

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

TÂNIA KRSTIC

**DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA PARA
GERENCIAR OS PROCESSOS REGULATÓRIOS DO
LABORATÓRIO DE PESQUISA CLÍNICA EM DST E
AIDS DO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA
EVANDRO CHAGAS DA FUNDAÇÃO OSWALDO
CRUZ**

Rio de Janeiro

2013

**DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA PARA
GERENCIAR OS PROCESSOS REGULATÓRIOS DO
LABORATÓRIO DE PESQUISA CLÍNICA EM DST E
AIDS DO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA
EVANDRO CHAGAS DA FUNDAÇÃO OSWALDO
CRUZ**

TÂNIA KRSTIC

Dissertação apresentada no Curso de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. MSc Ronaldo Ismério
Moreira

Co-orientadora: Prof. Dra Marília
Santini de Oliveira

Rio de Janeiro

2013

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

K93 Krstic, Tânia

Desenvolvimento de um sistema para gerenciar os processos regulatórios do Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz / Tânia Krstic. – Rio de Janeiro, 2013.

xii, 47 f.: il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2013.

Bibliografia: f. 45-47

1. Modelagem de processos. 2. Sistema. 3. Pesquisa clínica. 4. Assuntos regulatórios. I. Título.

CDD 003.3

TÂNIA KRSTIC

**Desenvolvimento de um Sistema para Gerenciar os
Processos Regulatórios do Laboratório de Pesquisa Clínica
em DST e Aids do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro
Chagas da Fundação Oswaldo Cruz**

Dissertação apresentada no Curso de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. MSc Ronaldo Ismério Moreira
Co-orientadora: Prof. Dra Marília Santini de Oliveira

Aprovada em ___ / ___ / ____

BANCA EXAMINADORA

Dr^a Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos (Presidente e Revisora)
IPEC

Dra. Léa Camillo-Coura (Membro)
IPEC

Dra. Luciane de Souza Velasque (Membro)
UNIRIO

Dr. Iuri da Costa Leite (Suplente)
ENSP

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus que iluminou o meu caminho para o término desse projeto.

Aos orientadores, professores Ronaldo Ismerio e Marília Santini, pelo incentivo, apoio e orientações na elaboração desse trabalho.

À chefia do LapClin-Aids, Dr^a Beatriz Grinsztejn e Dr^a Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos, pelo incentivo e apoio na concretização desse trabalho.

Ao colaborador Gelson Perim pelo protótipo do sistema.

À Alba Valéria pelas orientações no manejo do software utilizado para modelagem do processo de trabalho.

Aos professores da pós-graduação que contribuíram para o meu aprendizado.

Aos colegas do mestrado que enriqueceram os momentos de aprendizado com a troca de experiências.

Aos colegas do LapClin-Aids que tiveram paciência nos momentos de stress durante a finalização do trabalho.

À minha família, especialmente meu filho, Rafael; minha mãe e meu irmão que me deram força para concluir esta etapa.

Aos amigos que me incentivaram durante todo o tempo.

In memoriam - ao meu pai e ao meu sobrinho David Junior, pelos exemplos de força, coragem e persistência para o alcance das metas.

Krstic, T. **Desenvolvimento de um sistema para gerenciar os processos regulatórios do Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz.** Rio de Janeiro, 2013.

59 f. Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

A atividade regulatória em pesquisa clínica visa o cumprimento de todas as etapas frente às autoridades regulatórias para a condução da pesquisa em conformidade com as Boas Práticas Clínicas. Segundo a *International Conference on Harmonization* (ICH – Conferência Internacional de Harmonização), as autoridades regulatórias são instâncias dotadas de poder de regulamentação que, conforme as normas de Boas Práticas Clínicas, incluem as autoridades que revisam os dados clínicos e as autoridades que realizam a inspeção. Devido à complexidade do processo regulatório no Brasil é necessário estar atento às modificações na legislação e normas para submissão dos projetos de pesquisa às autoridades reguladoras em um curto prazo de tempo, para cumprir o planejamento dos períodos de duração dos estudos clínicos. O presente trabalho tem o objetivo de desenvolver e disponibilizar um sistema para gerenciar os processos regulatórios do Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, da Fundação Oswaldo Cruz, atendendo à regulamentação nacional e internacional. Uma vez que processo é um conjunto de ações ordenadas e integradas para um fim produtivo específico, ao final do qual serão gerados produtos e/ou serviços e/ou informações, foi realizado o mapeamento das atividades desenvolvidas no dia a dia do setor de assuntos regulatórios do centro para obtenção das aprovações regulatórias das pesquisas em DST e Aids, bem como do processo administrativo para ingresso da equipe de trabalho nos protocolos. Para a representação gráfica dos processos foi usada a notação de modelagem de processos de negócios, *Business Process Model Notation* (BPMN), que é um padrão definido pelo Governo Federal e já utilizada pela Fundação Oswaldo Cruz. O software BizAgi® foi usado para modelagem dos processos regulatórios. Como resultado desse trabalho foi desenvolvido um sistema para armazenar em um único local todas as informações regulatórias das pesquisas, incluindo também um módulo com informações sobre a equipe de trabalho autorizada a participar das pesquisas. Foi desenvolvido um sistema para controle do fluxo dos documentos regulatórios e de pessoal do Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids que permite ainda à equipe o acesso para consulta aos documentos regulatórios. Espera-se que outros centros de pesquisa do IPEC e de outras unidades da Fiocruz possam utilizar este instrumento.

Palavras-chave: 1. Modelagem de processos. 2. Sistema. 3. Pesquisa clínica. 4. Assuntos regulatórios

Krstic, T. **Development of a system to manage the Regulatory Process the Laboratório de Pesquisa Clínica in DST e Aids at Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.** Rio de Janeiro, 2013.

59 pp. Master [Clinical Research Professional Master Degree] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

ABSTRACT

Regulatory activity in Clinical Research aims at the compliance of all the steps required by the Regulatory Authorities for the conduction of research in accordance with Good Clinical Practices. According to the International Conference on Harmonization (ICH), Regulatory Authorities are instances endowed with regulatory power that, according to the standards of Good Clinical Practices, include the authorities who review the clinical data, and the authorities conducting the inspection. Due to the complexity of the regulatory process in Brazil is crucial to be aware of changes in legislation and regulations for the submission of research projects to regulatory authorities in a short period of time, to comply with the clinical studies scheduled time periods. This study aims to develop and make available a database to manage the regulatory processes of *Laboratório de Pesquisa Clínica em DST/Aids at Instituto de Pesquisa Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)*, according to national and international regulations. As process is a set of coordinated and integrated actions to a specific productive result, which will eventually yield products/services/information, a mapping of the daily activities of the Laboratory Regulatory Affairs to obtain regulatory approvals for research on STD and Aids, as well as the administrative procedures for including the study team in the protocols. For the process' graphical representation modeling business processes' notation was used, the Business Process Model Notation (BPMN), which is a standard defined by the Federal Government, and already used by the Oswaldo Cruz Foundation. The BizAgi ® software was used for modeling of the regulatory processes. As a result of this work, we developed a system to store in one place all the regulatory information of the research, including a new module of information about the study team authorized to participate in the research. We developed a system for controlling the flow of regulatory documents and study personnel at the Laboratory of Clinical Research on Aids and STDs, which also allows the study team's access to the regulatory documents. It is hoped that other research laboratories at IPEC and other Fiocruz units are able to use this instrument as well.

Keywords: 1. Process modeling. 2. System. 3. Clinical research. 4. Regulatory Affairs.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 Símbolos da notação BPMN
- Figura 2 Modelagem do processo regulatório: aprovar protocolo clínico multicêntrico internacional em um centro de pesquisa coordenador no Brasil
- Figura 3 Modelagem do processo administrativo: incluir novo membro da equipe no protocolo de pesquisa
- Figura 4 Tela de alerta das exigências a expirar em 60 dias
- Figura 5 Tela da lista de tramitações dos documentos regulatórios
- Figura 6 Tela do histórico das tramitações de documentos
- Figura 7 Tela da lista das funções da equipe de trabalho
- Figura 8 Tela da lista dos protocolos de pesquisa
- Figura 9 Tela da lista da equipe de trabalho
- Figura 10 Tela da lista dos atores envolvidos no processo regulatório
- Figura 11 Tela da lista dos documentos necessários da equipe de trabalho para condução do estudo
- Figura 12 Tela da seleção de documentos exigidos por protocolo a equipe
- Figura 13 Tela da lista das funções da equipe por protocolo
- Figura 14 Tela da lista das exigências atribuídas a cada membro da equipe e data de validade

LISTA DE SIGLAS

Aids	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANPPS	Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BDD	<i>Behaviour Driven Development</i> / Desenvolvimento Guiado por Comportamento
BPC	Boas Práticas Clínicas
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BPMI	<i>Business Process Management Initiative</i>
BPMN	<i>Business Process Modeling Notation</i> / Notação da Modelagem de Processos de Negócios
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CDC	Código de Defesa do Consumidor
CE	Comunicado Especial
CEE	Comunicado Especial Específico
Ceme	Central de Medicamentos
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CFR	<i>Code of Federal Regulations</i> / Código de Regulamentação Federal
CGTI	Coordenação de Gestão da Tecnologia da Informação
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i> / Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas

CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CQuali	Coordenação da Qualidade
CTD	<i>Common Technical Document</i> / Documento Técnico Comum
DAIDS	<i>Division of Aids</i> / Divisão de Aids
DNSP	Departamento Nacional de Saúde Pública
DPRS	<i>DAIDS Protocol Registration System</i> / Sistema de Registro de Protocolo da DAIDS
DST	Doença Sexualmente Transmissível
EFPIA	<i>Federation of Pharmaceutical Industries and Associations</i> / Federação das Indústrias e Associações Farmacêuticas
EMEA	European Medicines Agency/ Agência Européia de Medicamentos
EPC/ARIS	<i>Event- Driven Process Chain / Architecture of Integrated Information Systems</i>
ESTRI	<i>Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information</i> / Padrão Eletrônico para Transferência de Informação Regulatória
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> /Administração de Medicamentos e Alimentos
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GesPublica	Programa Nacional de Gestão Pública e Desburocratização
HHS	<i>Department of Health and Human Services</i> / Departamento de Serviços de Saúde e Humano

ICDRA	<i>International Conference of Drug Regulatory Authorities</i> European / Conferência Internacional de Autoridades Regulatória Européia de Drogas
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i> / Conferência Internacional de Harmonização
ID	<i>Identification Number</i>
IDEF	<i>Integration Definition for Function Modeling</i> / Definição Integrada para Modelagem de Funções
IN	Instrução Normativa
IND	Investigational New Drug / Nova Droga em Investigação
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
ISO	<i>International Organization for Standardization</i> / Organização Internacional para Normalização Técnica
LapClin - Aids	Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids
LOS	Lei Orgânica da Saúde
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> / Dicionário Médico para Atividades Regulatórias
Mercosul	Mercado Comum do Cone Sul
MS	Ministério da Saúde
NIAID	<i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i> / Instituto Nacional de Doenças Infecciosas e Alergia
NIH	<i>National Institutes of Health</i> / Institutos Nacionais de Saúde
NOA	Norma Operacional de Assistência

NOB	Norma Operacional Básica
Notivisa	Sistema de Notificações em Pesquisa Clínica
OMG	<i>Object Management Group</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Plataforma Brasil
Pnaf	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
PNM	Política Nacional de Medicamentos
PNS	Política Nacional de Saúde
PQ	Programa de Qualidade
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
Rebec	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
RNPC	Rede Nacional de Pesquisa Clínica
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SEGES	Secretaria de Gestão
Sisnep	Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos
SNVS	Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária
SUDS	Sistema Unificado e Descentralizado de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância Sanitária
Unesco	Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 A REGULAMENTAÇÃO DA SAÚDE NO BRASIL	1
1.2 PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL.....	8
1.3 REGULATÓRIOS EM PESQUISA CLÍNICA.....	15
1.4 MAPEAMENTO E MODELAGEM DE PROCESSOS	18
2. JUSTIFICATIVA.....	23
3. OBJETIVO	24
4. METODOLOGIA	25
4.1 MAPEAMENTO E MODELAGEM DO PROCESSO DE TRABALHO REGULATÓRIO.....	25
4.2 DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA.....	26
4.3 ASPECTOS ÉTICOS	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
5.1 MAPEAMENTO E MODELAGEM DO PROCESSO DE TRABALHO REGULATÓRIO.....	27
5.2 DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA.....	32
6. CONCLUSÃO	44
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45

1. INTRODUÇÃO

A introdução está dividida em 4 subitens que apresentam um breve histórico da regulamentação em saúde, da pesquisa clínica no Brasil, dos aspectos regulatórios em pesquisa clínica e do método de mapeamento e modelagem do processo de aprovação de um protocolo de pesquisa.

1.1 A REGULAMENTAÇÃO DA SAÚDE NO BRASIL

Inicialmente apresentam-se alguns conceitos selecionados para o termo regulação/regulamentação utilizados no presente trabalho:

Em Ferreira (2004) a noção de regulação, apresentada por Selznick, é o controle, objetivo e sustentado, exercido por uma agência pública sobre atividades que são valorizadas socialmente. A regulação pode ser entendida como uma influência deliberada do Estado, incluindo toda e qualquer ação concebida para influenciar o comportamento da indústria ou da sociedade (abrangendo não apenas a regulamentação, mas os incentivos econômicos, a contratualização, a divulgação de informação, entre outros aspectos).

