário 2

O professor Sekaran está pensando em participar de um novo estudo com uma vacina para certa infecção em sua área de especialidade. A revisão do CE está focada no risco de eventos adversos graves associados à vacina; a probabilidade de ocorrência de convulsões e lesão cerebral permanente com a vacina é de 1 em 5.000. Por outro lado, se uma criança não receber a vacina, for infectada e contrair a doença, o risco de desenvolver complicações sérias, persistentes e que ameaçam a vida é cerca de 1 em 500. Os membros do CE chegaram a um consenso que o desenvolvimento de uma vacina eficiente seria muito benéfico, uma vez que até 10 em 5.000 crianças irão desenvolver complicações graves pela própria doença. Embora efeitos colaterais sérios ocorram em 1 de 5.000 crianças vacinadas, o CE determinou que os benefícios superaram o risco. Uma informação adicional foi que a doença era bastante prevalente na comunidade onde o estudo seria realizado, oferecendo possíveis benefícios à sociedade e talvez proteção àqueles que estão participando do estudo.

*Observação:* É comum o cenário onde o risco de complicações da doença é avaliado em relação ao risco de complicações induzidas pela vacina. Há um debate em andamento sobre os benefícios gerais da vacinação da população, então nossas opiniões divergem neste caso.

### Comentários sobre a Relação Risco-Benefício – Cenário 3

A professora Garbo tem planos de realizar um estudo clínico com fórmula infantil que tem como objetivo identificar a idade de início dos efeitos do hormônio do crescimento em crianças. O protocolo do estudo especifica que ela irá acompanhar as crianças desde o nascimento até um ano de idade, e que ela irá coletar uma amostra de sangue (4 ml) de cada criança nos meses 0, 6, 8, 10 e 12, para fazer testes para o fator de crescimento. O presidente do CE entendeu que este é um estudo intervencional que envolve mais do que riscos mínimos, e também percebeu que a população do estudo é vulnerável por natureza. O pedido ao CE estava sujeito a revisão completa pelo CE. Os membros do CE não identificaram riscos de maior



preocupação, e aceitaram o pedido como apresentado. O estudo foi considerado como cientificamente válido. Outro fator importante foi que o investigador poderia fazer um exame físico completo em cada consulta, informar os pais sobre os resultados do teste da amostra de sangue, e também estar disponível para consulta em caso de quaisquer problemas relacionados à saúde durante a realização do estudo. Os membros do CE consideraram que isso seria um benefício importante para as crianças e seus pais.

*Observação:* Coletar amostras de sangue não está associado a um risco maior do que o nível mínimo, embora exista algum nível de desconforto imediato ou a curto prazo.

### **Processo de Consentimento Livre e esclarecido – Cenários**

As páginas seguintes incluem cenários sobre o processo de consentimento livre e esclarecido. Escreva os seus comentários, e leia os nossos.

#### **Cenário Processo de Consentimento Livre e esclarecido - Workshop**

Hoje é sexta-feira, 13 de julho, e o CE institucional programou um workshop educativo para 13 funcionários do centro do estudo e três novos membros do CE. O foco do workshop é o processo de consentimento livre e esclarecido. Existem cinco cenários que o vice-presidente irá discutir com os participantes do workshop.

O vice-presidente - Dr. William Wang – apresenta o primeiro cenário. *“O primeiro cenário representa um pedido recente ao CE para um estudo clínico para o tratamento de gripe/influenza. Os potenciais participantes foram recrutados do pronto-socorro do hospital, quando vieram para tratar os agudos de gripe. Os participantes foram informados sobre o estudo pelo gerente do PS. Aqueles que concordaram em participar encontraram o investigador para um exame físico completo, fizeram alguns testes laboratoriais, e receberam mais informações sobre o estudo antes de assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido e começarem o tratamento do estudo. Você vê algum problema com este processo de consentimento livre e esclarecido?”* Nenhum dos participantes do workshop mostrou interesse em responder a pergunta, então o Dr. Wang continuou: *“Bem, meus amigos, esse cenário é sobre o tempo decorrido entre a realização da entrevista de consentimento e a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido – o período chamado de período de espera. Os potenciais participantes devem ter tempo suficiente para ler o termo de consentimento livre e esclarecido, fazer perguntas e consultar parentes ou amigos. Então o período de espera não deve normalmente ser menor do que um dia. Em alguns países, ouvi dizer que pode levar semanas até que o participante esteja pronto para tomar uma decisão. No cenário atual, lidamos com uma doença relativamente leve: gripe/influenza. O mais importante é que a gripe é um doença que começa de uma hora para outra e pode durar apenas cinco dias, então o período de espera não pode ser longo, uma vez que a doença já teria passado. O que sugerimos ao investigador do estudo atual foi que assegurasse tempo suficiente aos participantes para estudarem o termo de consentimento, para poderem consultar um parente ou amigo - talvez por telefone - e então se reunirem com o investigador novamente antes de decidirem se iriam participar ou não.”*

*Observação:* É importante que os membros do CE não apenas estudem o termo de consentimento livre e esclarecido, mas também compreendam o processo de consentimento livre e esclarecido. Um fator importante do processo é o *período de espera*. A princípio, o período de espera deve ser longo o suficiente para garantir que os potenciais participantes compreendam todos os aspectos do termo de consentimento.

O Dr. Wang continua com o segundo cenário. “O primeiro cenário nos mostrou que precisamos dar ao possível participante tempo suficiente e apoio suficiente para poder refletir e compreender o conteúdo do termo de consentimento livre e esclarecido. Um aspecto importante para atingir esse objetivo é passar uma mensagem clara no termo de consentimento livre e esclarecido, usando linguagem acessível para leigos. O termo de consentimento deve ser o mais curto possível, sem comprometer a compreensão do seu conteúdo. Às vezes, o nosso CE se depara com termos de consentimento livre e esclarecido de 15-20 páginas, que usam uma linguagem que apenas advogados compreendem; escritos por advogados para outros advogados, e não para os potenciais participantes. Alguém poderia me dizer como podemos evitar tais termos de consentimento? O Dr. Wang olha ao redor para

os participantes do workshop, e seus olhos param em uma jovem com óculos pequenos e redondos. Ela se mexe nos seus óculos, olha para o Dr. Wang e responde: “Bem, primeiro eu sugiro que o consentimento livre e esclarecido deva ser escrito por um investigador ou uma pessoa com conhecimento profundo sobre o protocolo e a ciência por trás do estudo. E segundo, eu não acho que um advogado deve envolver-se na redação de um termo de consentimento livre e esclarecido, principalmente porque não é um documento legal, mas um documento padronizado que irá facilitar o processo de obtenção do consentimento do participante. É sempre arriscado que um documento se torne técnico e longo quando o objetivo é cobrir os aspectos legais.” Dr. Wang olhou surpreso e continuou: *“Sim, a sra. está totalmente certa. No entanto, pode ser uma boa prática ter algum aconselhamento legal sobre a versão final do termo de consentimento. Além disso, muitas frases em um termo de consentimento livre e esclarecido são frases padrões, e este é o motivo pelo qual postamos várias destas frases no website do nosso CE. O tamanho de um termo de consentimento livre e esclarecido pode ser restrito a 3-4 páginas, o que ainda assim permite que os 20 pontos obrigatórios listados pela Diretriz ICH GCP E6 sejam abordados de forma apropriada. Uma informação adicional – é melhor ter um termo claro, que cobre todos os aspectos do estudo, do que ter participantes abandonando o estudo simplesmente porque não foram bem informados sobre suas responsabilidades, regimes de tratamento e tipos de exames.”*

*Observação:* A regra número um para o CE ao garantir que o processo de consentimento livre e esclarecido estará de acordo com os padrões aceitáveis é deixar claro que termos técnicos e científicos não devem ser incluídos e que o termo seja mantido o mais curto possível.

*“Então podemos concluir que se deve dar tempo suficiente para que os potenciais participantes possam refletir sobre as informações referentes ao estudo, e que as informações devem ser factuais e relativamente fáceis de entender por um leigo. Agora deixe-me abordar outro aspecto importante do processo de consentimento livre e esclarecido”,* o Dr. Wang continua. *“Vamos abordar a linguagem usada no termo de consentimento. Como vocês todos devem saber, muitas pessoas em nossa sociedade dominam o inglês, mas a maioria não compreende ou apenas compreende vagamente o inglês. Essa é razão pela qual que temos que traduzir o consentimento livre e esclarecido do inglês para o chinês, para que todos ou a maioria dos nossos colegas da sociedade possam ter a possibilidade de participar de um estudo clínico. Você acha que é fácil fazer a tradução, e quem seria a melhor pessoa para fazer isso?”* A jovem com os óculos pequenos e redondos novamente sugere: *“A pessoa mais qualificada deve ser o investigador.”* *“Bem, desta vez, a senhorita pode não estar totalmente certa. Na nossa experiência, observamos que os investigadores não são bons tradutores. No meu modo de pensar, a melhor tradução de um termo de consentimento só pode ser feita quando dois tradutores certificados são consultados; um traduz do inglês para o chinês, e o outro traduz novamente do chinês para o inglês, e depois eles fazem uma reunião para discutirem quaisquer diferenças entre o original em inglês e a versão em inglês traduzida novamente. Na verdade, uma grande parcela das discussões em reuniões de revisão do CE é focada nas disparidades dos termos de consentimento entre o inglês e chinês, e isso pode ser evitado ao usar tradutores certificados.”*

*Observação:* Um termo de consentimento livre e esclarecido traduzido corretamente garante que as informações originais sejam corretamente apresentadas aos potenciais participantes não nativos da língua inglesa.

*“Prezados colegas, agora reservamos um tempo de espera razoável para os potenciais participantes digerirem um termo de consentimento livre e esclarecido traduzido profissionalmente, com um texto curto e de fácil compreensão, antes de eles decidirem*

*se participarão ou não. Você acha que fizemos o suficiente?”*, o Dr. Wang pergunta aos participantes. Um dos representantes do workshop – um médico jovem com um estetoscópio vermelho pendurado em seu pescoço de uma forma bem estilosa – levanta o seu braço. *“Bem, Dr. Wong, gostaria apenas de saber como podemos ter certeza que os potenciais participantes foram na verdade submetidos a um processo de consentimento livre e esclarecido justo? Digo, em teoria, isso pode parecer ok no papel, mas e a prática? O risco é que um investigador muito ocupado convença um participante rápida e espertamente a participar, sem passar por todo o processo de consentimento, conforme foi detalhado no pedido ao CE e aprovado pelo CE. Os participantes podem não querer chatear o médico e não irão então fazer nenhuma pergunta difícil, nem se recusar a participar.”* O Dr. Wang olha feliz e aponta o seu dedo para a sua cabeça: *“Você compreendeu, mas entendeu errado o meu nome – Dr. Wang, não Dr. Wong. O CE tem pouca ou nenhuma chance de garantir um processo de consentimento livre e esclarecido factual e justo. Eu gostaria de receber sugestões como abordar esse problema delicado? O Dr. Wang senta-se na cadeira do presidente do CE na ponta da mesa e espreguiça. “Nenhuma proposta? Eu irei provavelmente surpreender vocês ao afirmar que preferiria qualquer outra pessoa para obter o consentimento de potenciais participantes do que o investigador. Isso é o que eu sempre faço em minha própria pesquisa, uma vez que cometi este mesmo erro no passado – por exemplo, apressando o processo de consentimento livre e esclarecido. Hoje, sempre delego o processo de consentimento livre e esclarecido à enfermeira da pesquisa, já que ela é considerada mais como uma amiga pelos potenciais participantes, e eles sabem que podem fazer perguntas ‘idiotas’ em vez de ficarem quietos.”*

*Observação:* Um membro da equipe da pesquisa, e não o investigador, é normalmente mais adequado para administrar o processo de consentimento livre e esclarecido. No entanto, alguns países têm obrigações legais que só médicos qualificados podem obter o consentimento livre e esclarecido.

*“Temos apenas mais 10 minutos neste workshop, então podem me fazer uma ou duas perguntas,”* diz o Dr. Wang. Um dos representantes, que estava mexendo em seu celular durante todo o workshop, se manifesta e pergunta: *“E os potenciais participantes que não conseguem entender as informações do consentimento? Eles simplesmente não compreendem o que significa um produto em estudo ou consentimento livre e esclarecido. Poderíamos simplesmente pular o processo de consentimento livre e esclarecido para aqueles indivíduos e, sem perder tempo, simplesmente incluí-los no estudo?”* O Dr. Wang reflete sobre a pergunta sem mostrar qualquer sinal de aborrecimento. *“Alguns indivíduos nunca entendem,”* ele resmunga. *“Quando um possível participante não consegue compreender o conteúdo do consentimento livre e esclarecido, precisamos envolver um representante do possível participante no processo de consentimento. Crianças e participantes com pouca capacidade de tomar decisões são exemplos de potenciais participantes que precisam ter um representante – um pai/mãe, parente ou cuidador, por exemplo. O processo de consentimento livre e esclarecido em tais estudos deve ser examinado cuidadosamente pelo CE, para garantir com total certeza que cada participante tenha um representante que participou do consentimento livre e esclarecido, e posteriormente tome a decisão de participar, ou não.”*

*Observação:* Para o consentimento livre e esclarecido envolvendo potenciais participantes vulneráveis, um representante deve estar presente e envolvido em todo o processo de consentimento.

Finalmente, o Dr. Wang declara: *“O tempo acabou. Por favor, assinem a lista de presença no workshop, e iremos enviar a vocês um certificado de participação, como é exigido para novos membros do CE e investigadores inexperientes.”*

### Processo de Consentimento Livre e esclarecido – Cenário 1

Podemos cobrar uma taxa dos participantes durante a realização de um estudo?

O Dr. Olle Bo é um cirurgião especialista em um hospital universitário. Uma de suas áreas de especialidade é o tratamento cirúrgico do ronco. Alguns dispositivos antirronco podem ser muito simples, mas outros são muito complexos. A maioria dos dispositivos similares está disponível em farmácias ou por compra via correio. No entanto, ronco grave pode causar problemas respiratórios em pacientes, tornando-os grandes candidatos a procedimentos cirúrgicos. No hospital onde o Dr. Bo trabalha, o participante tem que cobrir parte dos custos do dispositivo e da cirurgia para ronco – US\$700 dólares para parte do custo da cirurgia, e US\$500 dólares pelo custo total do dispositivo para ronco. Uma empresa de dispositivos médicos norte-americana convidou agora o Dr. Bo a participar de um estudo para testar a segurança e eficácia de seu novo procedimento de implante no palato mole para redução do ronco palatal. O palato mole é a parte do meio do céu da boca. O dispositivo antirronco é um implante trançado de filamentos de poliéster. O Dr. Bo concorda em participar como investigador, e começa a rascunhar o termo de consentimento livre e esclarecido. *“Haverá uma taxa de participação neste estudo clínico de 700 dólares no total. Essa taxa corresponde à taxa para a cirurgia, que você deve pagar mesmo que decida não participar do estudo, mas ao invés fazer uma operação normal não associada ao estudo. No entanto, como participante do estudo, não será cobrado o custo do dispositivo para ronco em estudo, um custo que normalmente seria de 500 dólares.”* Ao finalizar o termo de consentimento, o Dr. Bo o envia, juntamente com todos os documentos de pedido de aprovação, ao CE.

### Processo de Consentimento Livre e esclarecido - Cenário 2

O texto do consentimento livre e esclarecido pode ser melhorado?

A Dra. Elisabeth Crown acabou de formar-se na faculdade de medicina e iniciou a sua residência no mesmo hospital universitário. O professor Jonathan Boss decidiu envolver a Dra. Crown em um estudo clínico iniciado pelo investigador que envolve coleta de medula óssea de voluntários saudáveis. O professor Boss pergunta à Dr. Crown sobre o seu interesse em ser uma coinvestigadora. A Dr. Crown não está muito interessada, porque não tem muita familiaridade com os procedimentos envolvidos na coleta de biópsias da medula óssea e está, na verdade, mais interessada em realizar pesquisa com idosos. Mas ainda assim ela acha difícil recusar o convite, então ela responde: *“Claro. Obrigado por se lembrar de mim.”* O professor Boss responde: *“Legal. Por favor, prepare um termo de consentimento livre e esclarecido definindo as linhas gerais do estudo. Nós não temos recursos, e o hospital não poderá cobrir quaisquer custos para efeitos colaterais que possam ocorrer durante a biópsia. Os participantes também devem ser informados que não poderão reivindicar quaisquer direitos de propriedade sobre suas células coletadas, uma vez que iremos certamente apresentar uma patente.”* A Dra. Crown não tem experiência nenhuma em redigir termos de consentimento livre e esclarecido, mas é orgulhosa demais para reconhecer a sua falta de conhecimento. Então, ela escreve o termo de consentimento livre e esclarecido, incluindo as duas frases seguintes: *“Renuncio a qualquer possibilidade de compensação por danos que eu possa sofrer como resultado da participação nesta pesquisa. Ao dar meu consentimento em participar desta pesquisa, eu abro mão de quaisquer direitos de propriedade que eu possa ter sobre amostras de tecido ou fluidos corporais coletadas durante a pesquisa.”* O professor Boss não leu cuidadosamente todo o termo de consentimento livre e esclarecido antes de enviar o pedido fosse ao CE.