Barroso (2005) salienta que a regulação enquanto ato de regular significa o modo como se ajusta a ação (mecânica, biológica ou social) a determinadas finalidades, traduzidas sob a forma de regras e normas previamente definidas. Neste sentido, a diferença entre regulação e regulamentação não tem que ver com a sua finalidade (uma e outra visam a definição e cumprimento das regras que operacionalizam objetivos), mas com o fato de a regulamentação ser um caso particular de regulação, uma vez que as regras estão, neste caso, codificadas (fixadas) sob a forma de regulamentos.

Santos (2006) entende o processo de regulação como a intervenção de um terceiro entre a demanda do usuário e a prestação efetiva do ato de saúde pelos serviços de saúde. Isto é, a capacidade de intervir nos processos de prestação de serviços, alterando ou orientando a sua execução.

Oliveira e Elias (2012) julgam a regulação tanto como o controle de acesso dos usuários aos serviços de saúde quanto como um ato de regulamentar e de elaborar regras. A regulação está vinculada à ampla gama de distintas ações: regulamentação, fiscalização, controle, auditoria e avaliação. No entanto, observa-se a ênfase normativa e burocrática para essa forma de conceituar a regulação, expressa geralmente como o ato de cumprir regras.

Para o termo saúde adotou-se o conceito da Organização Mundial da Saúde (OMS) que define a saúde como um estado de completo bem estar físico, mental e social e não meramente ausência de doença ou enfermidade (WHO, 2006).

Com ênfase nesses conceitos apresenta-se cronologicamente um breve histórico das regulamentações em saúde no Brasil.

Da colônia até a década de 1930 as ações eram desenvolvidas sem significativa organização institucional. A partir daí iniciou-se uma série de transformações com a criação e extinção de diversas instituições de prevenção e controle de doenças (FUNASA, 2011; COSTA, 2000).

Logo após o descobrimento, em 1521, Portugal promulgou o Regimento do físico-mor e do cirurgião-mor do Reino, instituindo os comissários-delegados nas Províncias, incluindo o Brasil (COSTA, 1999). A prática e as legislações vigentes em Portugal eram extensivas a Colônia. Em 1808, com a chegada da família real, ocorreu o desenvolvimento das províncias e foi criada a primeira organização nacional de saúde pública, o cargo de provedor-mor de saúde da Corte e do Estado do Brasil, no intuito de evitar doenças epidêmicas e criar condições de aceitação dos produtos brasileiros no mercado internacional (COSTA, 2000). Após a instauração da república intensifica-se a produção normativa, seja para criar, organizar ou reorganizar os serviços sanitários, seja para estabelecer normas de conduta visando à saúde pública (COSTA, 1999).

Nas primeiras décadas do século XX houve um incentivo às pesquisas biomédicas principalmente as relativas às doenças tropicais. Foram criadas também as campanhas sanitárias em moldes militares que obtiveram êxito no controle das epidemias, tais como febre amarela, peste bubônica e varíola. Em 1900 foi criado o Instituto Soroterápico Federal na fazenda de Manguinhos, que teve como diretor Oswaldo Cruz, para fabricação do soro

antipestoso até então fabricado somente no Instituto Pasteur na França. Mais tarde o Instituto passa a ser denominado Instituto Oswaldo Cruz (FUNASA, 2011).

Em 1904 foi instituída a Reforma Oswaldo Cruz com a criação da Diretoria Geral de Saúde Pública, a qual se destinava a atender aos problemas da saúde na capital federal e prosseguir na defesa sanitária dos portos brasileiros. Pela primeira vez foi implementado no país um Código Sanitário, aprovado pelo decreto nº 5.156 de 1904, que compreendia o estudo das doenças transmissíveis em toda a República; a fiscalização da fabricação de produtos (vacinas, soros) e do exercício profissional da medicina e farmácia; a instituição do serviço sanitário dos portos marítimos e fluviais (FUNASA, 2011; COSTA, 2000; COSTA 1999).

O novo marco da evolução sanitária no país se deu em 1920 com a Reforma Carlos Chagas, que criou o Departamento Nacional de Saúde Pública (DNSP), visando a incorporar o saneamento rural, a propaganda sanitária e a educação higiênica como prioridades do estado (FUNASA, 2011; COSTA, 1999; LIMA, 2003).

Em 1923 foi promulgado o decreto nº 16.300, considerado o Regulamento Sanitário Federal que pretendeu incluir a totalidade da vida social na ordem sanitária. Abrangia multas e penas para falsificadores; vigilância de doenças e produtos; exigência de responsável técnico para fabricantes e farmácias; requerimentos para a indústria (FUNASA, 2011).

Em 1941 foi realizada a primeira Conferência Nacional de Saúde com concepção curativa e não preventiva, com defesa sanitária da população, assistência social aos indivíduos e às famílias, proteção da maternidade, da infância e da adolescência. Durante essa Conferência ficou definido que as demais ocorreriam anualmente ou, pelo menos, de dois em dois anos. Isso não foi seguido e a II Conferência aconteceu somente em 1950, onde se estabeleceu a legislação referente à higiene e segurança do trabalho e à prestação de assistência médica e sanitária preventiva para trabalhadores e gestantes.

Em 1953 foi criado o Ministério da Saúde (MS), caracterizado pela gradativa ampliação da responsabilidade do governo na defesa e proteção da saúde da população, respaldado pelo ideário da Organização Mundial da Saúde (LIMA, 2003). No ano posterior foi sancionada a lei nº 2.312 de 3 de setembro de 1954, referente às normas gerais sobre defesa e proteção da saúde.

No início da década de 60 há o desencadeamento da crise no setor saúde pela impossibilidade da expansão da saúde pública em decorrência da diminuição financeira do Estado, surgindo daí um debate sobre o papel do Estado na implementação de um sistema de saúde, com propostas de descentralização e municipalização dos serviços de saúde (COSTA, 1999). Foram criados espaços para discussão, dentre eles a III Conferência Nacional de

Saúde, que ocorreu em 1963 e propôs a definição das atribuições dos governos federal, estaduais e municipais no campo das atividades médicas-sanitárias, com a efetiva participação dos municípios na solução dos problemas de saúde pública.

Em 1961 o Código Nacional de Saúde foi regulamentado pelo decreto nº 49.974-A, que previa em seu artigo 2º: “É dever do Estado, bem como da família, defender e proteger a saúde do indivíduo” e no artigo 3º: “O Ministério da Saúde é o órgão federal ao qual incumbe o estudo, a pesquisa e a orientação dos problemas médico-sanitários e a execução das medidas de sua competência que visem à promoção, proteção e recuperação da saúde”. Esse código foi originário da lei nº 2.312 de 1954, que ampliou assim as atribuições do setor saúde para além do âmbito da doença (COSTA, 2000; COSTA, 1999).

Em 1967 foi promulgado o decreto-lei nº 200 que estabelecia a reforma administrativa, tendo o MS as seguintes competências: a formulação da política nacional de saúde; atividades médicas e para-médicas; ação preventiva em geral; vigilância sanitária de fronteiras e de portos marítimos, fluviais e aéreos; controle de drogas, medicamentos e alimentos; pesquisas médico-sanitárias (COSTA, 2000; COSTA, 1999).

Na década de 70 foram criadas normas visando ao controle sanitário de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos, correlatos, cosméticos e saneantes, bem como estabelecendo as sanções para as infrações sanitárias, dentre elas, lei nº 6.360/76 e lei nº 6.437/77 ainda em vigor. Ressalta-se na lei 6.360/76, conhecida como a lei da vigilância sanitária, dentre outras questões, a regulamentação da qualidade do medicamento com objetivo de garantir que os mesmos satisfaçam as normas de atividade, pureza, eficácia e inocuidade. Nesse contexto não exime destes atributos os novos medicamentos destinados exclusivamente ao uso experimental, sob controle médico, que isentos de registro podem, inclusive, ser importados mediante expressa autorização do Ministério da Saúde.

Ainda nessa década, a OMS edita duas resoluções, WHO 26.50/72 e WHO 27.46/78 contendo várias recomendações aos países membros sobre a questão sanitária dos alimentos a fim de proteger a saúde humana (COSTA, 1999).

Em 1986 foi realizada a VIII Conferência Nacional de Saúde com ampla participação das forças sociais interessadas na saúde para conformação do projeto da reforma sanitária (COSTA, 1999). Essa Conferência foi o marco para as bases da criação do Sistema Único de Saúde (SUS) visando à promoção, proteção e recuperação da saúde, sistema este, constituído pelo conjunto de ações e serviços de saúde públicos e privados contratados ou conveniados com base nas diretrizes previstas no artigo 198 da Constituição Federal e princípios elencados

na Lei Orgânica da Saúde (LOS): universalidade de acesso; integralidade e igualdade da assistência e autonomia.

O SUS é caracterizado pela universalidade de cobertura, processo de descentralização político-administrativo que envolve a transferência de serviços, responsabilidades e recursos da esfera federal para as esferas estadual e municipal, integração de todos os serviços públicos de saúde, gestão apoiada nas relações entre os gestores, participação da iniciativa privada como provedor do sistema de saúde, controle social como elemento estruturante do sistema de saúde e democratização e incorporação de novos atores sociais ao sistema de saúde. A operacionalização do SUS tem sido feita através de um conjunto de normas operacionais, que são diretrizes do governo federal para orientar o funcionamento do sistema (ARAÚJO, 2010). O SUS foi precedido pelo Sistema Unificado e Descentralizado de Saúde (SUDS).

Em 1988, a nova Constituição Brasileira incorpora no artigo 196º o princípio da saúde como direito de todos e dever do Estado e no artigo 200º especifica que compete ao SUS incrementar em sua área de atuação o desenvolvimento científico e tecnológico.

Nesse mesmo ano surge a primeira norma do Conselho Nacional de Saúde (CNS) com orientações para garantir a ética e segurança da pesquisa clínica no Brasil, a resolução CNS nº 1 de 14 de junho de 1988. O CNS é um órgão vinculado ao Ministério da Saúde composto por representantes de entidades e movimentos representativos de usuários, entidades representativas de trabalhadores da área da saúde, governo e prestadores de serviços de saúde. Este Conselho tem por finalidade atuar na formulação e no controle da execução da Política Nacional de Saúde, inclusive nos aspectos econômicos e financeiros, nas estratégias e na promoção do processo de controle social em toda a sua amplitude, no âmbito dos setores público e privado.

Na década de 90 são instituídas as leis: lei nº 8.078 de 11 de setembro de 1990, Código de Defesa do Consumidor (CDC), com o objetivo de proteger e defender o consumidor conforme previsto em seu artigo 6º em que o consumidor tem o direito básico “a proteção da vida, saúde e segurança contra os riscos provocados por práticas no fornecimento de produtos e serviços considerados perigosos ou nocivos...” e a lei nº 8.080 de 19 de setembro de 1990, a Lei Orgânica da Saúde, onde em seu artigo 3º “A saúde tem como fatores determinantes e condicionantes, entre outros, a alimentação, a moradia, o saneamento básico, o meio ambiente, o trabalho, a renda, a educação, o transporte, o lazer e o acesso aos bens e serviços essenciais; os níveis de saúde da população expressam a organização social e econômica do País”.

Destaca-se ainda a lei nº 8.142 de 28 de dezembro de 1990 que dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do SUS e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde.

Também na década de 90 foram criadas várias normas operacionais básicas do SUS, tais como: NOB SUS 01/91, 01/92, 01/93 e 01/96 (SANTOS, 2006) para operacionalizar a transferência de recursos financeiros da união para estados e municípios, descentralizar a gestão das ações e serviços de saúde com a redefinição das responsabilidades dos Estados, União e Distrito Federal, avançando assim na consolidação dos princípios do SUS.

Nos anos noventa ocorreu um intenso trabalho normativo para adequar as normas aos acordos de unificação de mercados estabelecido com a criação do Mercado Comum do Cone Sul (Mercosul). As exigências de qualidade no mercado mundial e o crescimento dos serviços direta ou indiretamente relacionados à saúde impuseram a edição de normas para regulamentá-los, distribuir e clarear as competências (COSTA, 1999). As normas produzidas nesse contexto tentam se aproximar do conceito de risco (probabilidade que os produtos e serviços têm de causar efeitos prejudiciais à saúde das pessoas e das coletividades), com destaque para garantia da qualidade e da proteção da saúde e do consumidor (ANVISA, 2005-2009; COSTA, 1999).

No âmbito da qualidade, destaca-se o Guia de Boas Práticas de Fabricação (BPF) para a indústria farmacêutica, aprovado na XXVIII Assembléia Mundial de Saúde, promovida pela OMS e revisada em 1992 para incorporar o conceito de validação aos seus princípios gerais. Baseada nesse guia, a Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) adotou as mesmas recomendações e editou a portaria nº 16/SVS/MS, em 6 de março de 1995. Em seu escopo, era apresentada uma versão nacional de BPF para as indústrias farmacêuticas locais, sendo essa, considerada o marco regulatório das BPF no Brasil (COSTA, 1999; DEUS, 2011).