### Comentários sobre o Processo de Consentimento Livre e esclarecido - Cenário 1

Podemos cobrar uma taxa dos participantes durante a realização de um estudo?

O Dr. Bo está planejando iniciar um estudo cirúrgico com um dispositivo para o ronco. No termo de consentimento livre e esclarecido do participante ele afirma: “Haverá uma taxa de participação neste estudo clínico de 700 dólares no total. Essa taxa corresponde à taxa para a cirurgia, que você deve pagar mesmo que decida não participar do estudo, mas ao invés fazer uma operação normal não associada ao estudo. No entanto, como participante do estudo, não será cobrado o custo do dispositivo para ronco em estudo, um custo que normalmente seria de 500 dólares..” Os membros do CE acharam que cobrar dos participantes do estudo seria polêmico. Depois de algumas discussões, o presidente do CE resumiu: “Pode ser visto como apropriado por alguns, mas não por outros. Neste cenário, será cobrado do participante exatamente o mesmo valor pela cirurgia que pelo tratamento padrão. No entanto, não haverá taxa para o dispositivo antirronco em teste, enquanto tal taxa é cobrada quando a cirurgia é realizada no contexto do tratamento padrão. Este esquema de cobrança parece ser razoável, uma vez que foi afirmado de cara no termo de consentimento livre e esclarecido, e o paciente tem uma escolha de participação. No entanto, cobrar pelo teste do dispositivo antirronco não seria considerado eticamente válido por muitas pessoas, uma vez que é ainda um produto experimental cuja segurança e eficácia não foram comprovadas, e é fornecido gratuitamente pelo patrocinador.”

*Observação:* Uma regra prática é que o participante do estudo não deve pagar por qualquer exame, investigação ou tratamento que tenha sido coberto pelo orçamento do estudo - neste caso, pago por um patrocinador. Cobrança dupla não é aceitável.

### Comentários ao Processo de Consentimento Livre e esclarecido – Cenário 2

O texto do termo de consentimento livre e esclarecido pode ser melhorado?

O professor Boss perguntou à Dra. Crown, uma médica residente, se ela gostaria de ser a coinvestigadora em estudo iniciado pelo investigador relacionado a coleta de medula óssea. Ele pediu à Dra. Crown que ela redigisse o termo do consentimento livre e esclarecido. Ela o fez, incluindo as duas frases seguintes, conforme sugerido pelo professor Boss: “Renuncio a qualquer possibilidade de compensação por danos que eu possa sofrer como resultado da participação nesta pesquisa. Ao dar meu consentimento em participar desta pesquisa, eu abro mão de quaisquer direitos de propriedade que eu possa ter sobre amostras de tecido ou fluidos corporais coletadas durante a pesquisa.” O presidente do CE leu o termo de consentimento e refletiu: “Esse é um caso muito incomum de termo de consentimento livre e esclarecido enviado pelo professor Boss. O consentimento não deve conter qualquer texto que leve o participante a renunciar a quaisquer direitos legais, ou isentar o investigador, instituição ou patrocinador de responsabilidade por negligência. Isso poderia ser melhor redigido desta forma: ‘Este hospital não é capaz oferecer compensação ou absorver os custos do tratamento médico necessário caso você sofra danos como resultado da participação nesta pesquisa. O seu tecido obtido nesta pesquisa pode ser usado para estabelecer uma linhagem celular que pode ser patenteada e licenciada pela universidade.’”

*Observação:* Aspectos éticos de não oferecer compensação por danos causados como resultado da participação no estudo são abordados em outros locais neste Guia.



### **Participantes Vulneráveis - Cenários**

As páginas seguintes incluem cenários que envolvem participantes vulneráveis. O protocolo descrito em cada cenário inclui participantes vulneráveis? Escreva os seus comentários, e leia os nossos.

#### **Participantes Vulneráveis - Cenário 1**

A batida na porta foi alta e urgente. *“Entre, por favor,”* disse o Dr. Gregoris Markantonis. *“Entre, entre; sente-se. Você aceita uma água gelada?”* Stefanos estava ansioso para iniciar a conversa e discutir o novo estudo com o Dr. Markantonis, mas ele aceitou a oferta gentil de uma água gelada. *“Agora, o que você veio discutir comigo?”* Dr. Markantonis perguntou. *“Tenho outro estudo sobre vacina, como você já sabe, e estava pensando se você não teria interesse em cuidar dele,”* disse Stefanos. *“Você poderia explicar um pouco melhor?”* perguntou o Dr. Markantonis. Stefanos tirou o protocolo do estudo de dentro da pasta. *“Está tudo aqui no protocolo,”* ele disse. *“Você já teve tempo para ver aquele que eu enviei para você antes?”* *“Oh, sim, sim, sim,”* disse o Dr. Markantonis. *“Mas eu gostaria de passar repassá-lo rapidamente com você antes de enviá-lo ao CE para revisão.”* Stefanos voltou-se para a sinopse do protocolo. *“Vamos ver agora, estamos procurando bebês para esse estudo, e eles devem ter entre 12 e 18 meses.”* O Dr. Markantonis respondeu: *“Pode ser um pouco difícil convencer as mães a permitirem que seus filhos participem, mas tenho uma excelente enfermeira de pesquisa que tem muita experiência nestes tipos de estudos.”* Stefanos e o Dr. Markantonis continuaram a revisar o restante da sinopse do protocolo juntos. Finalmente, o Dr. Markantonis disse: *“Vou enviar o pedido ao CE a tempo para a próxima reunião. Verifiquei a documentação do consentimento livre e esclarecido, e está ok para mim. Entrarei em contato assim que eu receber uma resposta deles.”*

#### **Participantes Vulneráveis - Cenário 2**

A Dra. Jacqueline Dupont, uma oncologista, quer ser a investigadora de um estudo fase I para avaliar as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas de um novo medicamento para o tratamento de pacientes terminais com carcinoma de pulmão de pequenas células. Os estudos pré-clínicos do novo medicamento provaram eficácia em estudos em animais realizados pela empresa que está desenvolvendo o medicamento, mas a empresa tem poucas informações sobre como é metabolizado e a dosagem segura para uso em humanos. Como esse é um estudo fase I de um novo medicamento, é extremamente importante que todas as amostras de sangue coletadas dos participantes do estudo o sejam em intervalos de tempo específicos, para que os vários parâmetros possam ser calculados de forma precisa. O patrocinador estimou que seria preciso coletar aproximadamente 300 ml de sangue de cada paciente em um período de duas semanas. O protocolo e a planilha de informações dos participantes para o estudo estão claramente escritos e, com termos leigos, mostrando aos participantes do estudo o que irá acontecer com eles durante a sua participação no estudo. O patrocinador forneceu à Dra. Dupont o protocolo do estudo, a brochura do investigador dando as linhas gerais de todos os dados pré-clínicos e estudos realizados em animais até o momento, o termo de consentimento livre e esclarecido e a documentação do seguro. O patrocinador também assinou a documentação de indenização do hospital e, além disso, forneceu o equipamento necessário para realização do estudo. A Dra. Dupont então envia um pedido para o CE do seu hospital para realizar o estudo.

#### **Participantes Vulneráveis - Cenário 3**

A Dra. Jane Higgins é uma psiquiatra que trabalha em uma unidade psiquiátrica de um hospital comunitário local. Ela é especialista no tratamento de pacientes com

doenças psiquiátricas, particularmente aquelas com demência. Como resultado de seu trabalho de pesquisa em sua área de medicina, ela recebe um telefonema do diretor médico de uma empresa farmacêutica multinacional. *“Dra. Higgins, aqui é o Dr. Tim Lewis. Sou o diretor médico de uma empresa de biotecnologia chamada Neuropharm Limited,” ele disse alegremente. “Somos uma empresa internacional de biotecnologia, com sede na Carolina do Norte nos EUA. Você teria interesse em coordenar um estudo clínico para nós como investigadora?” “Por favor, fale mais sobre o estudo,” respondeu a Dra. Higgins. Dr. Lewis continuou a descrever o estudo: “Basicamente, queremos examinar o sangue de grupos de participantes – os idosos com demência senil leve – coletando uma pequena quantidade de sangue deles e então analisando o sangue para marcadores genéticos relacionados a demência e dois regimes de tratamento. Vou enviar-lhe uma cópia do protocolo que escrevemos, e também a documentação de consentimento livre e esclarecido.” “Obrigado, fico no aguardo,” respondeu a Dra. Higgins. Ela posteriormente recebe os documentos da empresa de biotecnologia e está muito interessada em conduzir o estudo, então ela envia devidamente um pedido ao seu CE.*

### **Comentários sobre Participantes Vulneráveis - Cenário 1**

O Dr. Markantonis será o investigador do estudo de uma vacina, que envolve bebês de 12-18 meses de idade. Na revisão do CE, os membros do comitê inicialmente discutiram os aspectos éticos da realização de estudos de vacinas em bebês e não em adultos. Um dos membros do CE é uma especialista em doenças infecciosas, e ela esclarece que estudos de vacinas são normalmente mais realizados em bebês ou crianças, uma vez que elas são a população-alvo. Então, seria um problema ético não incluir bebês ou crianças em tais estudos de vacinas. A segunda questão levantada está relacionada à vulnerabilidade dos participantes e o processo de consentimento livre e esclarecido. O presidente do CE lê o procedimento operacional padrão do CE:

*“Uma vez que crianças não podem legalmente dar consentimento para participar da pesquisa em seu próprio nome, é exigida a permissão de pelo menos um dos pais ou guardião legal antes da inclusão de um menor de idade em um estudo; (1) Pesquisa envolvendo não mais do que riscos mínimos exige a permissão de pelo menos um dos pais (ou guardião); (2) Pesquisa que envolva mais do que riscos mínimos, mas apresente a perspectiva de benefícios diretos aos indivíduos participantes, exige a permissão de pelo menos um dos pais (ou guardião); (3) Pesquisa que envolva mais do que riscos mínimos, mas não apresente a perspectiva de benefícios diretos aos indivíduos participantes, só conhecimento generalizado (benefício para a sociedade), exige a permissão do pai e da mãe; (4) Pesquisa que apresente uma oportunidade para compreender, evitar ou aliviar um problema sério que esteja afetando a saúde ou bem-estar das crianças, mas NÃO ofereça benefícios diretos ao paciente ou benefício para a sociedade (indireto), exige a permissão do pai e da mãe.”*

O CE decide aprovar o pedido. Uma vez que todos os membros concordam que a pesquisa em questão envolve mais do que riscos mínimos, mas apresenta a perspectiva de benefícios aos participantes individuais, o CE determina que a permissão de pelo menos um dos pais/guardião é suficiente.

*Observação:* As crianças são consideradas uma população vulnerável da pesquisa porque suas capacidades emocionais e intelectuais são limitadas, e elas são portanto legalmente incompetentes para dar um consentimento livre e esclarecido válido.

### **Comentários sobre Participantes Vulneráveis - Cenário 2**

O Dr. Dupont, um oncologista, planeja ser o investigador de um estudo fase I de um novo medicamento para tratamento de pacientes terminais com carcinoma do pulmão de pequenas células. Embora a população do estudo seja vulnerável, pois os

pacientes são terminais, a revisão do CE conclui que é importante permitir que pacientes terminais participem de estudos clínicos relevantes, mesmo que a possibilidade de receber um tratamento curativo seja zero, ou quase zero. O racional científico deste estudo é considerado aceitável, já que os medicamentos para o câncer são muito tóxicos para serem administrados a voluntários saudáveis; não há outra opção para avançar o nosso conhecimento na descoberta de tratamentos melhores para futuros pacientes com câncer.

*Observação:* As populações vulneráveis não devem ser omitidas automaticamente do convite para participar em um estudo clínico. A decisão final será sempre do participante e, neste cenário, também do(s) pai(s) ou representante legalmente autorizado.

### **Comentários sobre Participantes Vulneráveis - Cenário 3**

A Dra. Higgins é uma psiquiatra especializada no tratamento de pacientes com doenças psiquiátricas, particularmente demência. Ela foi convidada a participar de um estudo que tem como objetivo examinar o sangue de idosos com demência senil leve, em busca de marcadores genéticos relacionados à doença, bem como examinar dois regimes de tratamento estabelecidos. O CE rapidamente identifica a potencial vulnerabilidade da população do estudo, mas também considera o estudo válido cientificamente e de baixo risco. O protocolo abordou o processo de consentimento livre e esclarecido para amostras de tecidos e marcadores genéticos, então estas não são questões que preocupam. No entanto, o termo de consentimento livre e esclarecido está para ser assinado apenas pelos participantes do estudo e não por terceiros que os representem. O CE deve aceitar o protocolo sob a condição que pelo menos um representante legalmente autorizado assine o termo de consentimento livre e esclarecido juntamente com o participante, para garantir a participação voluntária no estudo.

*Observação:* O diagnóstico de demência não configura automaticamente incapacidade de decisão em indivíduos afetados pela doença. Especialmente nas fases iniciais da demência, muitas pessoas continuam capazes de tomar uma grande variedade de decisões, incluindo a decisão de participar da pesquisa. Os pontos de vista aqui sobre o processo de consentimento livre e esclarecido neste estudo de demência são variados.

### **Privacidade e Confidencialidade – Cenários**

As páginas a seguir incluem um cenário sobre uma discussão entre o investigador de um estudo genético e um potencial participante do estudo. Por favor, tente responder às perguntas levantadas pelo potencial participante.

#### **Privacidade e Confidencialidade – Cenário 1**

A Dra. Maria Lucia é uma bioquímica clínica em um hospital afiliado à universidade, e está atualmente planejando seu primeiro estudo sobre tratamento genético. Ela está planejando coletar amostras de sangue e fazer análise de DNA em 100 idosas diagnosticadas com osteoporose, e incluir esta análise em um estudo patrocinado pela indústria, para relacionar a análise do DNA com a resposta ao tratamento. A osteoporose, em termos simples, é diagnosticada através de radiografia do esqueleto, testes laboratoriais e testes de densidade óssea. Na fase de planejamento do estudo, a Dra. Lucia pede a um de seus colegas, Dr. Eugenio Bennato, para atuar como um possível participante do estudo, para identificar pontos-chave para o processo de consentimento livre e esclarecido. A Dra. Lucia pergunta ao Dr. Bennato, *“Então, o sr. agora ouviu os detalhes do estudo genético a que foi convidado a participar. O sr. tem alguma preocupação ou pergunta que eu poderia ajudar a esclarecer?”* O Dr. Bennato olha silenciosamente para fora da janela por um momento e então responde em sua voz límpida, *“Sim, na verdade, tenho seis grandes preocupações. Como a minha confidencialidade e privacidade serão protegidas? Quais são os meus direitos em relação ao meu DNA? Posso tirar o meu DNA do estudo? Por quanto tempo você planeja manter o DNA? O que eu ficarei sabendo sobre os resultados do meu DNA? Você irá usar o meu DNA para outros fins?”* A Dra. Lucia olha com grande surpresa para o seu colega e sussurra: *“Mamma Mia. De onde vieram todas essas perguntas difíceis?”* O Dr. Bennato aponta para um livro na escrivaninha: *“Acabei de ler aquele livro ali: ‘Revisão de Estudos Clínicos: Um Guia para o Comitê de Ética.’”*

#### **Comentários sobre Privacidade e Confidencialidade – Cenário 1**

O Dr. Bennato é um possível participante de um estudo clínico genético que a Dra. Lucia está planejando atualmente. A Dra. Lucia está começando o seu primeiro estudo genético, e ela agora enfrenta as seis difíceis questões levantadas pelo Dr. Bennato, que diz: *“Vou ajudá-la a responder.”* Ele pega o livro em sua escrivaninha e lê:

*“Como a minha confidencialidade e privacidade serão protegidas?”* Resposta: *“O seu DNA será armazenado e mantido confidencial em meu laboratório. Existe uma possibilidade de que a Dra. Lúcia e a empresa patrocinadora desta pesquisa venham a estudar o seu DNA.”*

*“Quais são os meus direitos em relação ao meu DNA?”* Resposta: *“A Dra. Lucia será responsável por decidir como ele será usado. Ela pode usar o seu DNA em outra pesquisa. Podemos acabar descobrindo que o seu DNA tem valor terapêutico ou comercial. Você dá permissão para este uso?”*

*“Posso tirar o meu DNA do estudo?”* Resposta: *“Sim, você pode pedir à Dra. Lucia, e ela irá tentar parar os estudos adicionais. No entanto, pode ser impossível localizar e interromper alguma pesquisa futura depois que os materiais tiverem sido compartilhados com outros pesquisadores.”*

*“Por quanto tempo você planeja manter o DNA?”* Resposta: *“A Dra. Lucia ou seus colaboradores irão manter a amostra do seu DNA por não mais do que 50 anos.”*

*“O que eu ficarei sabendo sobre os resultados do meu DNA?” Resposta A: “Não há nenhum benefício direto deste estudo para você, uma vez que não será fornecido nenhum resultado do seu teste de DNA.” E resposta B: “Se obtivermos informações que possam afetar a sua saúde, iremos informá-la da existência deste dado. Você pode então decidir se deseja saber os detalhes.”*

*“Você usará o meu DNA para outros fins?” Resposta: “O seu DNA pode ser usado pela Dra. Lucia ou outros cientistas para pesquisas adicionais.”*

A Dra. Maria Lucia usa exatamente essas palavras para escrever o termo de consentimento livre e esclarecido, e o envia juntamente com os outros documentos para o CE local. Na carta resposta, o presidente do CE afirma que a informação do termo de consentimento está perfeita, e que a Dra. Lucia está convidada para o próximo workshop de treinamento em ética de pesquisa da instituição, para fazer uma apresentação rápida sobre como participantes de estudos com DNA devem ser informados.