Com a extinção da Central de Medicamentos (Ceme), que atuou na questão da produção e distribuição dos medicamentos essenciais para a população de baixo poder aquisitivo, intensifica-se, no MS, um amplo processo de discussão no sentido de definir uma nova política de medicamentos, o que culminou com a edição da Política Nacional de Medicamentos (PNM), por meio da portaria n.º 3.916, de 30 de outubro de 1998, com o propósito de garantir a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e acesso da população aos medicamentos considerados essenciais (KORNIS, 2008; PORTELA, 2010). Essa política está estabelecida no artigo 6º da LOS. Dentre as diretrizes da PNM, o desenvolvimento científico e tecnológico vem apoiar as pesquisas na área de medicamentos visando a assegurar o fornecimento regular ao mercado interno e expandir o

parque produtivo instalado no país. Cabe ressaltar ainda a regulamentação sanitária de medicamentos que visa a garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos com destaque para as atividades de inspeção e fiscalização.

Para aprimorar as medidas de fiscalização e controle de substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial foi editada a portaria nº 344 de 12 de maio de 1998.

Novo marco regulatório ocorre no Brasil em 1999, a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) por meio da lei nº 9.782 de 27 de janeiro de 1999, como autarquia com regime especial em substituição a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), subordinada ao MS. A Anvisa tem a finalidade institucional de promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços sujeitos à Vigilância Sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e fronteiras.

Ainda na década de 90 e na seguinte, diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos foram editadas pelo Conselho Nacional de Saúde que estão enumeradas no item 1.2 dessa introdução.

Nos anos de 2001 e 2002 foram criadas as Normas Operacionais de Assistência à Saúde do SUS (NOAS SUS) 01/01 e 01/02, que apresentavam a regionalização como estratégia principal para organização do sistema de saúde no território nacional, com o objetivo de promover maior equidade no acesso da população às ações e serviços de saúde.

Em 2002, para ampliar a assistência a saúde, foi acrescentado mais um artigo a LOS através da lei nº 10.424 de 15 de abril de 2002, que regulamenta a assistência domiciliar no âmbito do SUS.

Em 2003 a XII Conferência Nacional de Saúde estabeleceu as bases para a gestão e incorporação tecnológica e inovações no setor saúde.

Como parte integrante da Política Nacional de Saúde (PNS), além da edição da PMN, foi homologada a resolução CNS nº 338 de 6 de maio de 2004 aprovando a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (Pnaf) que trata de um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletiva, tendo o medicamento como insumo essencial e visando o acesso e ao seu uso racional. Este conjunto envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, bem como a sua seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, na perspectiva da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população. Ainda como parte da

PNS foi elaborada a Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde (ANPPS) que tem como pressuposto respeitar as necessidades nacionais e regionais de saúde aumentando a produção de conhecimentos, de bens materiais e processuais nas áreas prioritárias para o desenvolvimento das políticas sociais em saúde (SANTOS, 2010). A pesquisa clínica faz parte da subagenda da ANPPS.

Em 2009, considerando a necessidade de promover o processo de conhecimento, identificação e valorização do SUS, por meio da normatização infralegal o Ministério da Saúde, gestor nacional do sistema, resolve aprovar o Regulamento do SUS através da portaria nº 2.048 de 3 de setembro de 2009 com 790 artigos englobando os seguintes capítulos: organização, gestão e administração em saúde; atenção à saúde; gestão da educação e trabalho em saúde; ciência e tecnologia em saúde; vigilância em saúde; alimentação e nutrição; conselho nacional de saúde.

Em 2011 ocorreu mais uma alteração na LOS através da lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS. A assistência se refere à dispensação de medicamentos e produtos de interesse para saúde que inclui órteses, próteses, bolsas coletoras e equipamentos médicos.

1.2 PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL

Conforme definição do dicionário Aurélio, pesquisa é investigação e estudo, minuciosos e sistemáticos com o fim de descobrir fatos relativos a um campo do conhecimento. A ciência moderna teve o marco inicial com os experimentos de Galileu no século XVI no campo da matemática, física e astronomia (KIPPER, 2010; KOTTOW, 2008).

Quanto à pesquisa clínica, a mesma é definida como qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou identificar reações adversas ao produto(s) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia. (EMEA, 2006; SAUDE LEGIS, 2005).

O primeiro ensaio clínico controlado foi realizado por James Lind, cirurgião da marinha britânica, num grupo de marinheiros que sofriam de escorbuto a bordo do seu navio,

fornecendo uma dieta com laranjas e limões. James Lind publicou suas descobertas no "Tratado sobre o Escorbuto" em 1753 (LÉGER, 2008).

Outros registros sobre pesquisa clínica datam do século XIX, quando foram realizadas algumas auto-experimentações tais como: Sertürner que estuda em si mesmo os efeitos da morfina, Hunter que auto-inocula material extraído de um cancro luético, Davy inala óxido nitroso para conhecer suas propriedades, Auzias se vacina com baixas doses de material sífilítico e Brown-Séguard que usou extrato testicular de porquinho-da-índia e cachorro para rejuvenescer. Vale ainda mencionar os experimentos nos campos de concentração nazista onde os prisioneiros foram submetidos à hipotermia, déficit de oxigênio e injeção massiva de germes patogênicos (KOTTOW, 2008).

Em 1947 foi estabelecida a primeira norma reguladora da pesquisa com seres humanos, o Código de Nuremberg, que previa, dentre outros princípios, o consentimento voluntário, análise de riscos e benefícios da pesquisa, estudos prévios em animais, estudo conduzido por pesquisador qualificado, liberdade de se retirar no decorrer do estudo. (FREITAS, 1998; FISCHER, 2006). Esse marco regulatório é decorrente dos experimentos realizados nos campos de concentração nazista onde os prisioneiros foram submetidos aos experimentos mencionados anteriormente.

Além desse código, que determina alguns requisitos para realização das pesquisas, é adotada na 18ª Assembléia da Associação Médica Mundial, em 1964, a Declaração de Helsinque com recomendações para orientar os médicos em pesquisa biomédica envolvendo seres humanos e a necessidade de os protocolos de pesquisa serem revistos por um comitê independente (FISCHER, 2006). A última revisão da Declaração ocorreu em 2008.

Na década de 80 foram elaboradas as diretrizes internacionais para a pesquisa biomédica em seres humanos pelo *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) que é uma organização internacional, não governamental, sem fins lucrativos criada em conjunto pela OMS e Unesco em 1949 (FREITAS, 1998; CIOMS, 2013).

Com a divulgação do estudo *Tuskegee*, experimento financiado e conduzido pelo Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos com negros portadores de sífilis deixados sem tratamento, com objetivo de estudar a evolução natural da doença, foi criada a Comissão Nacional para a Proteção de Sujeitos Humanos em Pesquisas Biomédicas e Comportamentais nos EUA para definir os princípios éticos norteadores da condução de pesquisas envolvendo seres humanos. Essa comissão publicou o Relatório Belmont dando origem à primeira teoria no campo da bioética com os seguintes princípios: respeito pelas pessoas ou autonomia, beneficência e justiça (KIPPER, 2010; KOTTOW, 2008).

No Brasil a pesquisa clínica vem sendo regulamentada desde 1988. A primeira regulamentação nacional foi a resolução CNS nº 1 de 13 de junho de 1988. Essa resolução está dividida em XVI capítulos, dentre os quais, o capítulo II que trata de aspectos éticos da pesquisa com seres humanos contemplando vários parágrafos da Declaração de Helsinque. Somente em 1996 foi revogada pela resolução CNS nº 196 de 10 de outubro de 1996 que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos. A nova resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, os quatro princípios básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça visando a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado.

A partir daí, outras resoluções do CNS foram homologadas para complementar a resolução CNS nº 196/96, tais como (SAUDE LEGIS, 2005):

- resolução CNS nº 240, de 5 de junho de 1997, sobre a definição do termo “usuários” para efeito de participação dos comitês de ética em pesquisa das instituições, conforme item VII.4 da resolução CNS nº 196/96.

- resolução CNS nº 251, de 7 de agosto de 1997, sobre as normas de pesquisa envolvendo seres humanos na área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos, conforme item VIII.4.c.3 da resolução CNS nº 196/96.

- resolução CNS nº 292, de 8 de julho de 1999, sobre as normas de pesquisa envolvendo seres humanos na área temática de pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior, conforme item VIII.4.c.8 da resolução CNS nº 196/96.

- resolução CNS nº 301, de 16 de março de 2000, sobre a discussão de propostas de modificação da Declaração de Helsinque.

- resolução CNS nº 303, de 6 de julho de 2000, sobre as normas de pesquisa envolvendo seres humanos na área temática especial reprodução humana, conforme item VIII.4.c.2 da resolução CNS nº 196/96, revogada pela resolução CNS nº 446/11.

- resolução CNS nº 304, de 9 de agosto de 2000, sobre as normas de pesquisa envolvendo seres humanos na área temática de pesquisas com populações indígenas, conforme item VIII.4.c.6 da resolução CNS nº 196/96.

- resolução CNS nº 340, de 8 de julho de 2004, sobre as normas de pesquisa envolvendo seres humanos na área temática de pesquisas com genética humana, conforme item VIII.4.c.1 da resolução CNS nº 196/96.

- resolução CNS nº 346, de 13 de janeiro de 2005, sobre a tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos no sistema CEP e CONEP.

- resolução nº 347, de 13 de janeiro de 2005, aprova as diretrizes para armazenamento de materiais ou uso de materiais armazenados em pesquisas anteriores, revogada pela resolução CNS nº 441/11.

- resolução CNS nº 370, de 8 de março de 2007, sobre a criação e registro dos Comitês de Ética em Pesquisa – CEPs institucionais atendendo o item VIII.4.a e b da resolução CNS nº 196/96 .

- resolução CNS nº 404, de 1 de agosto de 2008, sobre a proposta de retirada das notas de esclarecimento dos itens relacionados com cuidados de saúde aos voluntários da pesquisa e ao uso de placebo, mantendo o texto da revisão de 2000 da declaração de Helsinque sobre o acesso dos voluntários no final do estudo aos melhores métodos comprovados profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados pelo estudo e a utilização de um novo método comparado aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos atuais, não excluindo o uso de placebo ou nenhum tratamento em estudos onde não existam métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento.

- resolução CNS nº 421, de 18 de junho de 2009, sobre a alteração do item VIII.1 da resolução nº 196/96 quanto a composição da CONEP, revogada pela 446/11.

- resolução CNS nº 441, de 12 de maio de 2011, sobre as diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores.

- resolução CNS nº 446, de 11 de agosto de 2011, sobre o fortalecimento do sistema CEP/CONEP/CNS/MS, qualificação do processo de análise ética e garantia do monitoramento das pesquisas com seres humanos no Brasil.

O MS por meio da portaria nº 2.201 de 14 de setembro de 2011 estabelece as diretrizes nacionais para biorrepositório e biobanco de material biológico humano com finalidade de pesquisa.

Também cabe ressaltar que no dia 13 de junho do corrente ano foi homologada a resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012, sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Ainda pendente de publicação a norma operacional para estabelecer os novos procedimentos e prazos regulatórios. Essa resolução vem revogar a resolução CNS nº 196/96.

Outro ente regulador da pesquisa clínica no Brasil é a Anvisa já mencionada anteriormente. No que se refere à pesquisa clínica, o objetivo é garantir a segurança e bem estar dos participantes da pesquisa e a validade dos dados que serão gerados pela pesquisa. As normas da Anvisa para regulação da pesquisa clínica no Brasil datam de 1998, tais como:

portaria nº 911, de 12 de novembro de 1998 com a lista dos documentos necessários à instrução de pedidos de autorização para realização de pesquisa clínica com fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos, revogada pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 219 de 20 de setembro de 2004, que regulamenta a elaboração de dossiê para a obtenção do comunicado especial (CE) para realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde, a qual foi revogada pela RDC nº 39 de 5 de junho de 2008.

As normas da Anvisa em vigor que tratam da pesquisa clínica no Brasil são (SAUDE LEGIS, 2005):

- RDC nº 39 de 5 de junho de 2008 que regulamenta a obtenção do CE único para a realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para saúde que envolvam intervenções terapêuticas ou diagnósticas não registradas no Brasil fases I, II, III e que poderão subsidiar o registro ou qualquer alteração pós-registro junto a Anvisa.

- IN nº 4 de 11 de maio de 2009 que dispõe sobre o guia de inspeção em boas práticas clínicas com objetivo de garantir a qualidade dos resultados obtidos nas pesquisas e assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos de pesquisa e ao Estado.

- RDC nº 36 de 27 de junho de 2012 que incorpora na RDC nº 39/08 diretrizes para o processo simplificado de análise dos pedidos de anuência em pesquisa clínica, bem como a apresentação do registro da pesquisa clínica na base de dados do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Rebec) ou comprovante de submissão.

- IN nº 2 de 3 de Maio de 2012 sobre solicitações e procedimentos de avaliação de licenciamentos de importação para pesquisas clínicas regulamentadas pela RDC nº 39/08.

Além das resoluções, há orientações disponibilizadas no site da Anvisa sobre pesquisa clínica no que se refere a notificação de eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Pesquisa Clínica (Notivisa), ao termo de consentimento e rotulagem do produto investigacional.

É necessário ainda mencionar a RDC nº 81 de 5 de novembro de 2008 que dispõe sobre o Regulamento Técnico de Bens e Produtos Importados para fins de Vigilância Sanitária. Neste caso deve-se atentar para o capítulo XXVI, que trata de produtos para pesquisa clínica. Recentemente foi publicada a RDC nº 11 de 6 de março de 2013, que dispõe sobre a importação de substâncias sujeitas a controle especial e dos medicamentos que a contenham retirando a obrigatoriedade da autorização pré-embarque concedida pela Unidade

de Produtos Controlados da Gerência Geral de Medicamentos da Anvisa para os medicamentos da lista C4, antirretrovirais, da Portaria nº 344/98.

Para cumprimento das exigências exaradas pela Anvisa, é necessário estar atento ao prazo de 30 dias, conforme RDC nº 204 de 6 de julho de 2005.

A fim de participar de estudos internacionais é necessário aderir às normas internacionais e para tal é de suma importância conhecer às diretrizes tripartite da *International Conference on Harmonization (ICH)*; estas têm o intuito de harmonizar os requisitos frente às diferentes normas estabelecidas pelos países participantes (Europa, Japão, Estados Unidos da América), bem como da Austrália, Canadá, países nórdicos e a OMS.

A ICH surgiu após a *International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA)* da OMS em Paris, em 1989. O nascimento de fato ocorreu em uma reunião organizada pela *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)*, em Bruxelas no ano de 1990. A harmonização se dá pelo consenso científico com especialistas em regulação e a indústria em um trabalho em conjunto. A necessidade de harmonização se deu frente à divergência de requisitos técnicos nos países dos diferentes continentes. O objetivo foi reduzir ou eliminar a duplicação de ensaios clínicos em seres humanos para disponibilizar no mercado tratamentos eficazes e seguros para atender a população no menor tempo possível e menor custo. A ICH contempla as categorias eficácia (E), segurança (S) e qualidade (Q) de modo a refletir os três critérios base para a aprovação e autorização de novos medicamentos, bem como a categoria multidisciplinar (M) com temas referentes às normas eletrônicas para transferência de informações (ESTRI), dicionário médico (MedDRA), documento técnico comum (CTD). As Boas Práticas Clínicas estão inseridas na categoria E (6), publicada em 1996 (EMEA, 2006).

Tendo em vista que a maioria dos países do nosso continente não é parte da ICH e para seguir os princípios éticos e científicos estabelecidos pela Declaração de Helsinque surgiu na IV Conferência Pan Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica realizada na República Dominicana em 2005 um importante regulamento, o Documento das Américas. Os países participantes da elaboração desse Documento foram Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Cuba, Estados Unidos da América, México e Venezuela. O objetivo do Documento das Américas é propor diretrizes para as boas práticas clínicas que servem como fundamento para as agências reguladoras, investigadores, comitês de ética, universidades e empresas.

A harmonização nos procedimentos dos ensaios clínicos executados em diferentes regiões do mundo vem ao encontro de dados recentes disponibilizados na página da Agência

Européia de Medicamentos (EMA) que mostram um aumento no número de pacientes participantes de ensaios clínicos realizados para registro de medicamentos na referida agência de 0,8% em 2005 para 7,5% em 2011 (EMA, 2013). Disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001758.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (acesso em 17 abr 2013).

Para estudos realizados com financiamento do *National Institutes of Health* (NIH) que é parte do *Department of Health and Human Services* (HHS), principal agência do governo dos Estados Unidos da América para proteção a saúde da população americana e prestação de serviços humanos essenciais, é necessário também observar o *Code of Federal Regulations* (CFR), regulamento do governo americano:

- 45CFR46 do *Department of Health and Human Services* (HHS) do governo dos Estados Unidos da América sobre a proteção dos sujeitos de pesquisa e registro do comitê de ética (HHS, 2010). Disponível em <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/ohrpreulations.pdf> (acesso em 17 abr 2013).

- 21CFR50 do *Food and Drug Administration* (FDA) que contempla definições, elementos de um TCLE e salvaguarda para pesquisa com crianças (FDA, 2013). Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=50&showFR=1> (acesso em 17 abr 2013).

- 21CFR56 onde os Comitês de Ética devem reavaliar a pesquisa pelo menos uma vez ao ano de acordo com o grau de risco da pesquisa no intuito de proteger os direitos dos sujeitos de pesquisa (FDA, 2013). Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=56> (acesso em 17 abr 2013).

Para pesquisas em Aids é necessário ainda estar treinado no Manual de Registro do Protocolo na DAIDS disponível na página do *National Institute of Allergy and Infectious Disease* (NIAID, 2013). Disponível em <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DAIDSCLinRsrch/Documents/prmanual.pdf> (acesso em 17 abr 2013).

As regulamentações descritas anteriormente demonstram a complexidade do processo regulatório no Brasil e evidenciam a necessidade dos grupos que realizam pesquisa com seres humanos de manterem-se atentos às modificações da legislação e das normas para submissão dos projetos de pesquisa aos entes reguladores, a fim de cumprir todos os requisitos.

Com objetivo de promover e fortalecer a infraestrutura em pesquisa clínica no país foi criada a Rede Nacional de Pesquisa Clínica (RNPC) em 2005 com participação de 14

instituições representativas de todas as regiões do território brasileiro e posteriormente ampliada para 19 centros (GUIMARÃES, 2008). Essa rede visa a estimular o desenvolvimento de centros de pesquisa com mão de obra especializada para participar de protocolos de pesquisa nacionais de prioridade em saúde pública e internacionais. Recentemente o número de centros da rede aumentou para 30 centros (DAINESI; GOLDBAUM, 2012).

Em Guimarães (2008) está evidenciado o comprometimento de R\$232,7 milhões da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) para apoio a pesquisa e inovação em saúde no Brasil durante o período de 2003 a 2007. A referida Secretaria do MS, criada em 2003, é responsável pela implementação das políticas de assistência farmacêutica, de avaliação e incorporação de tecnologias no SUS, bem como de incentivo ao desenvolvimento industrial e científico do setor. No âmbito da ciência e tecnologia, a Secretaria é responsável pelo incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no país, de modo a direcionar os investimentos realizados pelo governo federal às necessidades da saúde pública.

1.3 REGULATÓRIOS EM PESQUISA CLÍNICA

A atividade regulatória em pesquisa clínica visa ao cumprimento de todas as etapas frente às autoridades regulatórias para a condução da pesquisa em conformidade com as Boas Práticas Clínicas (BPC).

Conforme a ICH as autoridades regulatórias são instâncias dotadas de poder de regulamentação que, conforme as normas de BPC, incluem as autoridades que revisam os dados clínicos e as autoridades que realizam a inspeção. (EMEA, 2006).

O setor de assuntos regulatórios de um serviço que realiza pesquisa com seres humanos é um ambiente dinâmico com foco no cumprimento regulatório do projeto no menor tempo possível. É o ponto de partida para contato do centro de pesquisa com as autoridades ética e regulatória. É um setor de importância estratégica que visa a auxiliar o pesquisador no cumprimento dos regulamentos exigidos pelos patrocinadores e instituições nacionais e internacionais no caso dos estudos multicêntricos, bem como manter a guarda confidencial

dos documentos essenciais dos protocolos de pesquisa em local de acesso restrito. Toda a documentação deve estar adequadamente organizada e arquivada para facilitar o monitoramento e/ou auditoria pelos patrocinadores e fiscalização pelos agentes reguladores.

Os integrantes dessa equipe devem ser treinados em BPC e ter conhecimento das regulamentações do CNS e da Anvisa, bem como do Documento das Américas e Guia de BPC da Conferência Internacional sobre Harmonização. A equipe deve estar treinada na Plataforma Brasil (PB) e na base de dados do Rebec. No caso dos protocolos de pesquisa com financiamento do NIH dos EUA a equipe deve conhecer o CFR, regulamentação federal dos EUA, e ser treinada na plataforma de registro dos protocolos na DAIDS. É de suma importância estar atentos às restrições legais para cumprir todas as exigências exaradas pelas instâncias reguladoras no prazo legal. A equipe deve ter habilidade organizacional, capacidade de estabelecer prioridades para cumprir as normas regulamentares, prazos legais e se manter sempre atualizada para garantir o cumprimento de todas as etapas regulatórias para a condução da pesquisa no centro em conformidade com a BPC. É necessário ainda estar atenta às exigências regulamentares dos patrocinadores dos estudos multicêntricos internacionais.

No Brasil o fluxo regulatório em pesquisa envolvendo seres humanos se inicia com a avaliação ética do protocolo de pesquisa por um comitê de ética em pesquisa (CEP) da instituição que avaliará o cumprimento das normas institucionais e do CNS. Caso o protocolo esteja enquadrado nas áreas temáticas especiais (genética humana, reprodução humana, populações indígenas, biossegurança e estudos com a participação estrangeira) conforme item VIII.4.c da resolução CNS nº 196/96 e no item IV do artigo 16 da CNS nº 446/11 também deverá ser encaminhado a CONEP.

Após aprovação ética do protocolo, este é submetido à Anvisa, conforme artigo 5ª da RDC nº 39/08 para obtenção do CE ou do Comunicado Especial Específico (CEE) que autoriza a condução do protocolo no país com embarque dos medicamentos ou produtos para saúde a serem utilizados na pesquisa.

Até 15 de janeiro de 2012 os projetos eram submetidos para análise ética com a folha de rosto obtida no Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Sisnep) onde todos os protocolos a serem avaliados eticamente deveriam estar inscritos a fim de orientar a tramitação dos protocolos no sistema CEP/CONEP e propiciar a formação de um banco de dados nacional. Após a entrega do protocolo no CEP, este recebia um número correspondente ao Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE), número identificador do protocolo de pesquisa no sistema CEP/CONEP.

A partir dessa data houve a implementação da Plataforma Brasil, um sistema eletrônico para inserção de toda a documentação a ser avaliada pelo CEP e CONEP. Essa base de dados permite às partes envolvidas o acompanhamento das pesquisas desde a submissão até a finalização do protocolo.

Para os protocolos de pesquisa com financiamento do NIH é necessário também o registro do protocolo na plataforma *DAIDS Protocol Registration System (DPRS)* após a obtenção de todas as aprovações nacionais.

Para que o protocolo tenha início no centro de pesquisa é necessário que toda a documentação esteja aprovada pelas autoridades competentes, a equipe treinada em boas práticas clínicas, proteção aos sujeitos de pesquisa e nos procedimentos específicos do protocolo e que os medicamentos/materiais da pesquisa estejam no centro para assim receber do patrocinador a ativação do centro para condução da pesquisa.

Durante a realização do estudo a equipe regulatória envia relatórios de segurança contendo eventos ocorridos no mundo, relatos de eventos adversos ocorridos no centro, materiais de recrutamento, novas versões do protocolo de pesquisa, do termo de consentimento e brochuras do investigador ao CEP, bem como outros documentos que se façam necessários. De acordo com o item III.2.h da resolução CNS n° 251/97 há necessidade de envio dos relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa ao CEP. Conforme previsto no artigo 7º§2º da RDC n° 39/08 também é necessário o envio de relatórios anuais com contagem de prazo a partir da data inicial da emissão do CE pela Anvisa. Quanto à notificação de eventos adversos graves, possíveis, prováveis e definitivamente relacionados com a pesquisa deve-se enviar por meio do sistema online de notificação Notivisa da Anvisa em até quinze dias úteis a partir do conhecimento do fato e em caso de óbito em até sete dias úteis para cumprimento do artigo 12º§2º da RDC n° 39/08.

No caso dos protocolos financiados pelo NIH em cumprimento à regulamentação americana 21CFR56 a equipe regulatória submete ao CEP solicitação de análise e reaprovação anual do protocolo para dar seguimento a pesquisa.

Também se faz necessário à importação dos novos lotes dos medicamentos do estudo com o envio de toda a documentação à Anvisa, a fim de obter a autorização de embarque. Após chegada dos medicamentos no aeroporto há necessidade de desembaraço alfandegário da carga, que inclui acompanhamento de um despachante dos processos com Anvisa e com a Receita Federal.

Após o encerramento do protocolo de pesquisa no centro é feita a reconciliação de toda a documentação pelo monitor do estudo em uma visita de fechamento do estudo. Em

seguida é enviado o relatório final do estudo clínico para o CEP, bem como para Anvisa em cumprimento as resoluções CNS n° 251/97 e RDC n° 39/08, respectivamente. Também é necessário envio da carta assinada pelo pesquisador a DAIDS via sistema DPRS para informar sobre o término da pesquisa e solicitar o fechamento do estudo no centro de pesquisa.

1.4 MAPEAMENTO E MODELAGEM DE PROCESSOS

Processo é um conjunto de atividades com uma ou mais espécies de entrada e que cria uma saída de valor para o cliente (HAMMER, 1994).

Oliveira (2006) conceitua processo como um conjunto de ações ordenadas e integradas para um fim produtivo específico. São resultados dos sistemas em ação representados por fluxos de atividades ou eventos.

Davenport (1994) define processo como ordenação específica das atividades de trabalho no tempo e no espaço, com um começo, um fim, além de entradas (*inputs*) e saídas (*outputs*) claramente identificados: uma estrutura para a ação.

Ainda Davenport (1994) cita que a abordagem por processo das atividades assegura uma melhoria contínua na qualidade do trabalho desenvolvido na empresa.