*Observação:* Diretrizes locais detalhadas foram desenvolvidas para estudos com DNA, e elas devem ser consultadas para uma melhor compreensão. Por exemplo: alguns países exigem revisão do CE para cada estudo genético quando as identidades dos participantes são conhecidas.



### **Monitorização de Segurança dos Dados – Cenários**

Este cenário aborda a monitorização de segurança dos dados. Qual ação deve ser tomada pelo CE? Escreva os seus comentários, e leia os nossos.

#### **Monitorização de Segurança de Dados – Cenário 1**

O CE vai revisar um estudo sobre septicemia fase I com 36 participantes, centro único, patrocinado por uma empresa internacional de biotecnologia. O presidente do CE, Dr. Ping Wang, está preocupado com os aspectos de segurança do estudo, uma vez que a taxa de mortalidade é normalmente alta em pacientes com septicemia – às vezes chega a 30%. O Dr. Wang chama o investigador do estudo, o Dr. Su Liu, e o informa: *“O CE não poderá revisar o seu pedido nesse momento. O CE pede que um comitê independente monitore o estudo e que você apresente um relatório de segurança ao comitê.”* O Dr. Liu compreende totalmente as preocupações e está ciente que alguns dos participantes irão morrer durante a realização do estudo. O Dr. Liu afirma claramente que irá contactar o patrocinador e posteriormente irá redigir um novo protocolo para o CE revisar. Depois de uma conversa, o investigador e o patrocinador decidem estabelecer um comitê de monitorização de segurança de dados (CMSD) para esse estudo – formado por um intensivista independente do estudo, um bioestatístico e o diretor do centro de estudos clínicos na instituição. Cada um dos três membros do comitê receberá informações de segurança durante a realização do estudo – via email do monitor do estudo. O presidente do comitê de monitorização pode convocar uma reunião do comitê a qualquer momento. Uma análise interina não cega de segurança será realizada depois que 12 participantes tiverem sido tratados, e então o comitê irá informar ao patrocinador e o CE sobre as suas interpretações e recomendações. O Dr. Liu envia o seu pedido revisado ao CE, tendo como base esta nova estratégia.

#### **Comentários sobre a Monitorização de Segurança de Dados - Cenário 1**

O Dr. Wang, o presidente do CE, estuda rapidamente o pedido revisado enviado para o CE pelo Dr. Liu. Ele revisa especificamente a seção adicionada sobre o CMSD e acha o protocolo completo, e até excepcional, e pensa: *“Na verdade, vou pedir tais procedimentos de monitorização para outros estudos, especialmente estudos realizados em um único centro incluindo participantes com várias doenças. É muito difícil para nós no CE sabermos exatamente o que acontece no estudo a nível local, mas a monitorização independente de dados e segurança irá oferecer alguma garantia para o CE e os participantes. Muito bem! Espero que seja comprovada a eficácia do produto experimental em estudo, uma vez que precisamos de tratamentos eficazes para pacientes com septicemia.”* O Dr. Wang sai do seu consultório para a cantina dos funcionários, vê o Dr. Liu em uma mesa de jantar de canto com alguns colegas, e acena para ele, fazendo um gesto de positivo.

*Observação:* Um CE deve garantir que haja um plano de monitorização para estudos clínicos através de relatórios regulares e relatórios de revisão contínua. No entanto, o CMSD oferece uma opção melhor de monitorização, uma vez que é responsável por supervisionar um estudo em particular e se seus procedimentos operacionais estão adequados ao estudo. Mas a formação de um CMSD deve ser seletiva, reservada apenas para certos tipos de estudos multicêntricos de alto risco, ou quando decisões sobre desenho acontecem durante o estudo.



### **Procedimentos de Recrutamento de Participantes – Cenários**

As páginas seguintes incluem cenários sobre os procedimentos de recrutamento de participantes para o estudo. O CE irá aprovar os procedimentos de recrutamento? Escreva os seus comentários, e leia os nossos.

#### **Procedimentos do Recrutamento de Participantes – Cenário 1**

*“Não vejo nenhum problema para encontrar os pacientes que você precisa,” diz a Dra. Karen Kim. “Na verdade, até já sei de alguns casos. Gostaria muito de trabalhar com você neste estudo.”* Assim que ela coloca o telefone no gancho, a Dra. Kim começa a reconsiderar. Mesmo concluindo que não será difícil encontrar casos adequados para o estudo, ela decide que é talvez melhor redigir algum tipo de anúncio para complementar a quantidade de pacientes já existentes em sua lista. A Dra. Kim senta-se um pouco e fica pensando. Se ela conseguir o número necessário de participantes para o estudo, ela tem certeza que o patrocinador daria permissão para ela publicar um artigo com os resultados finais do estudo, particularmente porque este é um novo e promissor medicamento para o tratamento da gripe/influenza. A Dra. Kim sai procurando a sua assistente de pesquisa. Com a ajuda dela, a Dra. Kim prepara e envia o seguinte anúncio para o seu CE, juntamente com todos os outros documentos relevantes de pedido.

#### **VOCÊ TEM GRIPE/INFLUENZA?**

Se a sua resposta for *“SIM”* você pode atender os critérios para participar de um estudo clínico de um novo e promissor medicamento para o tratamento da gripe. Participando deste estudo, você receberá os seguintes benefícios:

- Medicamento gratuito.
- Exames médicos gratuitos feitos por um médico qualificado.
- Reembolso de custos de transporte para suas consultas no hospital.

Para mais informações, entre em contato com a Dra. Kim - telefone 2020 2345

#### **Procedimentos de Recrutamento de Participantes – Cenário 2**

O professor Hirsch Barash olha para a pilha de documentos que está lendo e diz ao monitor do estudo que está sentado em frente: *“Acho que podemos ter problemas para encontrar pacientes adequados para este estudo. Precisamos preparar algum tipo de anúncio de recrutamento e colocá-lo em um jornal local para estimular as pessoas a participarem. Mas não tem problema. Vou pedir à enfermeira da pesquisa para escrever alguma coisa.”* *“Isso é excelente,”* diz Joyce, a monitora, ao levantar-se de sua cadeira. Mas antes de sair ela se lembra de recordar ao professor Barash: *“Não se esqueça de enviar o seu anúncio ao seu CE para aprovação, senão não poderemos usá-lo,”* diz ela. *“Sem problema,”* responde o professor Barash em voz alta, assim que abre a porta de seu consultório e se prepara para sair. *“Tchau!”* O seguinte anúncio foi devidamente escrito e enviado, juntamente com os documentos de pedido de aprovação, ao CE.

### **PARTICIPANTES DE PESQUISA SOBRE DERMATITE ATÓPICA**

Estamos buscando participantes que estejam dispostos a participar de um estudo clínico que envolve o uso de um novo medicamento para o tratamento da dermatite atópica. Para poder participar do estudo, você deve ter entre 8 e 60 anos de idade, ter um diagnóstico confirmado de dermatite atópica, e ser saudável de resto. Ao participar do estudo, você vai receber os seguintes benefícios:

- Exames médicos e investigações laboratoriais gratuitos.
- Uma ajuda de custo de 50 dólares por dia por participar do estudo, que dura 2 dias.
- Lanche gratuito.
- Consultas médicas com um médico qualificado.

Para mais informações sobre o estudo, ligue para o professor Barash no telefone 2345 6789.

### **Procedimentos de Recrutamento de Participantes – Cenário 3**

O Dr. Tommy Norman, um eminente hepatologista, é atualmente o investigador de um estudo internacional com um novo medicamento para tratar pacientes com hepatite crônica. Até agora, ele conseguiu recrutar apenas seis pacientes para o estudo, no qual ficou responsável pelo recrutamento de 20 pacientes. O Dr. Norman deseja muito recrutar todos os 20 participantes, porque essa foi a meta que ele aceitou recrutar para o patrocinador, uma grande empresa farmacêutica multinacional. Além disso, ele sabe que, se recrutar todos os 20 participantes, isso irá ajudar a garantir que será convidado para ser o principal investigador de outro estudo da mesma empresa. O Dr. Norman decide que a melhor forma para encontrar participantes adequados é fazer um anúncio procurando por eles, e assim ele elabora e imprime pôsteres para serem afixados em vários locais do hospital onde ele trabalha. O Dr. Norman redige o seguinte anúncio e o envia ao CE como uma emenda em seu hospital para aprovação:

#### **DR. T. Norman PROCURA PACIENTES COM HEPATITE B CRÔNICA**

Se você tem hepatite crônica e tem 18 anos de idade ou mais, você pode atender os critérios para participar de um estudo clínico que vai durar 18 meses, com um medicamento para o tratamento da hepatite B crônica. Ao participar do estudo, você receberá os seguintes benefícios:

- Exames médicos gratuitos feitos pelo Dr. Tommy Norman.
- Reembolso de custos com transporte para vir e voltar do hospital.
- O seu médico será informado que você está participando de um estudo clínico.

Este anúncio foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa clínica do Hospital Geral em Leste Oeste.

Para mais informações, entre em contato com o Dr. Tommy Norman, Hospital Geral, Leste Oeste - Telefone: 2876 0000.

### Comentários sobre os Procedimentos de Recrutamento de Participantes - Cenário 1

Depois de pensar um pouco, a Dra. Kim acha que não será capaz de recrutar pacientes suficientes de sua clínica para um estudo sobre um medicamento novo e promissor para gripe. No entanto, ela está realmente interessada no estudo, já que tem potencial para subsequente publicação. A Dra. Kim é uma séria *coleccionadora* de publicações, pois é muito focada em sua carreira acadêmica. A Dra. Kim escreve um anúncio para um jornal local e o envia ao CE em seu hospital. Alguns dias depois, o presidente do CE informa à Dra. Kim por e-mail que não é permitido usar a frase “*um novo e promissor medicamento*” em um anúncio para recrutamento de participantes. Usar palavras como “*promissor*” ou “*novo*” não é permitido, pois se trata de um produto em estudo. Não se sabe se o medicamento será “*promissor*,” e não é “*novo*” até que seja aprovado por uma autoridade regulatória. O presidente do CE também escreve que não tem mais comentários sobre o conteúdo do anúncio, e que ele está disponível fazer uma revisão rápida depois que a Dra. Kim enviar um anúncio apropriado.

*Observação:* Esse anúncio tenta atrair a atenção de potenciais participantes ao usar termos imprecisos ou inapropriados como - “*um novo e promissor medicamento.*”

### Comentários sobre Procedimentos de Recrutamento de Participantes - Cenário 2

O professor Barash está buscando participantes que estejam dispostos a participar de um estudo clínico que envolve o uso de um novo medicamento para o tratamento da dermatite atópica. Ele decide fazer um anúncio para recrutamento de participantes em um jornal local. Mas, antes disso, o anúncio deve ser enviado ao CE da instituição para revisão e aprovação. Uma revisão rápida é feita por um membro do CE indicado pelo presidente do CE. O revisor acha o anúncio muito “*comercial*” em natureza por repetir a palavra “*gratuito*” três vezes, e também indicando o valor exato da ajuda de custo. A resposta por escrito do CE sugere que os quatro itens deveriam ser reduzidos para dois: “*Exames médicos e investigações laboratoriais*” e “*Uma ajuda de custo será fornecida pela participação no estudo.*” A carta também explicita que não é apropriado usar a frase “*um novo medicamento,*” e sugere uma frase similar “*um medicamento em testes clínicos.*” O membro do CE solicita uma versão revisada do anúncio para revisão e aprovação.

*Observação:* Este anúncio é um exemplo de ênfase indevida no reembolso e serviços médicos gratuitos.

### Comentários sobre os Procedimentos de Recrutamento de Participantes - Cenário 3

O Dr. Norman tem claros problemas de recrutamento com o estudo clínico patrocinado em hepatite B crônica. Ele precisa encontrar mais pacientes, uma vez que deseja continuar colaborando com a empresa farmacêutica internacional, que é a líder no desenvolvimento de medicamentos para hepatite B e C. O problema do recrutamento é que há três outros estudos patrocinados concorrentes simultâneos, e o chefe do serviço da clínica de doença hepática é o investigador principal global em um grande estudo da hepatite B crônica iniciado por investigador. O Dr. Norman precisa encontrar potenciais participantes do estudo em outro lugar, e imagina que colocar pôsteres em várias partes do hospital irá acelerar o recrutamento. Ele

redige uma mensagem clara e curta, e pede ao seu aluno de Doutorado para enviar o texto ao CE. Em apenas alguns dias, o CE avisa que o anúncio foi submetido a revisão rápida do CE e foi aprovado.

*Observação:* Esse anúncio é claro e informativo, e não inclui promessas nem exageros.

### **Qualificação do Investigador - Cenários**

Os seguintes cenários abordam a qualificação de um investigador. O investigador em cada caso se qualifica para o estudo? Escreva os seus comentários e leia os nossos.

#### **Qualificação do Investigador - Cenário 1**

O Dr. Yu Lung Wong é um médico (de medicina) tradicional certificado em Hong Kong. Sua clínica é muito popular entre a população residente no local, tão popular que ele não pôde sequer tirar um dia de folga no ano passado. Seu apelido entre as pessoas do local é na verdade “*Sete às Onze.*” Apesar do seu grande volume de trabalho, ele concordou em ser um investigador de um estudo oncológico sobre extrato de ervas, patrocinado por uma empresa médica, Golden Trust. Ele vai recrutar pacientes com câncer através de sua clínica. O Dr. Wong finalmente concluiu o pedido de aprovação e agora já o enviou ao CE de uma instituição de ensino médico local, onde é professor temporário.

#### **Qualificação do Investigador - Cenário 2**

O Sr. Christopher Lindbergh é um farmacêutico em um hospital universitário, e ele é fascinado com vacinas e seu desenvolvimento.. Anteriormente, ele participou de vários estudos sobre vacinas, mas apenas como co-investigador. Durante o ano passado, ele mesmo escreveu um protocolo de estudo que tinha como objetivo estudar o efeito de uma vacina oral para gripe em combinação com uma vacina injetável para gripe. Uma é produzida por uma empresa americana e a outra por uma empresa inglesa, e ambas as empresas decidiram fornecer suas vacinas gratuitamente. O Sr. Lindbergh conseguiu apoio financeiro suficiente de uma empresa aérea local, a Spirit Space. Dois pediatras no seu hospital estão dispostos a serem co-investigadores. O Sr. Lindbergh está, com certeza, muito satisfeito ao deixar o seu pedido de aprovação na caixa postal do seu CE no escritório do CE, pensando: “*Vou ser o investigador principal. OBA!*”

#### **Qualificação do Investigador - Cenário 3**

A Dra. Susanna Black é a chefe do departamento de enfermagem de uma faculdade médica australiana. Ela é uma enfermeira por formação, e fez o seu doutorado cinco anos atrás no Reino Unido. A Dra. Black conseguiu uma bolsa de pesquisa do Fundo de Pesquisa em Promoção da Saúde para um estudo clínico randomizado para fumantes que querem parar de fumar. O estudo terá dois grupos de fumantes atuais; um grupo será acompanhado sem intervenções, e ao outro serão dadas informações educativas através de palestras, vídeos e brochuras. A Dra. Black entra em seu consultório e encontra um envelope pardo em sua escrivaninha. Ela abre o envelope e fica muito surpresa quando lê: “*O comitê de ética, depois de muita deliberação, não aprovou o seu pedido conforme foi apresentado.*”

#### **Comentários sobre a Qualificação do Investigador - Cenário 1**

O Dr. Wong não é um médico com formação acadêmica formal em uma faculdade de medicina moderna, mas ele se formou em medicina chinesa tradicional e obteve uma licença para atuar como médico tradicional. A revisão do estudo oncológico de extrato de ervas pelo CE provoca discordância entre os membros do comitê. Alguns membros argumentam que o Dr. Wong é, na verdade, qualificado e tem formação, e documentou suas experiências; e então poderia atuar como investigador do estudo. Outros membros acham realmente que um médico formado em medicina ocidental deve ser incluído no estudo, pelo menos como co-investigador, para oferecer os devidos cuidados aos pacientes com câncer do estudo. A prática obrigatória deste CE em particular é pedir ao investigador que participe da reunião do CE e faça uma

breve apresentação, permitindo que os membros do CE façam perguntas. O Dr. Wong diz aos membros do CE que não encontrou nenhum oncologista disposto a ser co-investigador, depois de perguntar em vários hospitais. Depois que o Dr. Wong sai da reunião, os membros do CE não chegam a um consenso. O presidente do CE decide encaminhar o caso para o comitê de pesquisa da faculdade, para que uma declaração de política seja desenvolvida sobre as qualificações exatas do investigador. O comitê de pesquisa ainda está trabalhando nesta questão delicada.