De acordo com a Secretaria de Gestão (SEGES) do Ministério do Planejamento que tem como uma de suas competências, coordenar as ações do Programa Nacional de Gestão Pública e Desburocratização – GesPublica, instituído pelo decreto n° 5.378 de 23 de fevereiro de 2005, o Guia de Gestão de Processos do Governo define processo como um conjunto integrado e sincrônico de insumos, infraestruturas, regras e transformações que adicionam valor às pessoas que utilizam os produtos e/ou serviços gerados. Essa visão reforça a ideia de que processos devem satisfazer as necessidades dos clientes/cidadãos, exigem sincronia, transformam elementos, seguem orientações e consomem recursos. Este guia cita ainda o guia para o Gerenciamento de Processos de Negócio (CBOK), onde a prática de gerenciamento de processos de negócio pode ser caracterizada como um ciclo de vida contínuo (processo) de atividades integradas. Tal ciclo, PDCA, pode ser sumarizado por meio do seguinte conjunto

gradual e interativo de atividades: planejar, executar, verificar e ajustar (GESPUBLICA, 2010).

Os processos podem ser finalísticos, de apoio e gerenciais. Os finalísticos produzem valor para o cliente, os de apoio são os que asseguram a sua realização e os gerenciais se concentram nas informações e decisões diretamente vinculadas à gestão (MARANHÃO, 2010).

Dessa forma, os processos representam um instrumento que permite aproximar as diretrizes estratégicas daqueles que executam o trabalho nas instituições públicas, permitindo o alcance dos objetivos. O foco no cidadão, premissa básica da GesPublica, faz com que o setor público oriente seus processos ao atendimento das necessidades deste agente e os prestadores de serviço do Governo devem ter seus processos modelados, automatizados e geridos, provendo maior controle e qualidade às iniciativas desempenhadas (GESPUBLICA, 2010).

Gonçalves cita Rummler e Brache de que a organização orientada por processos pressupõe um trabalho em equipe com responsabilidade individual e entendimento de todo o processo. A visão horizontal das empresas é uma maneira de identificar e aperfeiçoar as interfaces funcionais, que são os pontos nos quais o trabalho que está sendo realizado é transferido de uma unidade organizacional para a seguinte (GONÇALVES, 2000).

A gestão de processos existente na Fiocruz vem sendo realizada de maneira colaborativa sob orientação institucional a partir da Vice-Presidência de Gestão e Desenvolvimento Institucional com a Coordenação da Qualidade (CQuali) em articulação com a Coordenação de Gestão de TI (CGTI). O objetivo dessa gestão é dar suporte ao desenvolvimento da Fiocruz através da otimização dos seus processos organizacionais, proporcionando o melhor resultado possível à integração institucional, promovendo a mínima utilização de recursos e o máximo retorno de resultados através da implantação de uma dinâmica de melhoria contínua, alinhada ao Programa de Qualidade (PQ) Fiocruz e ao GesPublica, que permita ganhos significativos em termos de desempenho (FIOCRUZ, 2012).

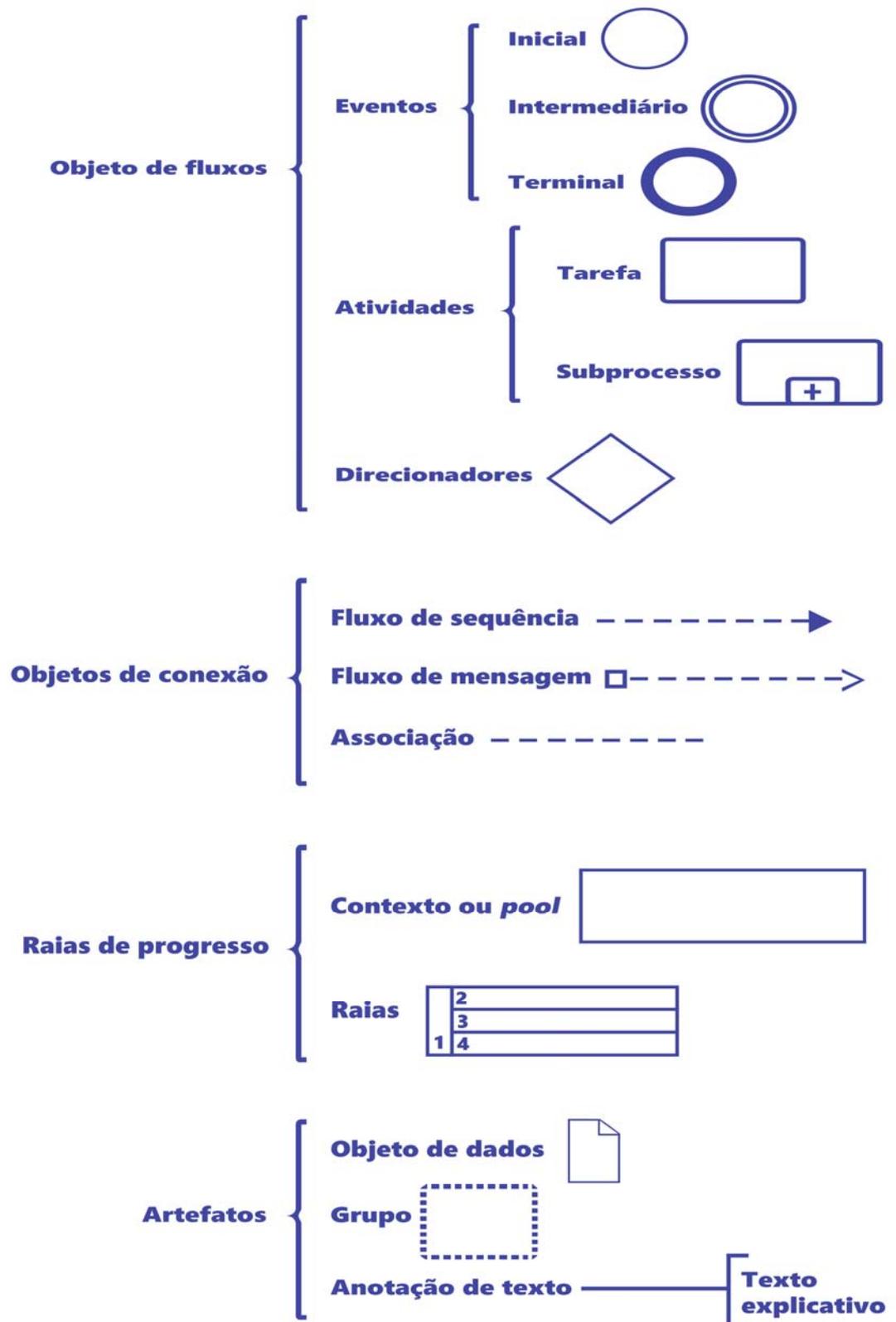
O mapeamento de processos é uma ferramenta gerencial e de comunicação que tem a finalidade de ajudar a melhorar os processos existentes ou de implantar uma nova estrutura voltada para processos (GUIMARÃES, 2008). O conhecimento e análise dos processos estruturados em uma visão do topo para base é que permitem a compreensão das atividades (MARANHÃO, 2010).

O Guia de Gestão de Processos cita que a modelagem de processo é definida como um conjunto de atividades envolvidas na criação de representações de um processo de negócio

existente ou proposto, tendo por objetivo criar uma representação do processo em uma perspectiva ponta-a-ponta que o descreva de forma necessária e suficiente para a tarefa em questão. Alternativamente chamada de fase de identificação, a modelagem pode ser também definida como fase onde ocorre a representação do processo presente exatamente como o mesmo se apresenta na realidade, buscando-se ao máximo não recorrer à redução ou simplificação de qualquer tipo (GESPUBLICA, 2010).

A modelagem do processo com representação gráfica visa ao entendimento de todo o processo pela equipe e a parte que cabe a cada um deles para melhoria na execução das tarefas. É uma ferramenta usada para dar visibilidade aos processos existentes e cenários futuros em uma perspectiva de qualidade (COSTA, 2009).

Existem várias técnicas de representação gráfica de um processo, tais como: fluxograma, IDEF (*Integration Definition for Function Modeling*), EPC/ARIS (*Event-Driven Process Chain/ Architecture of Integrated Information Systems*), BPMN (*Business Process Modeling Notation*) e outros. Destaca-se a notação BPMN, um padrão internacional, aberta, criada em 2004 pela BPMI (*Business Process Management Initiative*) que se juntou ao OMG (*Object Management Group*) em 2005. A notação BPMN é um padrão definido pelo governo federal para modelagem de processos (FISCHER, 2006) e pode ser entendido como um conjunto de símbolos e de regras para os diagramas de fluxo para gerar modelos gráficos de operação de processos de negócios. Consiste de objetos de fluxo, de conexão, raias de progresso e elementos de artefatos (MARANHÃO, 2010), conforme Figura 1.



Maranhão, 2010 p. 98

Figura 1. Símbolos da notação BPMN

Como ilustração, citamos alguns softwares utilizados com notação BPMN: BizAgi, Unisys, TIBCO, IDS Cheer, IBM, Oracle, SAP e outros.

Ressalta-se aqui a ferramenta BizAgi de livre acesso que permite automatizar os processos em um ambiente gráfico intuitivo e já utilizada pela Fiocruz. O software BizAgi® foi idealizado para diagramar processos em BPMN, definir regras de negócio, definir interface do usuário, otimização e balanceamento de carga de trabalho, indicadores de desempenho de processos, monitor de atividades e outros (FIOCRUZ, 2012).

Ainda na abordagem de processos a norma ISO 9001:2008 especifica requisitos para um sistema de gestão da qualidade, onde uma organização precisa demonstrar sua capacidade para fornecer produtos que atendam aos requisitos do cliente e aos requisitos regulamentares aplicáveis, a fim de aumentar a satisfação do cliente. Para uma organização funcionar de maneira eficaz, precisa identificar e gerenciar diversas atividades interligadas. Uma vantagem da abordagem de processo é o controle contínuo que ela permite sobre a ligação entre os processos individuais dentro do sistema de processos bem como sua combinação e interação (MENDES, 2006).

O mapeamento e modelagem dos processos possibilitam a visualização de todo o processo, permitindo assim melhoria na execução das tarefas por parte da equipe envolvida de forma integrada e harmoniosa.

2. JUSTIFICATIVA

O presente trabalho se justifica pela necessidade de documentação detalhada dos processos no setor de assuntos regulatórios do LapClin-Aids do IPEC frente à regulamentação nacional e internacional e também frente às interfaces com outros setores do centro (controle de qualidade, farmácia, central de dados, laboratório, ambulatório), no tocante a aspectos administrativos internos, cujo bom funcionamento tem impacto direto na qualidade e eficiência dos serviços prestados pelo setor regulatórios. Justifica-se ainda pelo aumento do número de protocolos desenvolvidos no referido centro desde a sua criação em 2000. Atualmente há 25 protocolos em andamento no centro de pesquisa.

Tendo em vista a complexidade e o tempo para obtenção das aprovações ética e regulatória no país, o processo de aprovação de um protocolo de pesquisa multicêntrico internacional por um centro de pesquisa coordenador foi escolhido para ser mapeado e modelado com vistas ao desenvolvimento de um sistema para gerenciamento dos processos regulatórios no LapClin-Aids.

Torna-se relevante pelo fato de que a implementação de um sistema informatizado no setor vem contribuir nos processos de trabalho para um maior controle e tomada de decisão no menor tempo possível.

3. OBJETIVO

Desenvolver e disponibilizar um sistema para gerenciar os processos regulatórios do LapClin-Aids do IPEC atendendo à legislação nacional e internacional, bem como gerenciar os processos administrativos internos do setor que se fazem necessários para que tal meta seja alcançada.

4. METODOLOGIA

4.1 MAPEAMENTO E MODELAGEM DO PROCESSO DE TRABALHO REGULATÓRIO

Para realização desse trabalho foi feito um levantamento da normatização em saúde no Brasil com busca na base de dados Scielo e PubMed usando as palavras chave: pesquisa clínica/*clinical research*, ética em pesquisa/*research ethics*, regulação em saúde/*health regulation*. Consultas aos sites das agências reguladoras (ANVISA, FDA, EMEA), instituições governamentais (MS, MPOG, NIH) no âmbito nacional e internacional, bem como livros sobre modelagem de processos de negócio na biblioteca da Faculdade de Administração da Universidade Federal Fluminense. Também foi realizada uma revisão da regulamentação pertinente à pesquisa clínica para definição dos procedimentos e prazos regulatórios.

Observaram-se ainda as atividades desenvolvidas no dia a dia do setor de assuntos regulatórios do LapClin-Aids para obtenção da aprovação de um protocolo clínico multicêntrico internacional com financiamento do NIH junto às instâncias éticas e regulatórias do país e dos EUA. Neste contexto foram identificados todos os atores envolvidos nesse processo, conforme fluxo de tramitação do protocolo clínico nos diferentes níveis de revisão, no qual o protocolo é submetido antes do seu início no centro de pesquisa. Foram realizadas consultas às planilhas Excel® utilizadas no setor e reuniões com a equipe, a fim de elaborar os requisitos necessários para desenvolvimento do sistema. Também foram observados os processos administrativos para inclusão da equipe de trabalho nos protocolos de pesquisa.

Para a representação gráfica do processo foi empregada a notação BPMN (*Business Process Model Notation*) que é um padrão definido pelo Governo Federal para modelagem de processos e já utilizada pela Fiocruz. O software com notação BPMN utilizado no presente trabalho foi BizAgi®.

4.2 DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA

O protótipo foi feito a partir do uso da técnica de análise denominada desenvolvimento Ágil, composta por métodos mais adaptativos e flexíveis em relação aos tradicionais, indicados para cenários que sofrem mudanças de requisitos e que os resultados devem ser entregues em pequenos intervalos de tempo. Neste método, é minimizada a fase de planejamento inicial, de modo que os desenvolvedores do sistema se concentram em entregar o produto ao fim de cada iteração, ao invés de traçar diretrizes e planejamentos para o projeto como um todo. Existem diversos métodos ágeis, *Scrum*, a Programação extrema, o *Feature Driven Development*, *Dynamic Systems Development Method*, *Adaptive Software Development*, *Crystal*, *Pragmatic Programming* e *Test Driven Development* (CARVALHO; MELLO, 2012). O sistema desenvolvido utilizou o *Behaviour Driven Development* (BDD) com uma abordagem de fora para dentro. Esse método foi desenvolvido por Dan North em 2003, método iterativo e incremental com ciclos mais curtos. É uma evolução do *Test Driven Development*. O protótipo baseado em web foi desenvolvido em linguagem PHP aplicada ao sistema de banco de dados público PostGre.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

No presente trabalho não houve coleta de dados dos sujeitos de pesquisa, mas somente manuseio de documentos essenciais para inclusão dos dados no sistema informatizado de gerenciamento dos documentos regulatórios. O trabalho foi realizado em conformidade com as boas práticas clínicas quanto à confidencialidade das informações relativas ao protocolo de pesquisa

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 MAPEAMENTO E MODELAGEM DO PROCESSO DE TRABALHO REGULATÓRIO

Os processos modelados estão apresentados conforme Figura 2 e 3.

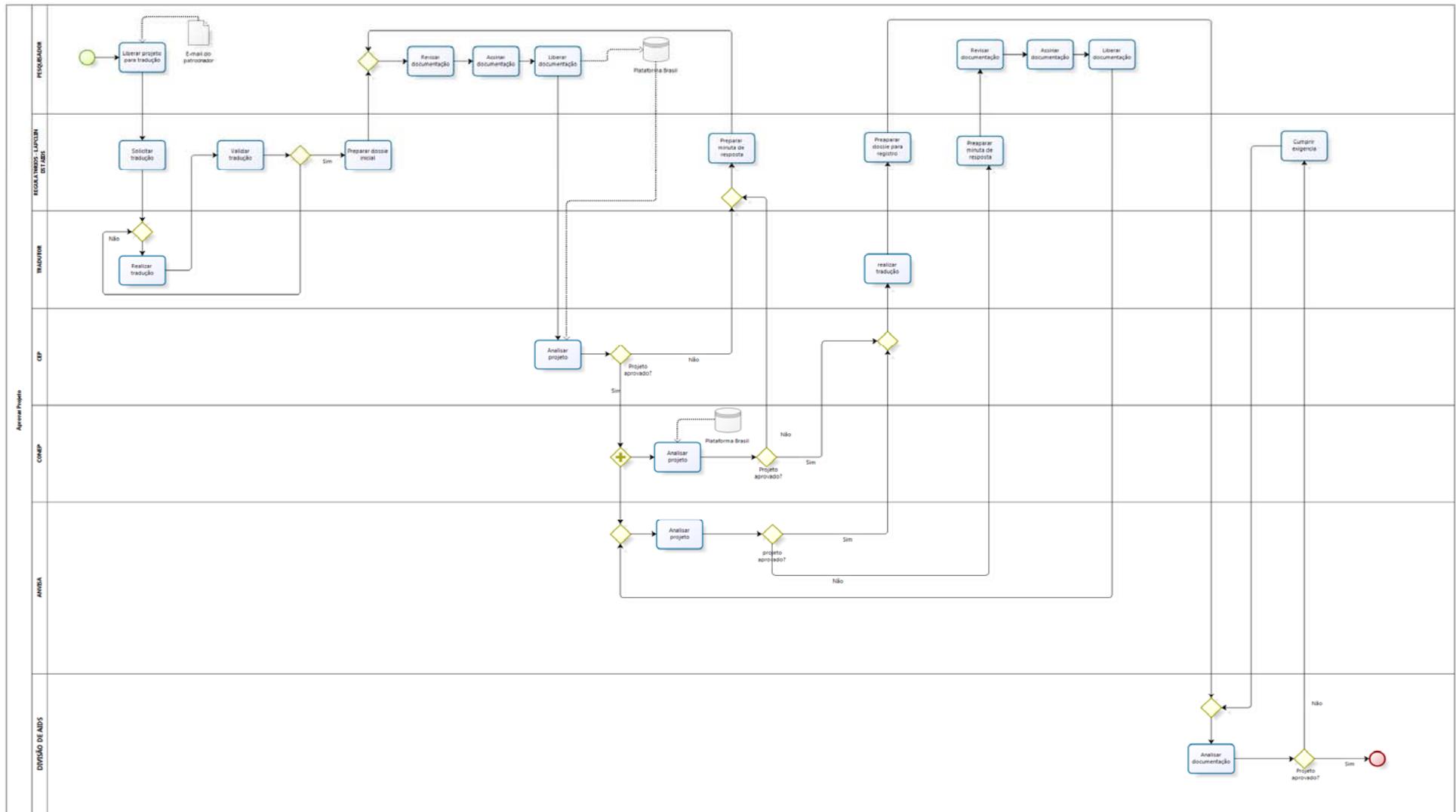


Figura 2. Modelagem do processo regulatório: aprovar protocolo clínico multicêntrico internacional em um centro de pesquisa coordenador no Brasil

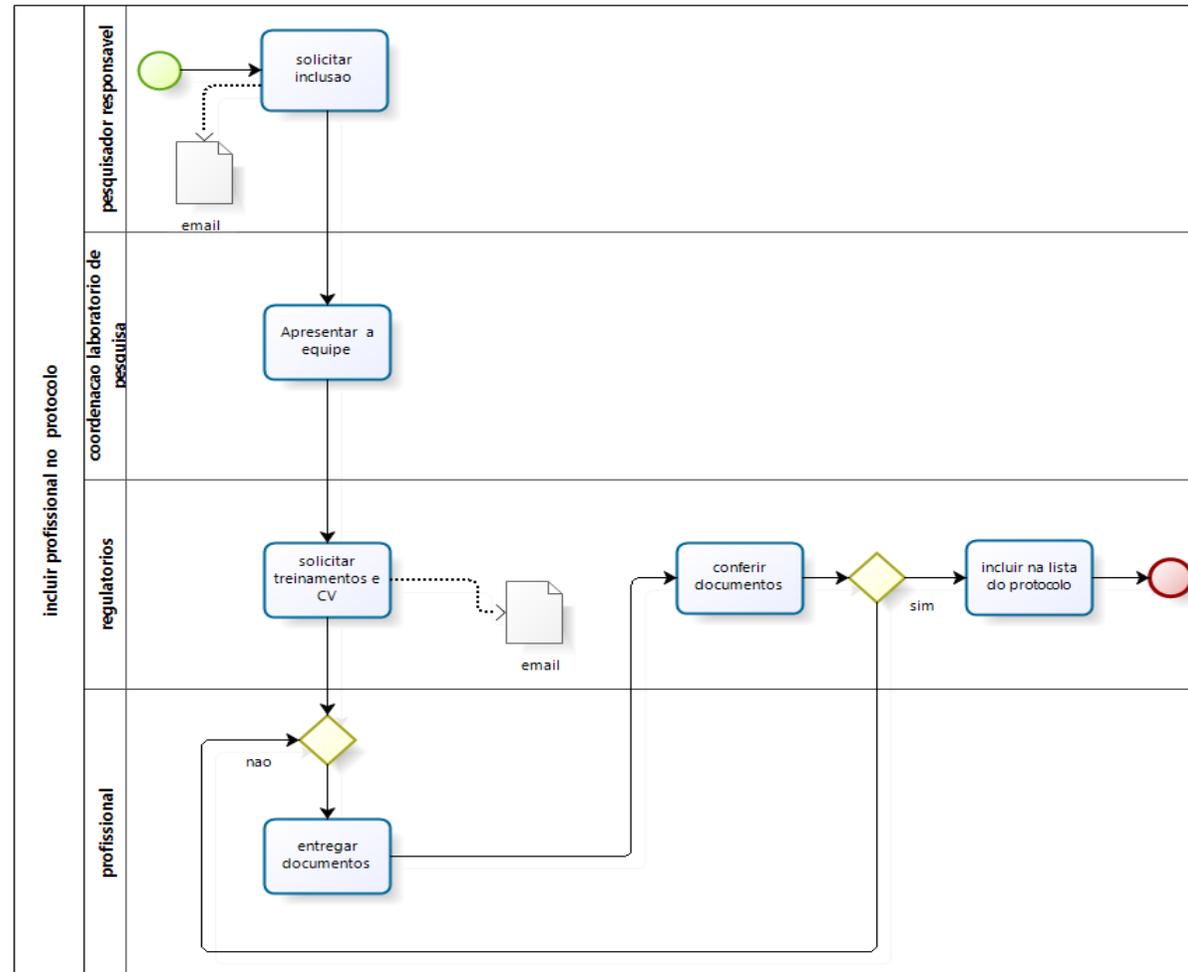


Figura 3. Modelagem do processo regulatório: incluir novo membro da equipe de trabalho no protocolo de pesquisa

Na modelagem aprovar protocolo multicêntrico internacional as seguintes etapas foram identificadas:

- a. pesquisador responsável libera a versão final do protocolo de pesquisa para tradução;
- b. equipe dos regulatórios envia o protocolo a ser traduzido para o português ao tradutor;
- c. equipe regulatória recebe o protocolo traduzido e procede a revisão. Caso necessário retorna ao tradutor para correção;
- d. equipe dos regulatórios inicia o preparo dos documentos exigidos pelo CEP, CONEP e Anvisa de acordo com a normatização vigente;
- e. pesquisador revisa e assina toda a documentação a ser submetida ao CEP via Plataforma Brasil;
- f. equipe regulatória submete o protocolo clínico para avaliação ética do CEP;
- g. pesquisador responsável recebe notificação via e-mail após 30 dias (item VII.13.b da Res. CNS 196/96) sobre o parecer do CEP, se aprovado, em exigência ou reprovado;
- h. pesquisador responsável, no caso de exigência do CEP, tem prazo de 60 dias (item VII.13.b da Res. CNS 196/96) para resposta;
- i. CEP avalia as respostas e, se satisfatórias, emite parecer de aprovação;
- j. CEP encaminha protocolo aprovado para CONEP via plataforma Brasil, nos casos de protocolos da área temática especial. (item VIII.4.c da Res. CNS 196/96 e Res. 441/11), concomitantemente equipe regulatória encaminha protocolo clínico para Anvisa nos casos de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para saúde (art. 5º da RDC 39/08);
- k. pesquisador responsável recebe notificação via e-mail após 60 dias (VIII.4.c da Res. CNS 196/96) sobre o parecer da CONEP, se aprovado, em exigência ou reprovado;
- l. pesquisador responsável, no caso de exigência da CONEP, tem prazo de 60 dias para resposta;
- m. CONEP avalia as respostas e, se satisfatórias, emite parecer de aprovação;
- n. equipe regulatória acompanha e recebe pela caixa postal da Anvisa após 90 dias o posicionamento sobre a análise do protocolo;
- o. pesquisador responsável, no caso de exigência da Anvisa, tem prazo de 30 dias (art. 6º da RDC 204/05) para resposta;

- p. Anvisa avalia as respostas e, se satisfatórias, emite comunicado especial;
- q. tradutor realiza as traduções para o inglês de todas as aprovações éticas e regulatória;
- r. equipe regulatória revisa e prepara documentação para registro junto a DAIDS;
- s. equipe regulatória submete a documentação na plataforma do RSC/DAIDS PRO;
- t. pesquisador responsável recebe notificação via e-mail sobre a posição da DAIDS, se aprovado, em exigência ou reprovado após 10 dias úteis;
- u. pesquisador responsável, no caso de exigência da DAIDS, tem prazo de 120 dias para resposta.(Manual de Registro do Protocolo da DAIDS);
- v. DAIDS avalia as respostas e, se satisfatórias, emite notificação probatória para condução do protocolo no centro de pesquisa.

Quanto ao processo incluir novo membro da equipe as seguintes etapas foram identificadas:

- a. pesquisador solicita inclusão do profissional habilitado para atuar no protocolo;
- b. coordenação do centro de pesquisa apresenta novo profissional à equipe regulatória;
- c. equipe regulatória solicita preenchimento do currículo em modelo apropriado, cópia do registro no conselho de classe, se for o caso e treinamento online em boas práticas clínicas, proteção aos sujeitos de pesquisa, boas práticas de laboratório clínico, quando necessário e protocolo específico;
- d. profissional entrega toda a documentação a equipe regulatória;
- e. profissional assina e rubrica a lista de assinaturas da equipe autorizada a conduzir cada protocolo em desenvolvimento no centro de pesquisa.