*Observação:* Em alguns países, medicinas alternativas e complementares são vistas como parte importante e válida do cuidado de saúde. No entanto, um médico certificado em medicina complementar pode não ser qualificado como investigador de um estudo clínico quando pacientes com doenças crônicas são estudados, porque o tratamento padrão normalmente envolve uma combinação de medicamentos tradicionais e ocidentais.

### **Comentários sobre a Qualificação do Investigador - Cenário 2**

*“Olá, Sr. Lindbergh? Meu nome é Eva Karlquist, e sou secretária do CE. O presidente do CE, professor Per Ekholm, me pediu para ligar e informá-lo que encontrou alguns problemas com o seu pedido de aprovação ao CE, e que precisamos adiar a revisão do CE que era planejada para esta tarde. O sr. pode ligar para o professor Ekholm amanhã no número 121212 para mais informações.” “Olá, professor Ekholm. Aqui é o Sr. Lindbergh, o investigador principal de um estudo de vacina para gripe. Pediram-me para ligar sobre esse estudo.” “Sim, o problema que temos com esse estudo é que o investigador principal não é um médico qualificado, e temos algumas preocupações com a segurança, já que os participantes são bebês e a vacina pode ter eventos adversos graves no cenário mais grave. Eu mesmo levantei essa questão preocupante. Não faço objeções quanto ao sr. ser mantido como o investigador principal, mas insisto que um dos dois co-investigadores qualificados na área médica seja indicado como líder da equipe clínica durante todo o período do estudo.” “Oh. Claro, professor Ekholm. Vou organizar isso e enviarei novamente o meu pedido de aprovação ao CE esta tarde.”* O Sr. Lindbergh estava muito satisfeito quando deixou o seu pedido de aprovação revisado na caixa postal do escritório do CE local, pensando: *“Vou ser o investigador principal. OBA, OBA, OBA!”*

*Observação:* Alguns países não permitem que profissionais que não são médicos assumam a função de investigador principal de um estudo clínico.

### **Comentários sobre a Qualificação do Investigador - Cenário 3**

O pedido de aprovação da Dr. Black ao CE foi rejeitado porque alguns dos membros do CE consideraram antiético acompanhar fumantes sem dar nenhum tipo de informação sobre o risco de fumar. Com algumas modificações no processo, o CE aprovou o pedido revisado. Os membros do CE não questionaram a qualificação da Dr. Black como única investigadora já que é um estudo intervencional antitabagismo de promoção da saúde.



### **Conflito de Interesses - Cenários**

As páginas seguintes incluem cenários sobre conflitos de interesses. Você identifica algum conflito de interesse que possa influenciar o resultado do estudo? Como a influência do conflito de interesse pode ser gerenciada? Escreva os seus comentários, e leia os nossos.

#### **Conflito de Interesses - Cenário 1**

O professor Bjorn Hanson é um eminente pesquisador e chefe do departamento de cirurgia em um grande hospital universitário. Ele é também um membro de uma equipe de pesquisa que tem quatro outros clínicos. E tem uma patente para um novo procedimento diagnóstico para detectar o câncer de mama. Outros membros da equipe de pesquisa incluem o Dr. Smith, que é o segundo na hierarquia; o Dr. Chan, que é o terceiro; e Dr. Brown, um novo médico, que se juntou ao departamento alguns meses atrás. O professor Hanson perguntou se o Dr. Smith gostaria de ser o investigador principal de um estudo com um novo procedimento diagnóstico para detectar o efeito do tratamento no câncer de mama em um grande número de mulheres participantes. O Dr. Smith está muito feliz por ter sido convidado para conduzir o estudo, e sente que acredita que o Dr. Chan e o Dr. Brown poderiam ganhar mais experiência se também o ajudassem como co-investigadores do estudo. O Dr. Smith então envia um pedido de aprovação ao CE do hospital.

#### **Conflito de Interesses - Cenário 2**

Três anos atrás, o Dr. James King ganhou uma modesta quantidade de dinheiro em corridas de cavalos, e usou o dinheiro para comprar algumas ações da empresa farmacêutica PCure. Recentemente, o Dr. King foi abordado pela PCure e perguntaram se ele gostaria de ser o investigador principal global para um estudo da empresa, no qual ele seria responsável pelo recrutamento de aproximadamente 30% do total de participantes. Naturalmente, o Dr. King está extremamente satisfeito, porque este é o primeiro grande estudo clínico envolvendo a instituição acadêmica onde ele trabalha. Depois de aceitar a oferta, ele envia um pedido ao seu CE e também preenche um formulário de conflito de interesses, onde afirma que três anos atrás investiu 100.000 dólares em ações da empresa farmacêutica que atualmente está patrocinando o estudo.

#### **Conflito de Interesses - Cenário 3**

O Dr. Raymond Ronaldo é um médico em um grande hospital distrital e também um membro do conselho de desenvolvimento de uma grande empresa farmacêutica multinacional. Embora o Dr. Ronaldo não receba benefícios financeiros por participar do conselho, ele recebeu uma bolsa de pesquisa da empresa no valor de 150.000 dólares alguns anos atrás. O Dr. Ronaldo foi agora abordado pelo diretor médico dessa mesma empresa para ser o investigador principal em um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico, de um novo inibidor da ECA. O Dr. Ronaldo envia um pedido ao CE da universidade, juntamente com o formulário de conflito de interesses do investigador.

#### **Conflito de Interesse - Cenário 4**

Depois que o Dr. Goran Bend dedicou 10 anos ao desenvolvimento de um dispositivo para escoliose, ele finalmente poderá usá-lo em pacientes. O dispositivo é novo porque a sua curvatura inicial irá se tornar mais ou menos reta ao longo de alguns meses depois de implantado em pacientes. O projeto tem apoio financeiro suficiente do fundo para pesquisa do governo, e a patente do dispositivo é compartilhada entre o Dr. Bend e sua universidade. O primeiro estudo será realizado em cinco pacientes

adolescentes com escoliose, e o objetivo principal é observar a segurança. O Dr. Bend será o principal investigador, e ele mesmo preencheu o protocolo. *“Este é um dia memorável”*, pensa o Dr. Bend enquanto pede à sua secretária para enviar o pedido ao seu CE, juntamente com um ários e veja os nossosamentos relacionados aos eventos adversos ou efeitos colateraisdo estudo podem assim ser ignorados e ncomp formulário de conflito de interesses do investigador.

### **Comentários sobre o Conflito de Interesses - Cenário 1**

O professor Hanson tem uma patente de um procedimento para diagnóstico que será testada pelos funcionários médicos juniores em seu departamento. Os membros do CE identificaram uma possibilidade remota de que os resultados e dados do estudo sejam afetados ou enviesados por causa da patente de propriedade do professor Hanson. Um membro do CE disse: *“Os membros juniores da equipe são, na verdade, altamente dependentes do professor Hanson, uma vez que ele, como chefe do departamento, toma as principais decisões relacionadas ao seus trabalhos, promoções e salários. Os médicos juniores podem assim ficar tentados a não relatar problemas com o procedimento diagnóstico. Existe um risco potencial que os dados do estudo sejam alterados para refletirem melhores resultados. Sugiro que o CE deve garantir que a avaliação do procedimento diagnóstico seja feita de forma cega, ou sugerir que seja realizada em outro departamento, talvez em outro hospital.”*

*Observação:* O Conflito de interesse não necessariamente significa que um relatório de estudo seja enganoso, mas pode levar a uma conclusão que não é considerada confiável.

### **Comentários sobre o Conflito de Interesses Cenário 2**

O Dr. James King não é apenas um homem de sorte nas corridas, mas fora dela é também um investigador muito procurado para estudos clínicos. O Dr. King investiu 100.000 dólares ganhos nas corridas de cavalos e investiu o dinheiro na PCure, uma promissora empresa farmacêutica. Agora, três anos depois, ele também tem a chance de trabalhar como principal investigador global para um estudo da PCure. O presidente do CE perguntou aos seus membros: *“Existe a possibilidade de o Dr. James alterar os dados para que o estudo do medicamento seja um sucesso, e que leve as ações a se valorizarem? No meu ponto de vista, isto é altamente improvável. Não é provável que o valor das ações aumente devido aos resultados positivos de um único estudo. Talvez o valor aumente quando o produto experimental em estudo receber aprovação para a distribuição e comercialização, com base nos resultados de muitos outros estudos que o Dr. King não pode influenciar.”*

*Observação:* Uma empresa internacional desenvolveu um medicamento que se tornou líder em venda por vários anos. Os resultados iniciais dos estudos clínicos foram publicados em 1985-86, mas só muitos anos e muitos estudos depois o medicamento recebeu a aprovação para comercialização nos EUA, e as ações da empresa se valorizaram.

### **Comentários sobre o Conflito de Interesses Cenário 3**

O Dr. Raymond Ronaldo pode ter um conflito de interesses, já que é membro da comissão de desenvolvimento de uma grande empresa farmacêutica, da qual alguns anos atrás recebeu uma bolsa de pesquisa considerável de 150.000 dólares. Mas este cenário não é incomum, e pode não ser considerado conflito de interesses desde que o Dr. Ronaldo revele devidamente este relacionamento, por exemplo, nas apresentações em conferências científicas ou quando ele enviar manuscritos para publicação em periódicos científicos. No entanto, no cenário presente, o Dr. Ronaldo irá também atuar como investigador principal para um novo medicamento que

pertence à mesma empresa, e o CE precisa decidir se existem circunstâncias de conflito de interesses que devem ser evitadas. O CE decide entrevistar o Dr. Ronaldo para descobrir mais detalhes sobre se ele está esperando apoio financeiro adicional da empresa, e qual será a seu papel como investigador principal, ou seja: se há a possibilidade de alteração ou manipulação dos dados.

*Observação:* A tendência atual é que tais informações devem ser disponibilizadas publicamente. Alguns países tornaram isso uma exigência legal.

#### **Comentários sobre o Conflito de Interesses - Cenário 4**

O Dr. Bend trabalhou por uma década para desenvolver um dispositivo médico para escoliose, de propriedade sua e de sua universidade. Ao atuar como investigador principal para o primeiro estudo clínico de cinco pacientes, o Dr. Bend pode sem dúvida estar em uma situação de conflito de interesses. O Dr. Bend tem um interesse financeiro grande no dispositivo, e portanto resultados negativos do estudo podem ser ignorados e não relatados. O CE decide não permitir que ele seja o investigador principal, e sugerir um cirurgião ortopédico “neutro”.

*Observação:* A forma de atenuar conflitos de interesses aparentes é evitá-los totalmente, quando possível.

### **Seguro e Indenização de Estudos Clínicos – Cenários**

As páginas seguintes incluem cenários sobre seguro e indenização de estudos clínicos. Seguro/indenização é necessário para cobrir os tratamentos relacionados aos eventos adversos ou efeitos colaterais? Escreva os seus comentários e leia os nossos.

#### **Seguro e Indenização de Estudos Clínicos – Cenário1**

Um extrato altamente concentrado de componentes essenciais de ginseng cru foi desenvolvido e refinado por uma empresa de biotecnologia local. A empresa está convencida de que ele é benéfico para idosos, já que se sabe através de relatos informais que o ginseng tem o efeito de *melhorar o bem-estar de uma pessoa*. Por esta ser a primeira vez que uma forma altamente concentrada de ginseng será usada em humanos, os patrocinadores decidiram que eles deveriam testar uma dose moderada de extrato em um estudo piloto pequeno com participantes geriátricos. O diretor da empresa de biotecnologia pede ao departamento de marketing para encontrar um investigador apropriado que esteja disposto a ajudá-los a realizar o estudo. A empresa entra em contato com o Dr. Salemi Ansari, um médico que trabalha no hospital local e que tem interesse em realizar estudos clínicos com terapias alternativas. O Dr. Ansari propõe que a empresa de biotecnologia realize um estudo piloto de 3 meses em 30 participantes voluntários geriátricos saudáveis da comunidade local. O Dr. Ansari concorda em ajudar a redigir um protocolo para o estudo, e depois ele envia um pedido para o CE do seu hospital para realizar o estudo.

#### **Seguro e Indenização de Estudos Clínicos – Cenário2**

O professor Mori Koyama é um ortopedista em um hospital universitário bem conhecido. O professor e seus colegas do departamento de cirurgia ortopédica desenvolveram recentemente novo cimento ósseo injetável biogênico. O novo cimento, quando injetado na cavidade de uma vértebra colapsada, enrijece e apoia a vértebra e evita que ela entre em colapso novamente. Ele também evita ou reduz a quantidade de dor sentida pelos pacientes com tais problemas. Apenas um outro cimento similar esta disponível atualmente. No entanto, é menos biogênico do que o cimento desenvolvido pelo professor Koyama, e também demora mais para endurecer. O professor Koyama realizou diversos estudos pré-clínicos com o novo cimento em animais e teve bons resultados, e agora deseja testar o cimento em pacientes humanos. Ele então prepara todos os documentos necessários, como um protocolo de estudo e documentação de consentimento livre e esclarecido, e envia o pedido para o CE do seu hospital.

#### **Seguro e Indenização de Estudos Clínicos – Cenário 3**

O Dr. Bing Huang é um médico no departamento de clínica médica. O departamento de marketing de uma empresa farmacêutica internacional o convidou recentemente para ser o investigador principal de um estudo para avaliar preferência dos pacientes e comparação sensorial entre três corticosteroides diferentes já aprovados no país. O medicamento em estudo será administrado por via nasal a pacientes com rinite alérgica perene e sazonal. O Dr. Huang revisa o protocolo do estudo e observa que os critérios de inclusão envolvem homens e mulheres que não estejam grávidas e nem amamentando, de pelo menos 18 anos de idade, com um histórico de dois anos de rinite alérgica (perene e sazonal). Cada paciente incluído no estudo irá receber o produto em estudo em uma dose randomizada única, seguida por um período de teste de 15 minutos antes da administração de outro produto em estudo. O medicamento em estudo será testado separadamente com dois outros medicamentos comparativos; depois, um questionário de preferências do participante será aplicado para cada participante, como critério para avaliação. O Dr.

Huang considera que o estudo será simples e então, com os documentos relevantes necessários, envia um pedido ao CE do seu hospital.

#### **Seguro e Indenização de Estudos Clínicos – Cenário 4**

A professora Karen Gutter é uma cirurgiã sênior em um hospital acadêmico particular e especialista em transplante de fígado. Ela desenvolveu vários procedimentos cirúrgicos novos, especialmente entre doadores de fígado saudáveis. Como resultado, a taxa de complicação cirúrgica entre os doadores caiu mais de 70%. A professora Gutter agora tem como objetivo melhorar ainda mais os procedimentos de transplantes, usando um novo instrumento cirúrgico pequeno que pode reduzir a perda de sangue durante a cirurgia. Este estudo piloto vai incluir cinco doadores de fígado, e a professora Gutter será a cirurgiã líder e investigadora principal. O pedido ao CE foi preenchido, e a professora Gutter está convencida de que será aprovado na próxima reunião do CE em duas semanas.

#### **Comentários sobre Seguro e Indenização do Estudo Clínico - Cenário 1**

Neste cenário, o patrocinador da indústria planeja testar um novo extrato de concentrado de ginseng em 20 participantes geriátricos. O extrato de ginseng é usado há décadas – e mesmo séculos – como um tratamento tradicional, especialmente em idosos ou em grupos de pacientes como pouca qualidade de vida. Alguém poderia assim argumentar que o ginseng é um extrato de ervas seguro, já que seu perfil de segurança foi comprovado através de seu intenso uso. Os efeitos colaterais documentados do ginseng incluem: nervosismo, excitação, diminuição da capacidade de concentração, diminuição dos níveis do açúcar no sangue, efeito estrogênico e, em alguns casos relatados, crises de asma e aumento da pressão arterial. No entanto, o produto experimental à base de ginseng que será estudado não é o mesmo que o extrato de ginseng usado tradicionalmente, já que foi refinado e é altamente concentrado. O perfil de efeitos colaterais deste novo extrato de ginseng ainda não foi definido em humanos, e o risco pode assim ser considerado maior que o mínimo. Na verdade, o CE requer que o patrocinador apresente tanto o acordo de indenização quanto uma cópia da apólice de seguro válida para o estudo clínico.