Após levantamento das necessidades para o gerenciamento dos processos regulatórios foi realizada uma primeira reunião com o profissional da tecnologia de informação para expor os requisitos que o sistema a ser desenvolvido deveria contemplar a fim de controlar todo o fluxo e documentos regulatórios do LapClin-Aids. Neste momento foi solicitado incluir as seguintes variáveis:

- atores envolvidos nos processos de trabalho
- data de protocolização de documentos
- data limite para respostas às exigências
- protocolos clínicos
- equipe de trabalho
- documentos da equipe
- funções da equipe

O mapeamento e modelagem dos processos possibilitaram a visão horizontal de todo o processo, permitindo à equipe reconhecer a sua responsabilidade dentro do contexto regulatório.

5.2 DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA

Um protótipo do sistema foi desenvolvido a partir das variáveis identificadas no mapeamento e modelagem do processo regulatório, apresentados no item 5.1 para aprovação de um protocolo multicêntrico internacional. Esse sistema permite o armazenamento das informações regulatórias sobre os protocolos e de pessoal do LapClin-Aids em um único local, facilitando assim, atender as demandas do setor com qualidade e presteza.

O acesso ao sistema é por meio de senhas com diferentes níveis de permissão, sendo que somente a equipe regulatória pode atualizar o banco para incluir e/ou alterar as informações regulatórias. Há um histórico dos registros/alterações realizados pelo usuário. O sistema será alimentado diariamente a cada atividade desenvolvida pela equipe regulatória e os dados criptografados. Um back up diário será realizado para evitar perda dos dados inseridos no referido sistema. O produto desenvolvido foi nomeado REGCLIN.

As telas que compõem o sistema estão apresentadas a seguir, com breve descrição, para demonstrar as funcionalidades do sistema.

- a) Alerta para tramitações ou exigências vencendo em até 60 dias: todos os documentos com prazo de vencimento até 60 dias são visualizados a fim de que as atualizações ou exigências sejam concluídas dentro do prazo previsto, ver Figura 4.

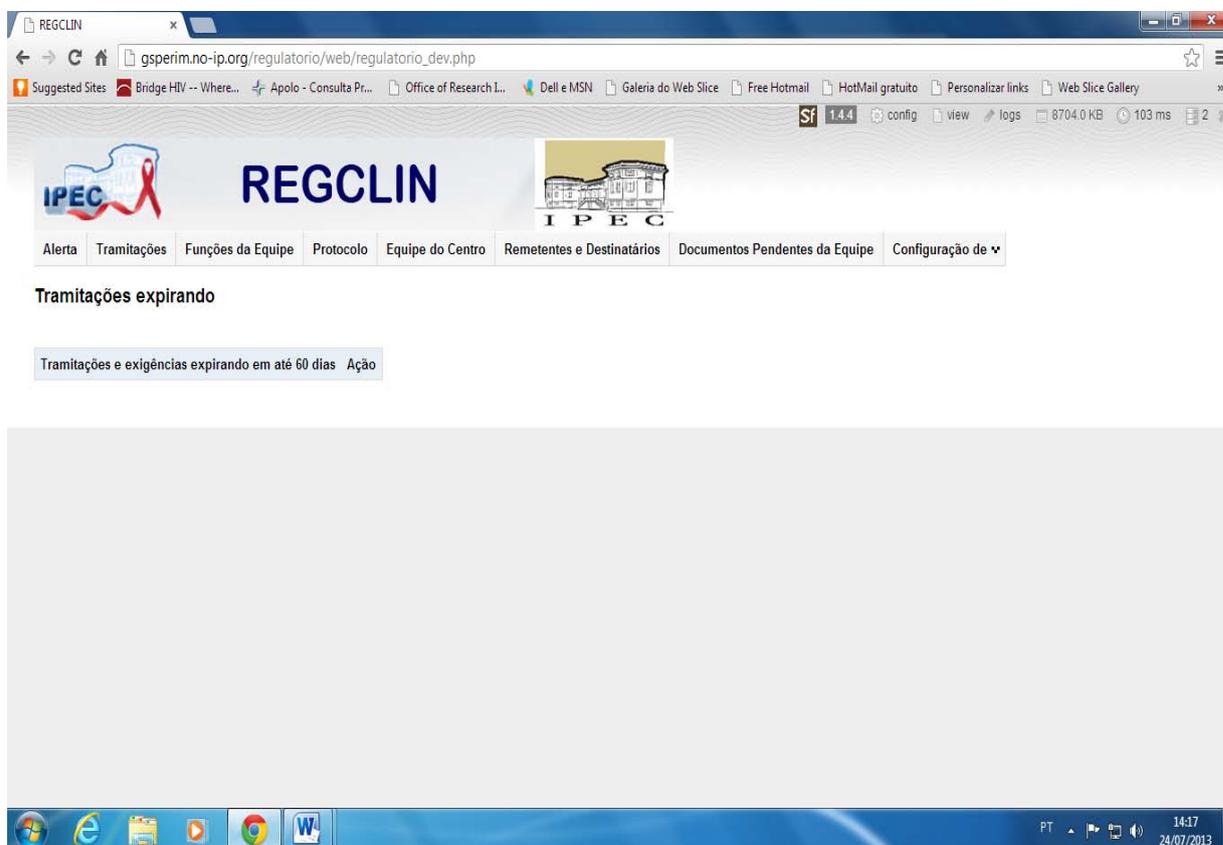


Figura 4. Tela de alerta das exigências a expirar em 60 dias.

- b) Lista das tramitações: esta tela permite visualizar a última tramitação realizada pela equipe regulatória no sistema, conforme Figura 5. Ao clicar em ações ao lado de cada tramitação aparecerá o histórico do fluxo de documentos enviados/recebidos de acordo com Figura 6.

Controle de Visitas

gspirim.no-ip.org/regulatorio/web/regulatorio_dev.php/evento

Suggested Sites: Bridge HIV -- Where..., Apolo - Consulta Pr..., Office of Research L..., Dell e MSN, Galeria do Web Slice, Free Hotmail, HotMail gratuito, Personalizar links, Web Slice Gallery

Sf 1.4.4 config view logs 17152.0 KB 851 ms 41

Alerta Tramitações Funções da Equipe Protocolo Equipe do Centro Remetentes e Destinatários Documentos Pendentes da Equipe Configuração de ▾

Filtros

Lista de Tramitações

Máx. por página: max ▾

Orgao	Orgao destino	Protocolo	Descrição	Status tramitação	Data Limite	Data Protocolo	Última mensagem	Ações
DAIDS	REGULATORIOS	A5274	exigencia 1	Aguardando		01/05/2013	De: DAIDS => Para: REGULATORIOS	Historico
CEP	CONEP	A0022	teste	Aguardando	31/05/2013	01/05/2013	De: CONEP => Para: CEP	Historico
PI	REGULATORIOS	A5240	relatorio	Aguardando	12/05/2013	01/05/2013	De: PI => Para: REGULATORIOS	Historico
ANVISA	REGULATORIOS	A0022	exigencia	Aguardando	03/05/2013	01/05/2013	De: ANVISA => Para: REGULATORIOS	Historico
REGULATORIOS	TRADUTOR	A5298	memorando de esclarecimento	Aguardando	03/05/2013	30/04/2013	De: TRADUTOR => Para: REGULATORIOS	Historico

5 resultados

Escolha uma ação ▾ if New

PT 23:36 23/07/2013

Figura 5. Tela da lista de tramitações dos documentos regulatórios

- c) Histórico de tramitação dos documentos regulatórios: todos os documentos tramitados pela equipe regulatória estarão registrados no sistema com as datas de envio e recebimento por cada ator envolvido no processo. Nesta página é possível postar os arquivos eletrônicos tramitados, conforme a Figura 6.

Histórico

[Voltar para lista](#)

Dados da Tramitação

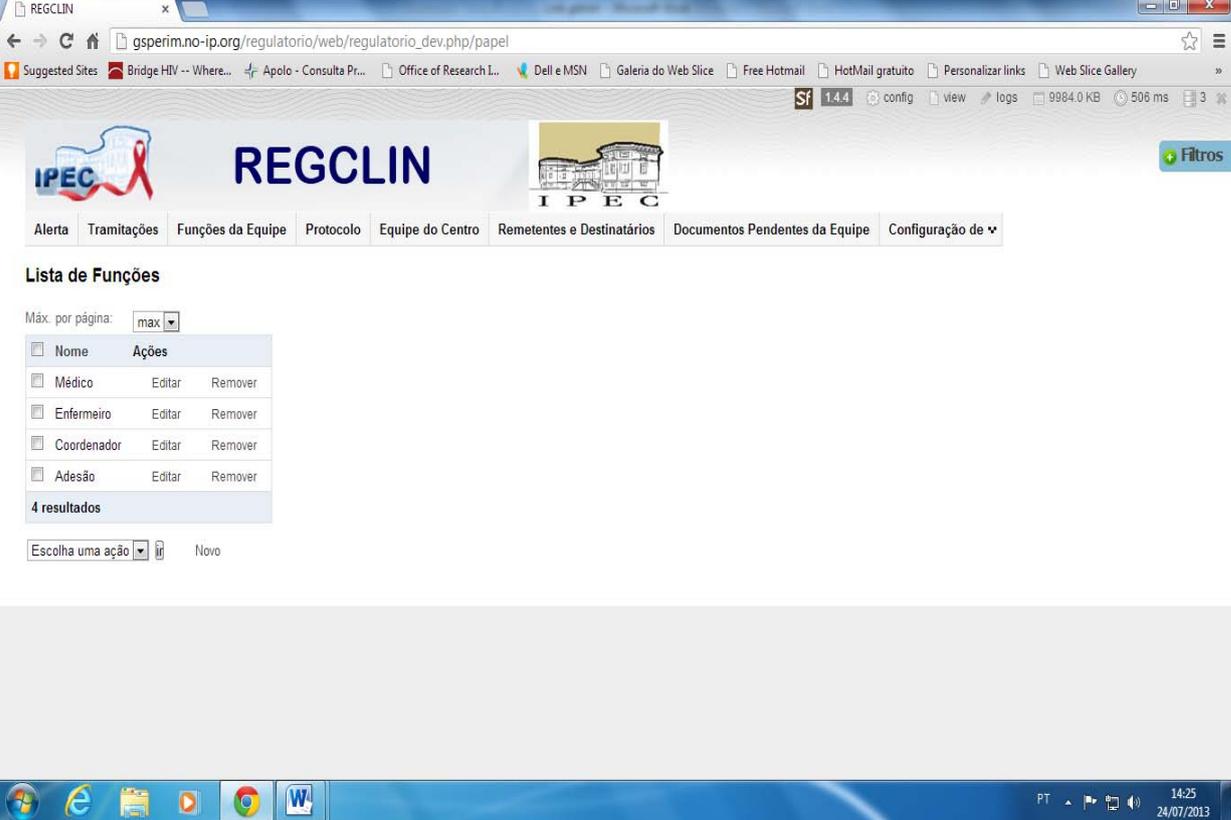
Órgão	CEP
Descrição	teste
Estudo	A0022
Data do documento	01/05/2013
Data de protocolo	01/05/2013
Data Limite	31/05/2013

Histórico de mensagens

Origem	Destino	Criada em	Vencimento	Ações
CEP	CONEP	01/05/2013	sem data	<input type="button" value="Responder"/>
Descrição				
Protocolo de Testes				
Motivo Atraso				
Respostas				
Origem: CONEP	Destino CEP	Criada em 02/06/2013	Limite em 10/06/2013	<input type="button" value="Responder"/>
Descrição				
Motivo Atraso				

Figura 6. Tela do histórico das tramitações de documentos.

d) Lista das funções da equipe de trabalho: nesta tela é possível incluir todas as funções delegadas pelo pesquisador responsável à equipe de cada protocolo conduzido no centro, conforme Figura 7.



The screenshot shows a web browser window displaying the REGCLIN application. The page title is "Lista de Funções". Below the title, there is a "Máx. por página:" dropdown menu set to "max". The main content is a table with the following data:

Nome	Ações
Médico	Editar Remover
Enfermeiro	Editar Remover
Coordenador	Editar Remover
Adesão	Editar Remover

Below the table, it indicates "4 resultados". At the bottom of the table area, there is a dropdown menu labeled "Escolha uma ação" and a "Novo" button. The browser's address bar shows the URL "gsperim.no-ip.org/regulatorio/web/regulatorio_dev.php/papel". The Windows taskbar at the bottom shows the date and time as "14:25 24/07/2013".

Figura 7: Tela da lista das funções da equipe de trabalho.

- e) Lista dos protocolos de pesquisa: todos os protocolos são cadastrados da seguinte forma: título, fase da pesquisa, duração do estudo, número de participantes, data de início e término do estudo, patrocinador, número identificador (ID) do protocolo junto a DAIDS e se o estudo é uma nova droga/produto em investigação (IND), de acordo com Figura 8.