*Observação:* O CE também requer o acesso aos dados de segurança pré-clínicos e informações sobre a fabricação do produto em estudo. O CE considera o risco muito alto para participantes geriátricos e solicita participantes saudáveis jovens para o estudo inicial.

#### **Comentários sobre Seguro e Indenização do Estudo Clínico – Cenário 2**

O professor Koyama e seus colegas desenvolveram um cimento ósseo injetável biogênico que eles acreditam irá evitar/reduzir a quantidade de dor sentida pelos pacientes com vértebra colapsada. O pedido ao CE delineia um estudo do cimento em participantes. Os membros do CE determinam que os dados pré-clínicos e a descrição técnica sobre o dispositivo de cimento ósseo atendem devidamente qualquer preocupação quanto à segurança de testar o dispositivo pela primeira vez em humanos. No entanto, o estudo clínico proposto envolve mais do que riscos mínimos. Uma vez que é um estudo iniciado pelo investigador e a universidade deve assumir reivindicações de indenização, o CE exige uma cópia de uma apólice de seguro do estudo clínico de acordo com as políticas institucionais atuais pertinentes.

*Observação:* O custo do seguro de um estudo clínico com dispositivo médico é normalmente maior do que o custo de estudos com medicamentos. Os dispositivos médicos são normalmente isentos de uma apólice institucional geral de seguro de estudos clínicos.

### Comentários sobre Seguro e Indenização do Estudo Clínico – Cenário 3

O Dr. Huang enviou um pedido ao CE para um estudo de três corticosteroides já aprovados no país. Apenas para esclarecer: cada um dos três corticosteroides é aprovado para uso em pacientes com rinite, mas não em combinação com os outros. O CE discute o protocolo e determina se o estudo envolve mais do que riscos mínimos, por causa da combinação de terapias. A principal razão pela qual o CE exige que o patrocinador tenha responsabilidade por seguro e indenização do estudo clínico é que as políticas de planos de saúde institucionais normais não cobrem tratamento de rotina quando é necessário como resultado da participação em um estudo.

*Observação:* As questões de indenização relacionadas aos estudos clínicos têm implicações diferentes em países com saúde pública barata e eficiente em comparação com países sem um sistema de saúde similar.

### Comentários sobre Seguro e Indenização do Estudo Clínico – Cenário 4

A professora Gutter é uma cirurgiã especialista em transplante de fígado. Ela propôs um novo procedimento de transplante de fígado para doadores que pode reduzir a perda de sangue durante a cirurgia. O estudo piloto incluirá cinco doadores de fígado. Este estudo tem alto risco, já que irá testar um procedimento cirúrgico em participantes normais durante uma operação de transplante parcial de fígado. A cirurgia em si envolve risco, e o novo procedimento cirúrgico ainda não foi comprovado como sendo benéfico e seguro. Algumas instituições diriam que uma política de seguro deve ser definida para estudos com procedimento cirúrgico iniciado por investigador, enquanto outras instituições não diriam. Regulamentos institucionais e governamentais locais vão orientar a decisão do CE neste caso, mas questões de indenização devem idealmente ser cobertas pela instituição.

*Observação:* Quando não há garantia de indenização e política de seguro definidas, os potenciais participantes devem ser informados através do termo de consentimento livre e esclarecido sobre as consequências disto. “Essa instituição não tem fundos para oferecer compensação financeira ou se responsabilizar pelos custos do tratamento médico se você sofrer danos como resultados da participação neste estudo.”



### **Documentos Essenciais do Estudo Clínico – Cenários**

Esta página inclui cenários sobre documentos essenciais do estudo clínico. Quais posições devem ser tomadas pelo CE? Escreva os seus comentários e leia os nossos.

#### **Documentos Essenciais do Estudo - Cenário 1**

O Dr. Sarko Kwabean é um médico júnior no hospital universitário de maior prestígio da capital. Ele foi contactado por uma grande empresa farmacêutica para ser um investigador em um estudo clínico sobre osteoporose. O Dr. Kwabean aceitou a oferta, e na próxima sexta-feira irá voar para Joanesburgo, África do Sul, para uma reunião de investigadores. É a primeira vez que irá visitar a África do Sul, e ele está muito orgulhoso. Haverá 23 pessoas na reunião: cinco funcionários do patrocinador, um do provedor de serviços laboratoriais, um educador em GCP, onze investigadores e cinco enfermeiras de pesquisa. A reunião vai se estender por dois dias inteiros, e a maioria das discussões se refere ao protocolo do estudo, critérios de diagnóstico, GCP e outros documentos essenciais do estudo. O patrocinador, uma empresa americana, exige que cada investigador assine um formulário de conflito de interesses, porque essa é uma exigência da FDA dos EUA. O Dr. Kwabean levanta a mão e pergunta, *“Por que precisamos assinar um formulário de conflito de interesses? Não somos cidadãos americanos e estamos realizando o estudo fora dos EUA.”* Um dos investigadores mais sênior interrompe abruptamente dizendo, *“Esse é o seu primeiro estudo, suponho? Veja bem, um formulário de conflito de interesses é visto como um documento do estudo essencial, já que devemos assegurar que não temos conflitos que distorçam os dados que iremos coletar durante a realização do estudo. Na verdade, o nosso CE institucional exige um formulário de conflito de interesses assinado para iniciar o processo de revisão do pedido ao CE.”* O Dr. Kwabean assina o formulário de conflito de interesses e pede uma cópia para levar consigo e enviá-la ao seu próprio CE. Apesar de já ter enviado o pedido ao CE, ele também envia o formulário de conflito de interesses.

#### **Comentários sobre Documentos Essenciais do Estudo - Cenário 1**

O Conselho da Faculdade de Medicina tem a sua reunião mensal no dia seguinte ao retorno do Dr. Kwabean de Joanesburgo, e esta é a primeira reunião do comitê que ele participou. O Dr. Charles Msrah vai ao encontro do Dr. Kwabean antes da reunião do comitê e o parabeniza por ter sido convidado como um investigador do estudo de osteoporose, dizendo: *“Como você sabe, fui indicado como novo presidente do CE. O primeiro projeto que estudei é o seu pedido de estudo ao CE. Tudo parece estar em ordem com o pedido, mas por que você incluiu um formulário de conflito de interesses da FDA assinado? Este formulário não é exigido pela nossa autoridade regulatória ou pela nossa instituição. Suponho que seja somente um simples erro de sua parte. Se você quiser, posso devolver o formulário assinado amanhã.”* O Dr. Kwabean olha surpreso e diz: *“Oh, obrigado.”* Mas ele pensa consigo: Isto significa que existem exigências diferentes em países diferentes? Estranho.

*Observação:* Alguns documentos do estudo clínico são vistos como essenciais em alguns países, mas não em outros.

### **Registro de Estudos Clínicos – Cenários**

As páginas seguintes incluem cenários sobre o registro do estudo. Quais posições devem ser tomadas pelo CE? Escreva os seus comentários e leia os nossos.

#### **Registro de Estudos Clínicos – Cenário 1**

O professor Bernard Registrar está planejando um estudo sobre diabetes, iniciado por investigador, multicêntrico, com investigadores em 17 centros, oito países e três continentes. Os contratos e orçamentos foram fechados para cada centro. A prioridade atual é preencher o formulário de pedido para cada CE local – 17 no total, cada qual tomando quatro dias úteis inteiros de trabalho de um de seus funcionários. O professor Registrar pensa: *“Isto no total dá sessenta e oito dias úteis inteiros! Por que todos os CEs não usam o mesmo formulário de pedido? Precisamos padronizar isto.”* Um dos seus funcionários entra no escritório, indicando a ele que um dos formulários de pedido ao CE refere-se especificamente ao registro do estudo clínico. Este CE exige que o estudo seja registrado a nível local primeiro, antes da revisão pelo CE, para que o comitê possa avaliar e aprovar as informações registradas. A razão desta exigência é que *“potenciais participantes do estudo podem usar o registro dos estudos para identificar possíveis estudos abertos para participação.”* O professor Registrar fecha seus olhos e reclama: *“É a gota d’água!”*

#### **Registro de Estudos Clínicos – Cenário 2**

O Dr. Steven Swan é o presidente interino do EC nesta semana. Ele está em seu consultório no hospital universitário, lendo os pedidos para a próxima reunião de revisão do CE. Ele está satisfeito, já que esta é a primeira vez que ele foi convidado para ser o presidente do CE. Svennis Ericsson, o secretário do CE, transfere uma ligação para o Dr. Swan. *“Olá, meu nome é Dra. Paula Editora, do Jornal de Insight Científico. Recebemos um manuscrito da Dra. Lisa Sting da sua universidade. O manuscrito dela é de grande interesse para nós, e decidimos já enviá-lo para três revisores externos. A Dra. Sting enviou o estudo dela para o registro de estudos local, e ela forneceu detalhes da aprovação do pedido ao CE. Tudo parece ok, mas gostaríamos de confirmar se o número do pedido ao CE e a data de aprovação que estão no registro de estudos são consistentes com os seus registros no CE. Dr. Swan, o sr. poderia me retornar no número 123459, assim que o sr. verificar estas informações? Agradeço a sua ajuda.”*

#### **Comentários sobre Registro de Estudos Clínicos – Cenário 1**

O professor Registrar está aflito porque um dos CEs em seu estudo clínico multinacional exige que o estudo seja registrado localmente antes da revisão pelo CE, para que as informações registradas possam ser avaliadas e aprovadas. Ele nunca ouviu falar sobre tal exigência, e então decide ligar para a presidente do CE local, Dra. Anne Straight, para conversar e explicar a exigência estranha do CE: *“Bem, não posso dar uma resposta direta, pois nunca ouvi falar de tal exigência antes. Na verdade, nunca pensei sobre isso. Nossos procedimentos dizem que qualquer texto no anúncio de recrutamento de participante deve ser revisado e aceito pelo CE. Então os registros de estudos são um tipo de anúncio? Suponho que isto seja determinado individualmente pelo CE. No entanto, sabemos que potenciais participantes do estudo estão buscando mais frequentemente possíveis estudos através de registros públicos. A questão que o sr. levantou, na verdade, é muito ética, já que o texto fornecido on-line é praticamente sempre em inglês, ou em espanhol. Desculpe, mas não posso dar uma resposta direta. Espero poder dar algum feedback depois que retornar de uma reunião de ética em pesquisa em Barcelona no final da próxima semana. Bem, pelo menos posso lhe dizer isto: O sr. tem que cumprir as exigências do CE. Professor Registrar, entrarei em*

*contato com o sr. novamente na próxima semana.”*

*Observação:* Este cenário aborda uma nova e possível questão ética relacionada ao registro do estudo clínico. A informação de registro do estudo enviada serve somente como uma exigência da política de publicação ou regulatória, ou serve também com um anúncio de recrutamento para o estudo?

### **Comentários sobre Registro de Estudos Clínicos – Cenário 2**

O Dr. Swan, presidente interino do CE, foi contactado pela Dra. Paula Editora, do *Jornal de Insight Científico*. A Dra. Editora deseja confirmar se o número de pedido do CE e data de aprovação, conforme constam no registro de estudos, são consistentes com os registros do CE. A razão para esta confirmação é que o jornal está revisando um manuscrito baseado nos resultados deste estudo. O Dr. Swan liga para o secretário do CE, Svennis, e pede ajuda para este problema. O Dr. Swan especula: “*O que eu vou fazer se o estudo não obteve aprovação do nosso CE, ou se a data ou número de identificação do pedido ao CE estiver incorreto? Neste caso, tenho que aguardar até que o presidente do CE retorne na próxima semana.*” Svennis telefona novamente para confirmar que as informações do estudo registrado estão consistentes com os registros do CE. Dentro de minutos, a Dra. Editora recebe uma ligação do Dr. Swan.

*Observação:* As informações de registro do estudo podem ser utilizadas para confirmar informações importantes sobre um estudo clínico, conforme ilustrado neste cenário. Mas o cenário também levanta preocupações. A identidade da pessoa que está solicitando a informação é confiável? Qual tipo de informação um CE poderá revelar a terceiros sem violar sua obrigação de confidencialidade para com o investigador?

### **Divulgação dos Resultados do Estudo – Cenários**

Esta página inclui um cenário sobre a divulgação dos resultados do estudo. Quais posições devem ser tomadas pelo CE? Escreva os seus comentários e leia os nossos.

#### **Divulgação dos Resultados do Estudo – Cenário 1**

O Dr. Hans Beck entra no mini ônibus verde público que irá levá-lo ao seu trabalho no hospital geriátrico regional. Ele acena para a pessoa que ele reconhece vagamente que está sentada na fileira da frente, mas tem dificuldade em lembrar o seu nome. Ele se senta e começa a ler o jornal mais recente da associação médica. Oh, tem um anúncio para médico geriatra no Hospital Land. Preciso olhar isto, ele pensa. Ele sente um toque em seu ombro e olha nos olhos azuis da mulher que ele viu na frente do ônibus. *“Olá, Dr. Beck. Que tempo horrível! E a previsão é continue assim até o final de semana. Nós nos encontramos antes, meu nome é Gretel Graf, secretária do CE do hospital. Gostaria apenas de lembrá-lo que o sr. tem um relatório final pendente para um estudo clínico sobre Alzheimer que o sr. preencheu um ano atrás. Já enviei três lembretes. Seria possível enviar o relatório pendente em breve, por favor? Teremos uma auditoria interna do CE no próximo mês, e não será bom se a auditoria identificar o relatório pendente.”* O Dr. Beck está um pouco surpreso e triste que a mulher tenha abordado ele no ônibus, quando muitas pessoas puderam ouvir a conversa. Ele responde seriamente: *“O estudo não teve sucesso, então não há nada para relatar, e tenho coisas muito mais importantes para cuidar do que escrever relatórios que não terão nenhum valor para ninguém.”* O ônibus para no hospital e o Dr. Beck desce rapidamente na calçada chuvosa e ventando.

#### **Comentários sobre a divulgação dos Resultados do Estudo – Cenário 1**

O Dr. Beck entra em seu consultório e o telefone já está tocando. É o presidente do CE, e ele não está nada feliz. *“O sr. poderia, por favor, fazer a gentileza de nos enviar o relatório final de seu estudo sobre Alzheimer no mais tardar até as 18 horas de hoje? Eu realmente preciso informá-lo que o hospital tem regras rígidas para a divulgação dos resultados de estudos? Os resultados do estudo devem ser relatados ao CE no máximo seis meses depois da finalização do estudo, usando um formulário específico do CE, conforme listado na intranet do CE. Existem três razões para essa exigência, que não depende do sucesso do estudo. A nossa instituição realmente acredita que os participantes têm o direito de saber dos resultados do estudo, a comunidade local deve saber sobre o tipo de pesquisa realizada em seu hospital, e a comunidade de pesquisa internacional deve ser notificada sobre o resultado, tanto positivo quanto negativo, dos estudos. O seu relatório será publicado em nosso registro de estudos clínicos no nosso website. O sr. foi informado sobre a nossa política interna e também assinou um contrato afirmando que iria segui-la. Por favor, lembre-se, 18:00 h.”*

*Observação:* Algumas instituições têm regras rigorosas para a divulgação de resultados de estudos, enquanto outras têm regras menos rigorosas. Esse CE, na verdade, decide avaliar o relatório pendente por não conformidade do investigador.

### **Leis Locais e Diretrizes Institucionais – Cenários**

Esta página inclui um cenário sobre leis locais e diretrizes institucionais. Escreva os seus comentários e leia os nossos.

#### **Leis Locais e Diretrizes Institucionais – Cenário 1**

A Professora Bernadette Bardot trabalhou como dermatologista em um hospital universitário na Nova Zelândia por oito anos depois de deixar a sua cidade natal, Nice, na França. Ela sorri ao pensar: Se você não tomar uma decisão, nada acontece. Gosto deste país, mas vou voltar para casa um dia, com certeza. A Professora Bardot desenvolveu um produto que previne que o câncer de pele (melanoma) se dissemine. O produto é para ser injetado subcutaneamente em torno da área para onde se acredita que o melanoma tenha se disseminado, imediatamente antes da cirurgia de ressecção do tumor. O produto em estudo funcionou muito bem em ratos e coelhos. O melanoma é muito comum na França, comparado a muitos outros países, então a Dra. Bardot vê uma oportunidade de colaborar com seu hospital anterior na França. Ela telefona para o seu velho mentor, professor Jack Lamarck, em Nice, para ver se ele sabe de algum dermatologista em seu hospital que possa estar interessado em participar do estudo de melanoma que ela está planejando. O professor Lamarck ouve por um minuto antes de responder: *“Bom falar com você depois de tantos anos. Como vai a vida na Nova Zelândia?”* A professora Bardot responde: *“Bem até demais, obrigada. Estou planejando atualmente um estudo clínico sobre melanoma, e quero encontrar um investigador na França, preferencialmente em Nice, para colaborar. O sr. tem algum possível candidato em mente?”* Depois de um momento de silêncio, o professor Lamarck suspira e diz: *“Oh, Bernadette, você está fora da Europa há muitos anos, e provavelmente não ouviu falar sobre a Diretiva Europeia de 2004 sobre estudos clínicos. Hoje, estudos iniciados por investigadores realizados na Europa devem seguir os mesmos regulamentos rigorosos dos estudos patrocinados pela indústria para petições, monitorização, treinamento em GCP, seguro de estudo clínico, relato de eventos adversos, etc. Conduzir estudos tornou-se um desafio, especialmente por razões financeiras. Gostaria que você soubesse das exigências locais na França e na União Europeia, mas posso, de qualquer forma, colocá-la em contato com o presidente do CE para uma consulta.”*

#### **Comentários sobre as Leis Locais e Diretrizes Institucionais – Cenário 1**

A professora Bardot está fora da França há oito anos, e não ouviu falar sobre os novos regulamentos para estudos clínicos implementados na Europa – a Diretiva da UE 2001/20 - em 2004. Ela tem a oportunidade de discutir os regulamentos e exigências com o presidente do CE no hospital em Nice. Depois de ouvir o presidente, a professora Bardot decide prosseguir com o estudo conforme planejado, já que ela é capaz de garantir uma bolsa para o estudo de um doador privado. Ela está confiante que será capaz de realizar o estudo na França, e está atualmente trabalhando no pedido para o CE, juntamente com seu colaborador em Nice.

*Observação:* Cada jurisdição tem as suas próprias leis e diretrizes, que devem ser seguidas ao fazer um pedido de estudo à autoridade regulatória e/ou CE local.



### **Revisão proporcional pelo CE: Expressa/Completa – Cenários**

Esta página inclui cenários sobre revisão expressa ou completa pelo CE. A revisão expressa é suficiente, ou deve ser feita uma revisão completa? Escreva os seus comentários e leia os nossos.

#### **Revisão Proporcional pelo CE: Rápida/Completa – Cenário 1**

As segundas-feiras são sempre ocupadas para o Dr. Sam Carter, e hoje ele tem muitos pacientes para atender na clínica. Para piorar as coisas, ele sabe que serão dia será longo e difícil, particularmente porque o ar condicionado não está funcionando direito. Sem pensar no que vai acontecer no resto do dia, o Dr. Carter começa a verificar a pilha de documentos que sua secretária acabou de colocar na sua mesa do consultório. Enquanto lê cada documento por vez, sua atenção é desviada para um grande monte de papéis enviados por uma empresa farmacêutica para a qual ele está atualmente realizando um estudo clínico. Os papéis contêm dois relatórios, e ambos parecem relacionados ao estudo do qual ele é investigador. Assim que ele os lê calmamente, se torna consciente que contêm informações sobre alguns eventos adversos que ocorreram em alguns pacientes incluídos no estudo – o mesmo estudo para o qual ele está atualmente recrutando pacientes. O primeiro é de uma paciente que tomou o medicamento em estudo e morreu como resultado de um acidente de carro que ela dirigia. O Dr. Carter limpa calmamente a sua testa e continua lendo o segundo relatório, que se refere a dois outros pacientes incluídos no estudo: um homem com 41 anos de idade que cometeu suicídio, e uma mulher com 27 anos de idade com diabetes melito tipo II de longa data, que também morreu subitamente. O relatório continua e diz que todos haviam sido incluídos em um estudo conduzido sob o mesmo protocolo, só que em um centro europeu. Continuando lendo, o Dr. Carter de repente suspira com alívio quando lê uma afirmação do diretor médico da empresa farmacêutica, dizendo que o investigador no centro europeu concluiu que não havia relação entre as mortes e o medicamento em estudo. O Dr. Carter olha rapidamente no relógio e, ao sair do consultório, pede à sua secretária: *“Por favor, prepare os relatórios para enviar ao CE, para que eu possa assiná-los.”* Com isso, ele caminha rapidamente para a clínica.

#### **Revisão Proporcional pelo CE: Rápida/Completa – Cenário 2**

É solicitado que o Dr. Steven Groth, um investigador para um estudo multicêntrico aberto de dois anos de um novo produto em estudo para o tratamento da hepatite B crônica, recrute dez pacientes para o estudo. Será solicitado que cada paciente visite a clínica do seu hospital um total de 20 vezes no primeiro ano. O Dr. Groth enviou o pedido inicial para realizar o estudo ao CE do hospital onde ele trabalha, e recebeu aprovação para conduzir o estudo. Seis meses depois de recrutar o primeiro paciente, o Dr. Groth recebe um telefonema do diretor médico do patrocinador, informando que o patrocinador gostaria de corrigir o protocolo do estudo. O diretor médico explica que a correção é pequena, e envolve o aumento do número de consultas na clínica do seu hospital de 20 para 26. O Dr. Groth envia o protocolo corrigido ao seu CE.

#### **Revisão Proporcional pelo CE: Rápida/Completa - Cenário 3**

O Dr. Lars Strong, um cirurgião cardiotorácico, retornou recentemente dos Estados Unidos depois de participar de um simpósio sobre novas formas de tratar pacientes com placas ateroscleróticas das artérias carótidas. Enquanto estava lá, o Dr. Strong encontrou-se com o Dr. Bush, um grande amigo que conheceu quando estudavam medicina juntos. O Dr. Bush disse ao Dr. Strong que estava atualmente trabalhando



na Universidade Academia em um projeto de pesquisa interessante, que envolve um novo procedimento cirúrgico para o tratamento de placa aterosclerótica, e estava buscando mais investigadores que estivessem dispostos a colaborar com ele neste estudo. O Dr. Strong se sentiu honrado com o convite e concordou em colaborar. Antes de sair do simpósio, o Dr. Bush mencionou ao Dr. Strong que sempre envia o protocolo do estudo ao seu próprio CE na Universidade Academia, e prosseguiu dizendo que eles aprovaram seu estudo sem quaisquer problemas importantes. O Dr. Strong deve simplesmente notificar o CE local sobre este fato, e eles vão “aprovar sem questionar”, porque foi aprovado pela Universidade Academia.

### **Comentários sobre a Revisão Proporcional pelo CE: Rápida/Completa – Cenário 1**

Esse cenário detalha eventos adversos sérios relatados em estudos clínicos. O Dr. Sam Carter estava envolvido em um estudo clínico internacional patrocinado pela indústria, e qualquer evento adverso que aconteça em qualquer centro de estudo deve ser relatado para cada investigador participante. Neste caso, o relatório veio da empresa patrocinadora – o que é a forma normal de distribuição de informação – e incluiu dois eventos adversos sérios: dois casos de morte. No entanto, o diretor médico do patrocinador afirmou que o investigador no centro europeu envolvido nos dois eventos não considerou as duas mortes relacionadas ao medicamento em teste. Portanto, aparentemente não havia razão para concluir que os participantes do estudo recrutados e coordenados pelo Dr. Carter estivessem expostos a maior risco por causa do novo conhecimento sobre as duas mortes. O Dr. Carter tomou a atitude certa, ou seja: enviar os relatos das duas mortes para o CE local para garantir uma revisão independente e obter uma opinião sobre os eventos. O presidente do CE decide realizar uma revisão rápida.

*Observação:* Relatórios de eventos adversos sérios para o CE são numerosos para estudos multinacionais em larga escala, às vezes totalizando 10.000 relatos por um ano para 100 estudos patrocinados pela indústria. O presidente do CE, neste cenário, revisa todos os novos relatos de eventos adversos, mas fará uma revisão completa apenas para eventos adversos relacionados ao tratamento, e não para os sem relação.

### **Comentários sobre a Revisão Proporcional pelo CE: Rápida/Completa – Cenário 2**

O Dr. Groth foi informado pelo patrocinador de um estudo com um medicamento que o protocolo do estudo seria emendado. A emenda significa que cada participante do estudo tem que visitar o hospital 26 vezes, e não 20 vezes, como dizia o protocolo original. Qualquer emenda ao protocolo deve ser revisada pelo CE local; e a alteração só pode ser adotada depois que o CE aprová-la. Este é o motivo pelo qual o Dr. Groth enviou o protocolo corrigido ao seu CE. O presidente do CE acha que o número de visitas do estudo pode aumentar o nível de risco para os participantes do estudo, devido ao aumento do número de procedimentos clínicos, então ele decide que deve ser feita uma revisão completa pelo CE. Alguns participantes podem também achar que o aumento do número de visitas poderia impossibilitá-los de continuar no estudo. Um termo de consentimento livre e esclarecido revisado precisa ser aprovado pelo CE, e posteriormente assinado por cada participante do estudo.

*Observação:* Emendas ao protocolo são um cenário muito comum. Uma revisão completa do CE é exigida se a alteração aumentar o risco para os participantes. Os termos de consentimento livre e esclarecido frequentemente requerem emendas, e devem ser assinados por todos os participantes antes que a emenda possa prosseguir.

### Comentários sobre a Revisão Proporcional pelo CE: Rápida/Completa – Cenário 3

O Dr. Strong é convidado por um velho amigo a participar de um estudo clínico sobre procedimento cirúrgico iniciado por investigador. Seu amigo menciona que o protocolo foi aprovado pelo CE na Universidade Academia. O Dr. Strong é levado a acreditar que seu próprio CE irá “aprovar sem questionar” ou dar aprovação expressa ao seu pedido, já que foi aprovado pela universidade do seu amigo. No entanto, o presidente do CE local não concorda que cabe uma revisão rápida, uma vez que não há acordo formal entre a Universidade Academia e a sua própria instituição para aceitação mútua de pedidos aprovados pelo CE. A prática médica, experiência do investigador, população de pacientes e outros fatores podem ser significativamente diferentes entre as duas instituições. Uma revisão completa do protocolo é, assim, vista como apropriada para garantir que o estudo seja também eticamente válido na segunda instituição.

*Observação:* Esse não é um cenário muito comum de pedido ao CE. No entanto, é importante enfatizar que o CE local deve fazer uma revisão completa dos estudos intervencionais em humanos, e aceitar decisões de outros CEs apenas quando existir um acordo formal escrito para tal. Exemplos são um CE centralizado que serve a várias instituições, ou um reconhecimento mútuo das decisões dos CEs nas duas instituições.

### Revisão Continuada – Cenários

Esta página inclui um cenário sobre revisão continuada. Quais ações são exigidas pelo CE? Escreva os seus comentários, e leia os nossos.

#### **Revisão Continuada - Cenário 1**

Dois anos atrás, a Dra. Stella Simpson iniciou um estudo sobre câncer de pulmão, cego, randomizado, em um único centro, para estudar os efeitos da combinação de dois medicamentos anticâncer recentemente aprovados. Ela trabalhou dia e noite neste estudo. Para a sua satisfação, ela foi capaz de recrutar 76 pacientes dos 120 previstos, com ainda 18 meses pela frente. Depois de sua corrida de leitões matinal, a Dra. Simpson toma um café da manhã rápido no café do hospital e começa a ler os periódicos científicos de oncologia que ela assina. A Dra. Simpson de repente começa a tossir, e seu rosto fica branco. O estudo clínico no artigo ela está lendo parece idêntico ao seu estudo em andamento. No entanto, os investigadores puderam provar que a terapia combinada é um pouco mais eficiente do que o tratamento padrão, com 55% dos pacientes respondendo à terapia combinada. A Dra. Simpson observa que o primeiro autor listado na publicação havia sido residente na sua clínica, e saiu há dois anos para um grande centro de câncer nacional na Europa. *“O que posso fazer?”* ela pergunta. *“E tenho que finalizar hoje o meu relatório anual de revisão continuada do estudo para o CE. O CE vai interromper o meu estudo atual se eu informá-lo sobre os resultados do estudo europeu?”*

#### **Comentários da Revisão Continuada - Cenário 1**

A Dra. Simpson teve o pior dia da sua vida. Um de seus antigos residentes havia copiado o seu protocolo e publicado os resultados em um renomado periódico de câncer internacional. A Dra. Simpson pensa e depois se lembra que a versão do protocolo roubado não é, na verdade, a última versão; ela havia emendado as metodologias genômicas e proteômicas no protocolo depois que o *“bandido”* fora para a Europa. A Dra. Simpson escreve em seu relatório de revisão continuada ao CE: *“Para minha grande satisfação, identifiquei uma publicação recente baseada em um desenho de estudo quase idêntico ao nosso. Aquele estudo mostrou alguns benefícios da terapia combinada sobre o tratamento padrão, com 55% de resposta dos pacientes. Isso significa que os meus pacientes provavelmente se beneficiam de participarem do nosso estudo. Além disso, o nosso estudo é distinto em relação ao estudo publicado, pois temos acesso a importantes biomarcadores, permitindo assim que possamos identificar as características de pacientes respondem/não respondem.”* O presidente do CE escreve em sua carta resposta que o estudo deve continuar, pois é claramente benéfico para os pacientes que estão participando, e que o protocolo tem um valor científico ainda maior do que previsto a princípio. O presidente também fala da excelente taxa de *pacientes recrutados*.

*Observação:* Novos conhecimentos sobre o medicamento em estudo podem provocar um reavaliação do valor de um estudo clínico. Resultados recém-publicados de outros estudos similares podem ter efeitos tanto positivos quanto negativos. O relatório de revisão continuada do CE é normalmente um dos pontos de reavaliação.

### **Aceitabilidade do Estudo – Cenários**

As páginas seguintes incluem cenários focados na aceitabilidade de estudos clínicos – por exemplo desenho do estudo e valor científico. Existem problemas no desenho do estudo em cada cenário? Escreva os seus comentários, e leia os nossos.

#### **Aceitabilidade do estudo - Cenário 1**

A Dra. Susana Soares é uma endocrinologista em um hospital distrital movimentado, e está neste cargo há mais de 5 anos. Recentemente, a Dra. Soares foi convidada por uma empresa farmacêutica a ser uma investigadora de um estudo fase III de um novo agente antidiabético em pacientes com diabetes tipo 2 (não dependente de insulina). Ela pede ao patrocinador do estudo para enviar o protocolo do estudo e a brochura do investigador para os medicamentos, para que ela possa revisar o estudo antes de tomar a decisão. No dia seguinte os documentos chegam. A Dra. Soares observa no protocolo que é um estudo fase III, randomizado, duplo-cego, comparando um agente antidiabético, recém aprovado, com outro tratamento disponível atualmente no mercado. Além disto, ela observa que o estudo é mundial e será desenvolvido em vários centros, recrutando 100 pacientes no total, dos quais ela terá que recrutar 10. O que é mais importante, ela observa é que os pacientes incluídos no estudo devem primeiramente passar por um período de 2 semanas de *washout* (sem medicamentos, para eliminar os efeitos dos medicamentos –anteriores), que consiste em de dieta e exercício. Depois desta fase, eles serão randomizados para o medicamento em estudo ou medicamento controle. A Dra. Soares acha que o estudo é bastante simples e entra em contato com o patrocinador para confirmar que irá realizá-lo. Ao mesmo tempo, ela pede ao patrocinador para enviar o resto dos documentos relacionados ao estudo, como por exemplo, a documentação do consentimento livre e esclarecido. Depois de receber todos os documentos solicitados, a Dra. Soares envia o seu pedido ao CE do hospital onde ela trabalha.

#### **Aceitabilidade do estudo - Cenário 2**

O Dr. Jose Hernández trabalha em um grande hospital distrital. Ele recebe uma visita de Silvia Calusi, representante de uma grande empresa farmacêutica internacional, depois de ter discutido um estudo com ela poucos dias atrás, por telefone. Assim que Silvia chega ao consultório do Dr. Hernández, ela o cumprimenta: *"Olá, tenho o protocolo e documentos do estudo sobre pneumonia, e gostaria de discutir sobre este estudo. O sr. poderia assinar o contrato de confidencialidade antes de proseguirmos e discutirmos mais o estudo?"* Ela entregou uma caneta ao Dr. Hernández. O Dr. assina o formulário, e então Silvia revisa rapidamente o protocolo do estudo com ele. O Dr. Hernández observa que é um estudo controlado e randomizado, que compara um antibiótico convencional para o tratamento de pneumonia com o novo tratamento. Antes de os participantes serem randomizados, haveria um breve período de *run-in* (preparação), sem medicação nos dois primeiros dias, para fazer testes microbiológicos para definir o diagnóstico. Depois disso, cada participante poderia ser randomizado para a medicação convencional ou para o novo medicamento em estudo. Depois de ler o resto do protocolo com o Dr. Hernández, Silvia pede a ele para ler a brochura do investigador e outros documentos, e depois entrar em contato com ela para confirmar sua intenção de ser um investigador. O Dr. Hernández posteriormente lê o protocolo e outros documentos, notifica Silvia, e depois decide enviar um pedido ao CE do seu hospital.

### Aceitabilidade do estudo - Cenário 3

Atualmente, o ACME fabrica e comercializa um medicamento aprovado pelas autoridades regulatórias nos EUA para o tratamento da hipertrofia prostática benigna. Embora o medicamento seja muito seguro, um efeito colateral, interessante mas comum, não prejudicial do medicamento, é que estimula o crescimento do cabelo. A empresa farmacêutica do medicamento chegou a uma fase do processo de desenvolvimento em que gostaria de realizar um estudo aberto, fase IIIb, multicêntrico, de um produto em estudo para uma nova indicação. O ACME entra em contato com a Dra. Daniela Massironi, uma dermatologista em um hospital universitário, para convidá-la a ser a investigadora do estudo. A Dra. Massironi revisa o protocolo do estudo e examina as informações sobre seus efeitos colaterais e toxicidade observados, assim como as informações de estudos adicionais realizados para a nova indicação. A Dra. Massironi concorda em ser uma investigadora para o patrocinador, e posteriormente envia um pedido ao CE do hospital onde ela trabalha.

### Aceitabilidade do estudo - Cenário 4

Uma empresa farmacêutica do Japão comercializa um medicamento aprovado para o tratamento da hipertensão. O medicamento está disponível atualmente para o uso por médicos no Japão, mas em uma dosagem que é a metade do nível terapêutico normalmente prescrito em outros países. Até agora, não houve eventos adversos graves relacionados ao uso do medicamento para hipertensão. Agora, a empresa farmacêutica deseja comercializar o mesmo medicamento, também para o tratamento de hipertensão, de acordo com as práticas internacionais, mas dobrando a dosagem aprovada no Japão. Como as autoridades regulatórias do Japão proibirem a realização de estudos clínicos do medicamento com dosagem dobrada, a empresa farmacêutica gostaria de realizar o estudo em outro país, onde tal estudo seja permitido. A empresa abordou um clínico de uma instituição médica universitária na África do Sul, que está disposto a ser o investigador de um estudo internacional, multicêntrico, que irá examinar a eficácia e segurança da alta dose do medicamento para hipertensão em um grupo de 300 pacientes. O Dr. Victor Stone é o investigador com quem eles decidiram colaborar e, depois de revisarem o protocolo do estudo juntamente com outros documentos do estudo, o Dr. Stone decide enviar um pedido ao CE.

### Comentários sobre a Aceitabilidade do Estudo - Cenário 1

Este cenário enfoca o estudo para o medicamento fase III para diabetes, com a endocrinologista Dra. Susana Soares como investigadora. Durante a reunião da revisão do CE, todos os membros expressaram preocupação que os pacientes incluídos no estudo deveriam primeiramente passar por um período de *washout* consistindo em dieta e exercício, sem qualquer medicamento para o diabetes. Os membros do CE solicitam um esclarecimento detalhado dos investigadores sobre como o período de *washout* pode afetar os pacientes e seu diabetes.

*Observação:* Quando há um período de *washout* em um desenho de um estudo clínico, os membros do CE devem ficar alertas e considerar os riscos associados a não fornecer qualquer tratamento aos participantes. Estudos de certas doenças que exigem medicação contínua – como asma grave – não devem usar um desenho com período de *washout*.

### Comentários sobre a Aceitabilidade do Estudo - Cenário 2

O Dr. Jose Hernández está para começar um estudo clínico patrocinado pela indústria sobre pneumonia, e um pedido já chegou ao CE local. O estudo é controlado, randomizado, e compara um antibiótico convencional para o tratamento da

pneumonia com um novo tratamento. Durante a reunião de revisão do CE, um membro nota que haveria um período de run-in nos dois primeiros dias, antes que o participante fosse randomizado para um dos dois tipos de tratamento. O mesmo membro do CE ressaltou que a prática médica padrão local é iniciar o tratamento farmacológico para pneumonia no momento do diagnóstico, e que poderia ser considerado antiético esperar dois dias para iniciar o tratamento. Por esta razão, o protocolo não foi aceito pelo CE.

*Observação:* Um período de *run-in* é uma fase antes do início do estudo clínico, quando nenhum tratamento é administrado. Normalmente, serve para triar o risco de morte em participantes que não atendem os critérios ou que não estejam em conformidade com o estudo. A prática de tratamento padrão da pneumonia varia de uma instituição de saúde para outra, então o desenho do estudo poderia ser aceito em outros centros.

### **Comentários sobre a Aceitabilidade do Estudo – Cenário 3**

Um medicamento eficiente no tratamento da hipertrofia prostática benigna mostrou ter um efeito colateral interessante: parece estimular o crescimento do cabelo. A Dra. Daniela Massironi, dermatologista, concordou em ser uma investigadora do estudo aberto, fase IIIb do medicamento para a nova indicação, e enviou um pedido ao CE da instituição. A revisão do CE focou principalmente no desenho aberto, e decidiu imediatamente que um melhor desenho de estudo deveria ser adotado, como um estudo cego, randomizado. O CE então solicita um protocolo revisado.

*Observação:* Um estudo aberto é um tipo de estudo clínico no qual tanto os pesquisadores quanto os participantes sabem qual tratamento está sendo administrado. Um estudo aberto pode ser inevitável em algumas circunstâncias mas, na maioria dos casos, um desenho cego pode ser adotado, como foi neste cenário e especialmente em um estudo confirmatório fase III.

### **Comentários sobre a Aceitabilidade do Estudo – Cenário 4**

O Dr. Victor Stone, um cardiologista da África do Sul, está disposto a trabalhar em um estudo para o tratamento da hipertensão patrocinado por uma empresa japonesa, e o pedido ao CE está sendo revisado. A questão levantada durante uma reunião de revisão do CE é que o medicamento foi aprovado para uso no Japão, mas na bula consta uma dosagem mais baixa do que a dosagem que será usado no estudo. Os membros do CE expressam preocupação sobre o perfil de segurança do medicamento, já que as experiências anteriores de uso foram com doses mais baixas. Os membros do CE ainda acreditam que o risco previsível seja baixo, uma vez que componentes similares estão disponíveis no mercado local com dosagem comparativamente alta. O CE decide que os três primeiros pacientes do estudo devem ser tratados em um ambiente hospitalar, e que os relatórios de segurança para os três participantes devem ser fornecidos ao CE antes que o protocolo completo seja aprovado.

*Observação:* Um desenho adaptativo para coletar dados de segurança em alguns pacientes pode reduzir muito as preocupações de segurança expressadas pelos membros do CE.



### **Emendas ao Estudo – Cenários**

Esta página inclui um cenário sobre emendas ao estudo. Qual ação é exigida pelo CE? Escreva os seus comentários, e leia os nossos.

#### **Emendas ao Estudo – Cenário 1**

O Dr. Ben Bolt é o investigador de um estudo placebo-controlado, duplo-cego, randomizado, multicêntrico, de um novo agonista beta 2 para o tratamento de asma e bronquite crônica. Uma exigência do estudo é que um nome e número de telefone para contato 24 horas de um coordenador da pesquisa clínica sejam fornecidos para todos os participantes que estão incluídos no estudo, por meio da planilha de informações do participante. As informações para contato são fornecidas aos participantes para que eles tenham como falar com alguém, caso tenham algum problema relacionado ao medicamento em estudo ou para consultar alguém sobre problemas médicos específicos em uma emergência. No meio do estudo, enquanto ainda estava recrutando participantes, o Dr. Bolt decide que o nome da pessoa para contato em caso de emergência precisa que ser trocado. Isto significa que o termo de consentimento livre e esclarecido terá que ser emendado. O Dr. Bolt acha sensato entrar em contato com o monitor do estudo, funcionário de uma empresa farmacêutica patrocinadora do estudo, para essa tarefa. O monitor faz todas as alterações necessárias no termo de consentimento livre e esclarecido e o envia ao Dr. Bolt, para que ele o encaminhe para revisão do seu CE. No dia seguinte, os documentos corrigidos chegam à mesa do Dr. Bolt e ele se prepara para enviá-los ao seu CE com uma carta de rosto.

#### **Comentários a Emendas ao Estudo – Cenário 1**

O Dr. Bolt fez pequenas alterações na sua equipe de pesquisa, mas a pessoa de contato para os pacientes incluídos no estudo clínico precisou ser trocada. O termo de consentimento livre e esclarecido para o participante também precisa ser alterado. O monitor do estudo faz estas mudanças e recomenda que elas sejam revisadas e aprovadas pelo CE. Por esta razão, a emenda é enviada ao CE. O presidente do CE aprova as mudanças no termo de consentimento livre e esclarecido e pede à secretária do CE para colocá-lo no arquivo específico do estudo.

*Observação:* Algumas mudanças do estudo podem não estar sujeitas a revisão pelo CE, mas mudanças pequenas que alteram o conteúdo do termo de consentimento livre e esclarecido devem sempre ser enviadas ao CE, para revisão e aprovação.

### **Relato de Eventos Adversos – Cenários**

Os cenários seguintes tratam do relato de eventos adversos. Qual atitude será tomada pelo CE? Escreva os seus comentários e leia os nossos.

#### **Relato de Eventos Adversos - Cenário1**

O professor Estrada Solano, um cirurgião cardiotorácico em um hospital movimentado, está atualmente realizando um estudo clínico iniciado por investigador que envolve um dispositivo marca-passo recém desenvolvido. Durante o estudo, o Professor Solano realizou operações em 10 pacientes, nos quais ele implantou o novo marca-passo, ao longo de um período de 6 semanas. Duas semanas depois ao completar todas as 10 inserções de marca-passo, dois pacientes tiveram eventos adversos graves. Um necessitou de admissão à unidade de terapia intensiva para tratar problemas hemodinâmicos com risco de vida, e outros desenvolveram embolia pulmonar com risco de vida, que foi tratada com sucesso. Ambos os eventos adversos foram classificados como graves e indesejáveis, e com atribuição não relacionados. Os outros oito pacientes que passaram por cirurgia para receber o marca-passo implantado se recuperaram sem intercorrências, e sua condição continua sendo manejada com sucesso. O Professor Solano relatou os dois eventos adversos sérios dentro de 24 horas ao CE do hospital onde ele trabalha.

#### **Relato de Eventos Adversos – Cenário2**

O Dr. Pyatat Pourpongporn é um cirurgião no departamento de cirurgia de um grande hospital. Ele está envolvido na prática de um novo procedimento cirúrgico para o tratamento de pacientes com câncer no fígado. O Dr. Pourpongporn realizou o novo procedimento cirúrgico em mais de 100 pacientes, em um período de cinco anos. No entanto, 15 pacientes morreram de complicações pós-cirúrgicas. Dentro de 24 horas depois de cada morte, o Dr. Pourpongporn relatou devidamente as mortes ao seu CE como eventos adversos sérios. De acordo com as informações fornecidas anteriormente ao CE pelo Dr. Pourpongporn, quando enviou o primeiro pedido ao CE para revisão, a literatura de apoio indicava que a taxa de mortalidade pós-operatória para os pacientes com o tipo de doença hepática que ele está tratando é de 5% em 3 meses.

#### **Comentários sobre o Relato de Eventos Adversos – Cenário1**

O Professor Solano relatou dois eventos adversos do mesmo estudo ao CE local; ambos os eventos adversos foram classificados como graves e indesejáveis, mas com uma atribuição não relacionados. O presidente do CE revisou os dois eventos adversos de forma expressa, embora fossem sérios por natureza. Os dois relatos de eventos adversos explicitam que não havia relação entre os eventos adversos e o marca-passo. Na verdade, os dois pacientes já tinham tido eventos sérios similares antes do início do estudo.

*Observação:* Alguns CEs não exigem o relato de dois eventos adversos graves exemplificados aqui, já que eles não são definidos como tendo relação com o estudo, enquanto outros CEs exigem que todos os eventos adversos sejam relatados.

#### **Comentários sobre o Relato de Eventos Adversos – Cenário 2**

O Dr. Pourpongporn viu 15 casos de morte em 100 pacientes com câncer de fígado após o novo procedimento cirúrgico. As 15 mortes foram continuamente relatadas ao CE, e a morte mais recente foi relatada na semana passada. O presidente do CE revisou esta morte relatada recentemente e descobriu que o investigador considerou que a morte estava mais provavelmente relacionada à cirurgia, do que à própria

doença. O paciente sofreu hemorragia abdominal pós-operatória extensiva por causa de uma cirurgia difícil, de longa duração. O presidente revisou as outras 14 mortes relatadas ao CE para este estudo, e encontrou que todas aconteceram vários meses depois da cirurgia, devido à recorrência do tumor. Uma vez que o último evento adverso foi relacionado à cirurgia, o presidente decide levar o caso a uma reunião de revisão completa do CE. Ele também acha que a revisão deste cenário seria instrutiva para os novos membros do CE.

*Observação:* Os procedimentos cirúrgicos grandes sempre trazem riscos altos, e então a relação risco-benefício deve estar em mente. Assim, deve-se considerar que 5% dos pacientes com câncer no fígado submetidos a cirurgia estabelecida irão normalmente morrer em 3 meses. A frequência observada de morte dos pacientes com câncer do fígado ficou dentro do esperado, e portanto não é uma preocupação para o CE.

### **Problemas Inesperados – Cenários**

Esta página inclui um cenário sobre os problemas inesperados. Qual ação é exigida pelo CE? Escreva os seus comentários e leia os nossos.

#### **Problemas Inesperados- Cenário 1**

O Dr. Charles River recebe um telefonema de emergência do coordenador da de sua clínica ambulatorial: *“Dr. River, uma de suas pacientes ficou doente, e agora está em coma. Você poderia, por favor, vir a clínica imediatamente, ou devemos transferir o paciente imediatamente para a UTI?”* *“Qual é o nome da paciente? Katrina Carlsberg? Oh, ela está envolvida em um estudo clínico para tratamento da asma, e ela recebeu uma dose 30 minutos atrás. Transfira ela imediatamente para a UTI. Eu vou correr para aí imediatamente.”* Na manhã seguinte, o Dr. River escreve um relatório para o CE descrevendo o evento adverso sério inesperado. Felizmente, a paciente se recuperou quase totalmente, mas está ainda em observação na UTI. Parece que o assistente da pesquisa do estudo deu à paciente uma dosagem do produto em estudo que é cinco vezes maior do que a dosagem indicada no protocolo. Ou seja, o assistente se esqueceu de diluir o produto em estudo.

#### **Problemas Inesperados- Cenário 2**

O Dr. Maxim Smirnoff é um clínico geral em um hospital movimentado. Ele foi convidado para ser um investigador de um estudo para uma empresa farmacêutica internacional cuja unidade de pesquisa está localizada no estado norte-americano de Connecticut. É um estudo randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, multicêntrico, que envolve um medicamento para o tratamento da hipertensão. Recentemente, a empresa farmacêutica enviou alguns relatos de incidentes ao Dr. Smirnoff sobre três pacientes, incluídos no estudo em um centro do Canadá, que desmaiaram inesperadamente e sofreram graves concussões na cabeça como resultado de uma queda inesperada. O diretor médico da empresa farmacêutica decidiu notificar o Dr. Smirnoff com urgência, porque o investigador no Canadá relatou que os eventos adversos graves eram possivelmente relacionados ao medicamento em estudo.

#### **Problemas Inesperados- Cenário 3**

A Dra. Louisa Coma está caminhando para o seu dia de trabalho normal na clínica psiquiátrica ambulatorial na sexta-feira. Ela vai primeiramente ver dois participantes de um estudo clínico para o tratamento de depressão, e depois quatro pacientes habituais. Ela caminha até Clara Stift, a gerente da clínica ambulatorial, para informá-la que chegou para cuidar de seus afazeres. Clara vira a sua cabeça para a esquerda, como faz sempre que tem um *“problema.”* Ela diz, *“Dra. Coma, temos um problema. Uma das participantes do estudo não virá hoje. Ela está em uma UTI no Hospital Grant. O chefe de serviço daquela unidade quer que a sra. telefone para ele no número 84 84 84 84.”* *“Aqui é a Dra. Coma. Como está a minha paciente, e por que ela está em sua UTI?”* *“Bem, Dra. Coma, a paciente não está bem. Ontem à noite ela pulou de uma ponte em um rio no centro da cidade, obviamente tentando se matar. Ela está em uma situação estável, mas precisa ser monitorada de perto. Ela tinha um bilhete em seu bolso, dizendo que está participando de um estudo clínico sobre depressão e o seu número para contato constava lá também. A sra. sabe que tipo de tratamento ela está recebendo, ou se o tratamento é cego?”* *“Não sei qual tratamento ela estava fazendo, mas vou telefonar para o patrocinador do estudo e irei informá-lo o mais rápido possível. Vou até o seu hospital assim que terminar o meu turno, em duas horas.”* A Dra. Coma telefona para o patrocinador imediatamente, e descobre que a participante está recebendo tratamento com o produto em estudo em combinação

com um tratamento padrão. A participante foi tirada do estudo imediatamente. O evento adverso é definido como inesperado e com risco de morte, e sendo assim, *sério*, e possivelmente relacionado ao produto em estudo. Conseqüentemente, o evento será relatado ao CE local.

### **Comentários sobre Problemas Inesperados- Cenário 1**

Esse cenário descreve uma situação onde um assistente de pesquisa dá a uma participante uma dose muito maior de um produto em estudo do que a dose declarada no protocolo. Este tipo de não conformidade acontece de vez em quando, exatamente como acontece no tratamento normal, causando, às vezes, danos e conseqüências a longo prazo, incluindo morte. O CE não vê o evento adverso como associado ao produto em estudo. No entanto, o CE considera o incidente muito sério, já que foi causado por uma violação ao protocolo e causou danos desnecessários ao paciente. O patrocinador, claro, foi isentado de qualquer responsabilidade, e a universidade tinha cobertura de seguro para a não conformidade e os custos extras do tratamento hospitalar necessário. O CE decidiu estabelecer um comitê para revisar o incidente e avaliar como problemas similares poderiam ser evitados. Tinhas duas questões principais: Por que isto aconteceu? Por que o investigador não estava presente na clínica ambulatorial?

*Observação:* O CE deve investigar a razão para a falta de supervisão do investigador, e também avaliar a não conformidade do assistente da pesquisa. O tratamento médico normal está sujeito a reclamações por má conduta, e há normalmente um mecanismo definido para lidar com tais problemas inesperados. Da mesma forma, o CE ou um comitê separado deve estar preparado para lidar com problemas inesperados que podem acontecer em projeto de pesquisa clínica.

### **Comentários sobre Problemas Inesperados- Cenário 2**

O Dr. Smirnoff acaba de ser informado sobre três eventos sérios relacionados ao produto em estudo em outro centro de um estudo no qual ele está atualmente envolvido como investigador. Os três pacientes do estudo de hipertensão desmaiaram inesperadamente e sofreram concussões na cabeça como resultado de uma queda súbita. O Dr. Smirnoff também sabe que muitos medicamentos anti-hipertensão têm riscos; muitos medicamentos foram relacionados a eventos adversos raros, mas sérios. O Dr. Smirnoff criteriosamente considera encerrar a sua participação neste estudo, e decide contatar o diretor médico da empresa patrocinadora para obter informações mais detalhadas. Ele relata os três EAs ao seu CE local e descreve suas preocupações em seu relatório de EAs. O CE decide adiar a revisão completa dos três EAs até que o Dr. Smirnoff possa discutir a situação com o patrocinador. No entanto, o presidente do CE já decidiu sugerir, para a próxima reunião do CE, o estabelecimento de um comitê local de monitorização e segurança de dados para este estudo, se o estudo continuar.

*Observação:* Os CEs lutam com o fluxo contínuo de relatos de eventos adversos, especialmente de estudos multinacionais com um tamanho amostral muito grande.

### **Comentários sobre os Problemas Inesperados - Cenário 3**

Uma paciente que está sofrendo de depressão e está participando de um estudo clínico para tratamento da depressão tentou o suicídio ao pular em um rio. Ela está atualmente na UTI e provavelmente irá se recuperar do incidente. O presidente do CE decide levar o relato do evento adverso para revisão completa pelo CE na próxima reunião agendada. O presidente também pede à Dra. Coma para contactar o patrocinador para mais informações sobre qualquer relação possível entre o

produto em estudo e o incidente. A Dra. Coma é também convidada a participar da próxima reunião do CE, para que a revisão possa ser feita de forma eficiente.

*Observação:* Um evento adverso sério não esperado como este descrito aqui deve sempre ser levado a sério. O CE deve tentar coletar o máximo possível de informações para poder fazer uma interpretação correta e tomar a melhor decisão possível.



### **Suspensão ou Encerramento de um Estudo – Cenários**

Esta página inclui um cenário sobre suspensão ou encerramento de um estudo. Que atitude é exigida pelo CE? Escreva os seus comentários e leia os nossos.

#### **Suspensão ou Encerramento de um Estudo - Cenário 1**

A Dra. Carmen Lopez é conhecida não só pelas suas habilidades linguísticas, pois ela fala fluentemente seis idiomas diferentes, mas ela é também a oncologista mais requisitada do país. Praticamente todas as empresas farmacêuticas desejam o seu trabalho como investigadora, já que ela tem uma grande quantidade de pacientes na clínica universitária de câncer, assim como em sua clínica particular no centro da capital. A Dra. Lopez está envolvida em muitos estudos clínicos, e um deles é um estudo fase II de um produto em estudo para leucemia. Ela conseguiu recrutar 34 pacientes para esse estudo; vários estão melhorando, outros piorando, e alguns já morreram durante o estudo. A Dra. Lopez pressente que o produto em estudo é muito eficiente, embora ela não possa afirmar isto com certeza, já que ela não tem acesso ao tipo de tratamento administrado a cada paciente. Quando ela examina os participantes que estão piorando, ela fica triste e insatisfeita com a sua instituição. *“Se o produto em estudo é na verdade tão eficaz, devemos interromper o estudo para que todos os participantes recebam o novo medicamento eficaz em estudo,”* ela argumenta. A Dra. Lopez decide telefonar para o escritório do presidente do CE, Professor Roberto Carlos. Sua secretária explica que ele está fora em uma conferência, mas que “ele responde e-mails durante o dia e a noite.” O Professor Carlos está em Mianmar para uma conferência, mas ele ainda responde por e-mail dentro de 10 minutos. *“Mingalaba em birmanês. Traduza se você puder. Desta vez eu te peguei. Você deve contactar o patrocinador, falar sobre o seu pressentimento, e pedir uma análise interina não cega de dados. Se eles se recusarem, o CE irá organizar uma reunião quando eu voltar, para fazermos um pedido forma de análise.”*

#### **Comentários sobre a Suspensão ou Encerramento de um Estudo- Cenário 1**

A Dra. Lopez tem um pressentimento que o produto oncológico em estudo é altamente eficiente, e deseja interromper o estudo para que todos os participantes possam ter acesso ao produto em estudo. Ela acha que é antiético continuar o estudo, já que o novo medicamento pode salvar vidas. O presidente do CE, Professor Carlos, a aconselhou a contactar o patrocinador para uma análise estatística interina não cega. O patrocinador, uma empresa alemã, responde rapidamente à solicitação e junta os dados de 78 participantes. Está confirmado que o novo medicamento é muito eficiente, e depois de contactar uma autoridade regulatória, o estudo é encerrado. Um novo protocolo é desenvolvido para que todos os participantes recebam o novo tratamento, e o estudo agora é aberto e sem grupo controle.

*Observação:* Essa situação está próxima de um cenário da vida real. Pode haver boas razões para encerrar um estudo após uma análise estatística interina. No entanto, é importante manter o sigilo do código de tratamento até que a decisão seja tomada. Nem sempre acontece de o produto em estudo estar associado a aumento de risco de eventos adversos ou, como neste cenário, ao aumento de benefícios. O patrocinador deve sempre estar envolvido na decisão, e as agências regulatórias devem ser consultadas para que todas as partes cheguem a um consenso antes da suspensão ou encerramento de um estudo.

### **Reclamações – Cenários**

A página seguinte inclui um cenário sobre as reclamações de um participante do estudo. Qual ação é necessária pelo CE? Escreva os seus comentários e leia os nossos.

#### **Reclamações- Cenário 1**

A Dra. Bernadette Schumann é a investigadora principal de um estudo que compara a segurança e eficácia de um novo compressor nasal de pressão positiva contínua nas vias aéreas (PPCVA), desenvolvido para o tratamento de pacientes com apneia obstrutiva do sono. O patrocinador pediu à Dra. Schumann que recrutasse para o estudo seis participantes diagnosticados com apneia obstrutiva do sono. Depois de uma avaliação, cada paciente receberá um novo compressor nasal PPCVA como empréstimo temporário. Os participantes serão então avaliados em termos de melhoras em seus sintomas de ronco e em qualidade de vida. O Sr. Gerard Brücker, que não está incluído no estudo, foi um paciente da Dra. Schumann por vários anos, e também tem apneia obstrutiva do sono. Quando foi inicialmente diagnosticado, a Dra. Schumann disse que ele teria que comprar o seu próprio compressor nasal PPCVA para tratar os sintomas, pois o hospital não os fornecia aos pacientes gratuitamente. O Sr. Brücker posteriormente descobriu que a Dra. Schumann forneceu a um amigo que ele conheceu na clínica um novo equipamento para o tratamento da apneia do sono, e ficou muito irritado. O Sr. Brücker escreve uma carta de reclamação para o diretor do hospital e para um jornal local, reclamando que a Dra. Schumann estava demonstrando favoritismo a alguns pacientes ao fornecer um compressor PPCVA gratuitamente. O diretor do hospital encaminha uma cópia da carta à Dra. Schumann, que por sua vez relata o problema ao seu CE em seu relatório de progresso.

#### **Comentários sobre Reclamações- Cenário 1**

A Dra. Schumann recebeu uma reclamação de um paciente, o Sr. Brücker, por demonstrar favoritismo a um participante do estudo ao fornecer equipamento gratuitamente, enquanto o reclamante, Sr. Brücker, que é um paciente regular, teve que pagar pelo mesmo dispositivo. A Dra. Schumann relata o incidente em um relatório de progresso ao CE. O presidente do CE ignora o evento relatado durante o processo de revisão rápida, já que não tem nenhuma relação como a ética em pesquisa. No entanto, o presidente do CE ainda acredita que é apropriado incluir tais eventos menos importantes no relatório de progresso, já que este circulou na mídia e pode ter mais “barulho” no futuro.

*Observação:* As instituições devem desenvolver um procedimento para lidar com as reclamações de participantes do estudo, incluindo o nome e informações para contato de um defensor dos participantes, independente do centro do estudo, no termo de consentimento livre e esclarecido.

### **Recursos/Apeleções - Cenários**

Esta página inclui um cenário sobre recursos/apelações. Quais ações são exigidas pelo CE? Escreva os seus comentários e leia os nossos.

#### **Recursos/Apeleções - Cenário 1**

A Dra. Svetlana Zhivago estava muito irritada, ou até furiosa, enquanto caminhava da universidade para casa pelo parque. Ela tinha acabado de receber a notícia que seu pedido ao CE tinha sido rejeitado com base no fato de que seu estudo tinha muito poucos pacientes e não era válido cientificamente. A Dra. Zhivago e seus colegas produziram um hormônio de crescimento de DNA recombinante no laboratório da sua universidade. Um estudo fase I em voluntários saudáveis mostrou que o hormônio é seguro. A equipe de pesquisa agora espera testar o hormônio em um grupo de 20 crianças baixas por um ano; o tratamento com o hormônio de crescimento ativo será dado a 10 crianças e 10 farão parte do grupo placebo. Com base em muitos estudos publicados anteriormente, é bem documentado que o hormônio de crescimento irá aumentar o crescimento em crianças baixas em pelo menos 4,0 cm ao longo de um ano de tratamento, em comparação com as crianças baixas sem tratamento. O bioestatístico na universidade desenvolveu um cálculo de tamanho da amostra baseado nesta suposição, e o cálculo revelou que um número tão pequeno quanto cinco participantes por grupo seria suficiente. Todavia, a equipe da pesquisa decidiu recrutar 10 participantes por grupo por garantia, caso a taxa de desistência fosse alta. Antes de a Dra. Zhivago entrar em seu apartamento, ela bate na porta do seu vizinho, Sr. Nikitin, que é o consultor jurídico da sua universidade. O Sr. Nikitin abre a porta. Dez minutos depois, a Dra. Zhivago vai para casa com um grande sorriso. O Sr. Nikitin a informou que a universidade tem um comitê de recursos para ouvir o sua apelação ou objeções sobre pedidos feitos ao CE. O comitê, que também trata de questões de má conduta e fraude, se reúne a cada dois meses, e a próxima reunião está marcada para amanhã. Como presidente do comitê, o Sr. Nikitin convidou a Dra. Zhivago para ir ao seu escritório amanhã, às 11 da manhã, para explicar o caso aos membros do comitê.

#### **Comentários sobre os Recursos - Cenário 1**

O Sr. Nikitin senta-se em frente ao seu computador em casa e entra na biblioteca da universidade. É muito fácil encontrar informações sobre estudos de tratamento com hormônio do crescimento para crianças pequenas – talvez 50 ou mais publicações. A informação que a Dra. Zhivago forneceu está aparentemente correta. O Sr. Nikitin aguarda ansiosamente pela reunião de amanhã, pois será o primeiro caso para o comitê de recursos do CE.

*Observação:* Um CE deve ter procedimentos escritos definidos, para que quaisquer decisões desfavoráveis possam ser tratadas e recorridas de forma apropriada. No entanto, o CE da instituição deve no final aprovar ou não quaisquer pedidos ao CE.

### **Não conformidade - Cenários**

Esta página inclui um cenário sobre não conformidade de um investigador. Quais ações são exigidas pelo CE? Escreva os seus comentários e leia os nossos.

#### **Não conformidade - Cenário 1**

O Dr. Ingemar Johansson é um cirurgião ortopédico universitário especializado em cirurgia de substituição do quadril. Ele está nos EUA há seis meses visitando um hospital acadêmico de alta reputação na Flórida. Durante a sua ausência, um jovem colega – Dr. Alex Fix – se comprometeu a assumir a função de investigador do estudo clínico iniciado por investigador sobre substituição do quadril. O Dr. Johansson retornou agora ao trabalho e descobriu alguns problemas com o estudo em andamento. O Dr. Fix não apenas violou o protocolo do estudo; ele também envolveu participantes que não deveriam ter sido incluídos no estudo. Dois participantes do estudo que o Dr. Fix incluiu e operou tinham risco muito alto para o estudo – um tem asma e o outro leucemia. Os dois pacientes não tiveram nenhum evento adverso grave. No entanto, o Dr. Johansson deve relatar a descoberta ao comitê dirigente internacional, já que é uma exigência que consta do contrato do estudo. Além disso, o Dr. Johansson tem que incluir as duas violações ao protocolo no próximo relatório de progresso ao CE, conforme exigido pelo seu hospital, e ele envia o relatório.

#### **Comentários sobre Não conformidade - Cenário 1**

O Dr. Johansson não está feliz depois de descobrir que o Dr. Fix fez uma bagunça em um de seus estudos quando ele estava em licença sabática. O Dr. Fix incluiu e operou dois pacientes ineleáveis. O Dr. Johansson escreveu sobre as duas violações ao protocolo no relatório de progresso ao CE local. A universidade recentemente estabeleceu uma comissão disciplinar para fraude e má conduta em pesquisa, e o presidente do CE decidiu entregar o relatório de progresso anual a essa comissão. Os dois pacientes em questão estão bem e não tiveram nenhum evento adverso relacionado do estudo. O presidente do CE decide levar o caso para a próxima reunião do CE, para que possa sugerir que o Dr. Johansson continue com o estudo. O presidente do CE irá também abordar as duas violações ao protocolo causadas pelo Dr. Fix, já que elas representam não conformidade, e o CE deve tomar uma atitude.

*Observação:* A revisão de projetos de pesquisa humana pelo CE é importante, uma vez que alguns estudos podem enfrentar problemas que não seriam de outra forma identificados. Por sua vez, a relação risco-benefício pode ser afetada.



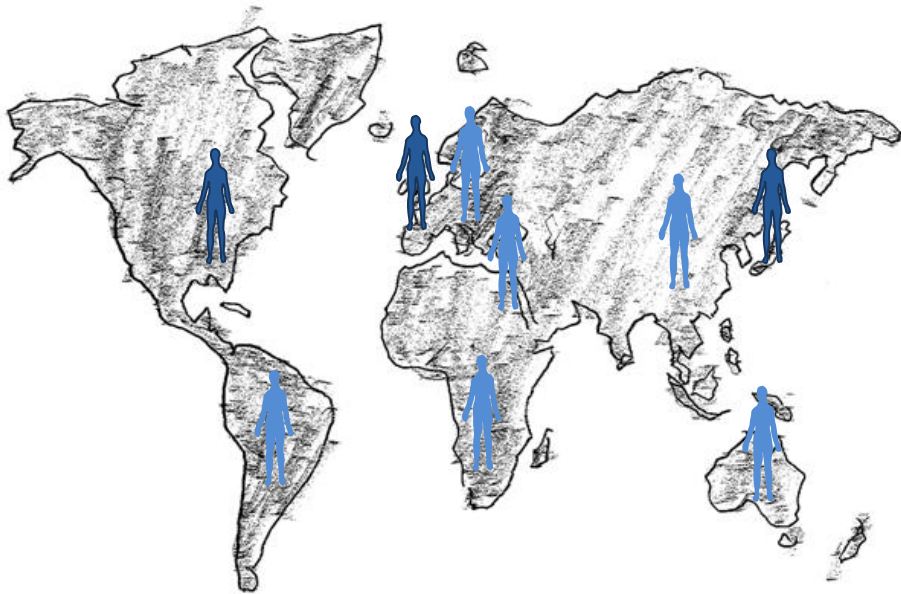




# ICH GCP EC

O veículo para globalização  
da pesquisa clínica

Conectando regiões **estabelecidas** e **emergentes**



*A ideia deste manual, bem como um subsídio não vinculativo  
para o Centro de Estudos Clínicos da Universidade de Hong Kong  
para a criação deste manual,  
é um oferecimento da **Pfizer***