Lista de Protocolos

Máx. por página:

<input type="checkbox"/>	Código	Título português	Título inglês	Fase	ID	IND	Duracao	Data Inicial	Data Final	Participantes	Patrocinador	Ações
<input type="checkbox"/>	A0022	Protocolo de Testes	Test Study	I	aa	aaa	12 meses	01/01/2012	01/01/2015	400	IPEC	Editar Remover
<input type="checkbox"/>	A100			II			72 semanas			10	IPEC	Editar Remover
<input type="checkbox"/>	A200	Avaliação Randomizada da Terapia Antirretroviral Isolada ou com Quimioterapia	A Randomized Evaluation of Antiretroviral Therapy Alone or with delayed Chemotherapy	III	19609	não	96 semanas	01/02/2012		10	IPEC	Editar Remover
<input type="checkbox"/>	A201			III		sim	156 semanas				IPEC	Editar Remover
<input type="checkbox"/>	A400	Estudo multicentrico	Multicenter Study	III	1000	não	96 semanas	15/04/2013			IPEC	Editar Remover
<input type="checkbox"/>	A501		A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled			sim		15/03/2011	17/06/2013	37	IPEC	Editar Remover
<input type="checkbox"/>	A500										IPEC	Editar Remover
<input type="checkbox"/>	A101			IV		não	96 semanas	01/10/2008			IPEC	Editar Remover

8 resultados

Escolha uma ação Novo

Figura 8. Tela da lista dos protocolos de pesquisa.

- f) Lista da equipe de trabalho: toda a equipe delegada pelo pesquisador responsável para participar dos protocolos é cadastrada no sistema com as seguintes informações: nome completo, registro de classe, quando for o caso, CPF, e-mail, telefone, data de nascimento, conforme Figura 9.

Control de Visitas x

gsperim.no-ip.org/regulatorio/web/regulatorio_dev.php/funcionario

Suggested Sites Bridge HIV -- Where... Apolo - Consulta Pr... Office of Research L... Dell e MSN Galeria do Web Slice Free Hotmail HotMail gratuito Personalizar links Web Slice Gallery

Sf 1.4.4 config view logs 12032.0 KB 135 ms 3

Alerta Tramitações Funções da Equipe Protocolo Equipe do Centro Remetentes e Destinatários Documentos Pendentes da Equipe Configuração de

Filtros

Lista de Colaboradores

Máx. por página: max

<input type="checkbox"/>	Nome	Registro de Classe	CPF	Email	Telefone	Nascimento	Ações	
<input type="checkbox"/>	Rose Alberta	CRF 2345	0135789091	rose.alberta@pec.fiocruz.br	21 97532123	6 de janeiro de 1977 00:00	Editar	Remover
<input type="checkbox"/>	Maria Clara	CRM 520000	123456789	maria@pec.fiocruz.br	21 75012340	9 de agosto de 1980 00:00	Editar	Remover

2 resultados

Escolha uma ação Novo

00:03 24/07/2013

Figura 9. Tela da lista da equipe de trabalho.

g) Lista dos atores envolvidos no processo regulatório: todos os atores que fazem parte do fluxo de tramitação dos documentos são cadastrados, de acordo com Figura 10.

The screenshot displays the REGCLIN web application interface. The browser address bar shows the URL `gsperim.no-ip.org/regulatorio/web/regulatorio_dev.php/orgao`. The page header includes the IPEC logo and the text "REGCLIN". A navigation menu contains the following items: "Alerta", "Tramitações", "Funções da Equipe", "Protocolo", "Equipe do Centro", "Remetentes e Destinatários", "Documentos Pendentes da Equipe", and "Configuração de".

The main content area is titled "Lista de remetentes/destinatários". It features a "Máx. por página:" dropdown menu set to "max". Below this is a table with the following structure:

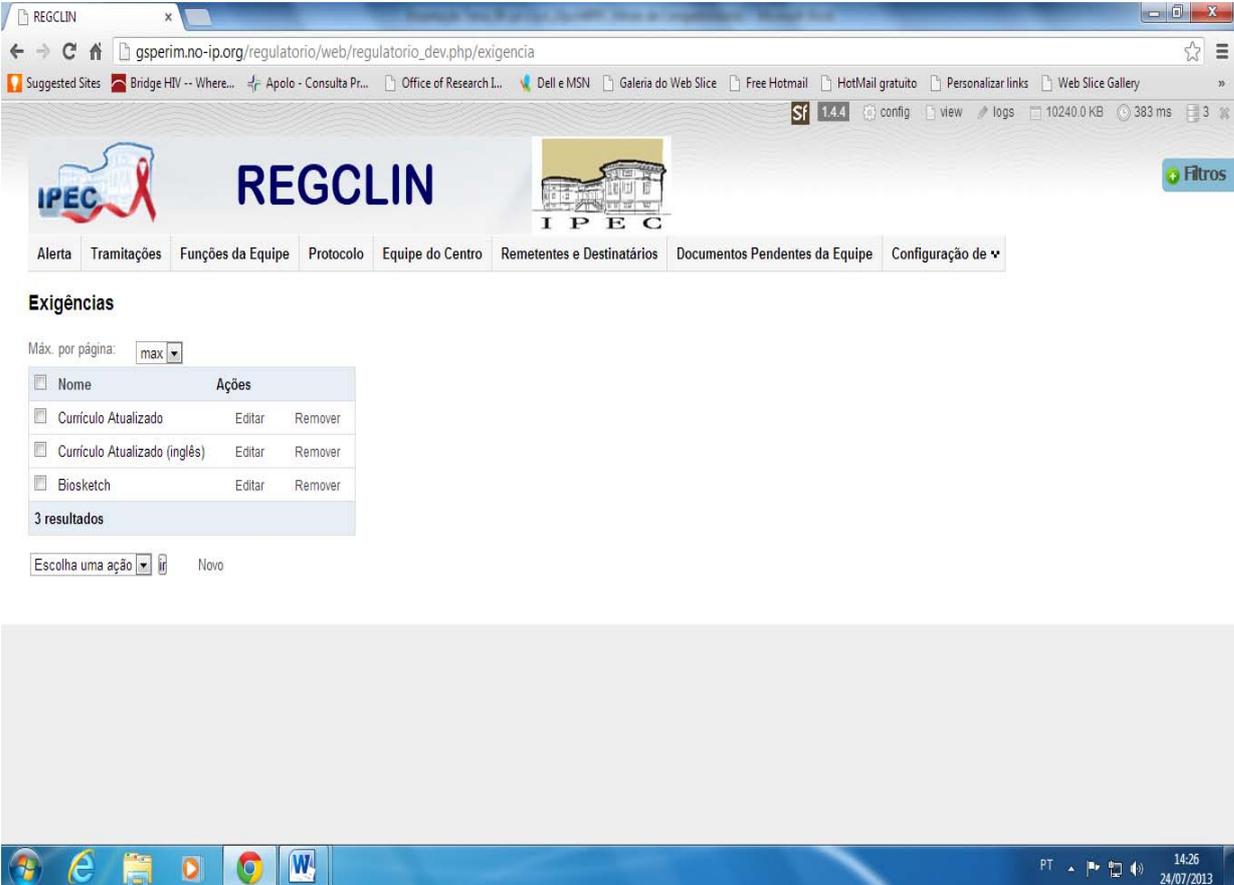
Descrição	Ações	
Regulatório	Editar	Remover
CEP	Editar	Remover
CONEP	Editar	Remover

Below the table, it indicates "3 resultados". At the bottom of the list area, there is a dropdown menu labeled "Escolha uma ação" and a "Novo" button.

The Windows taskbar at the bottom shows the system tray with the date "24/07/2013" and time "14:25".

Figura 10. Tela da lista dos atores envolvidos no processo regulatório.

h) Lista das exigências: todos os documentos da equipe, tais como certificações e currículos são cadastrados, de acordo com Figura 11.



The screenshot displays the REGCLIN web application interface. The browser address bar shows the URL `gsperim.no-ip.org/regulatorio/web/regulatorio_dev.php/exigencia`. The page header includes the IPEC logo and the text "REGCLIN". A navigation menu contains the following items: Alerta, Tramitações, Funções da Equipe, Protocolo, Equipe do Centro, Remetentes e Destinatários, Documentos Pendentes da Equipe, and Configuração de. Below the header, the section "Exigências" is visible, featuring a "Máx. por página:" dropdown set to "max". A table lists three requirements:

Nome	Ações	
<input type="checkbox"/> Currículo Atualizado	Editar	Remover
<input type="checkbox"/> Currículo Atualizado (inglês)	Editar	Remover
<input type="checkbox"/> Biosketch	Editar	Remover

Below the table, it indicates "3 resultados" and provides a "Escolha uma ação" dropdown menu with an "ir" button and a "Novo" link. The Windows taskbar at the bottom shows the system tray with the date "24/07/2013" and time "14:26".

Figura 11. Tela da lista dos documentos necessários da equipe de trabalho para condução do estudo.

i) Seleção dos documentos necessários da equipe por protocolo: é necessário marcar o documento exigido por protocolo para cada profissional, conforme Figura 12.

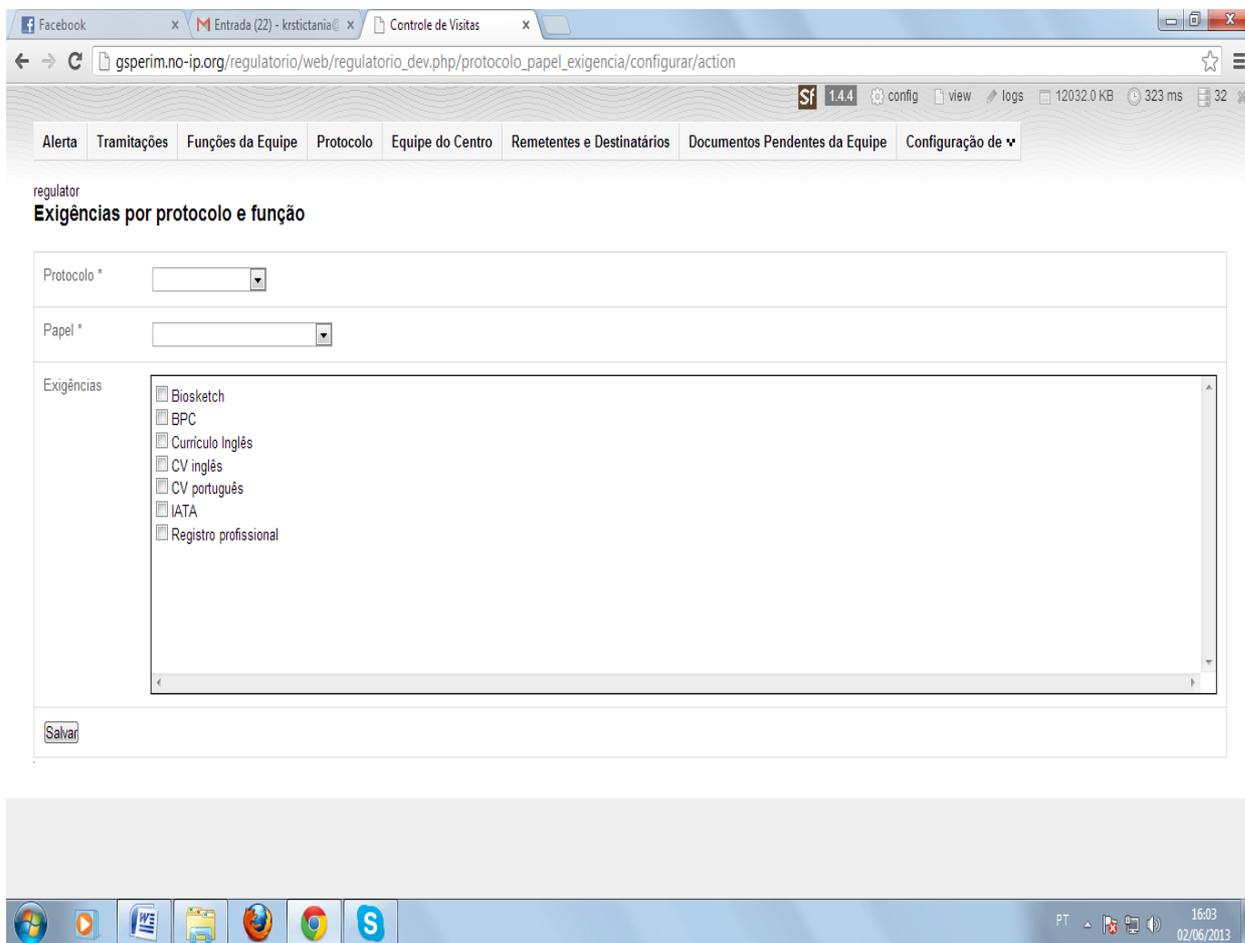


Figura 12. Tela da seleção de documentos exigidos por protocolo a equipe

j) Lista das funções de cada profissional por protocolo: todas as funções do profissional e período de atuação no protocolo são cadastrados, de acordo com Figura 13.

Funcionario *

Protocolo * A5274

Lista de Protocolo/função

Protocolo/Papel salvo com sucesso.

Protocolo	Papel	Início	Fim	Ação
A5274	Pharmacist	21/05/2013	Alterar	Excluir
A5274	Regulatory Affairs assistant	02/05/2013	Alterar	Excluir

Figura 13. Tela da lista das funções da equipe por protocolo

k) Lista das exigências atribuídas a cada membro da equipe participante do protocolo: é atribuída a cada profissional a documentação necessária para atuar nos protocolos e os prazos de validade de cada documento, conforme Figura 14.

The screenshot shows a web browser window with the URL `gsperim.no-ip.org/regulatorio/web/regulatorio_dev.php/funcionario_exigencia/configurar/action#`. The page title is "Atribuição de exigência ao funcionário". A dropdown menu for "Funcionário *" is visible. Below it, a yellow message states "Exigência incluída com sucesso.".

There are two tables:

Exigências Pendentes		Ação	
Biosketch		Incluir	
BPC		Incluir	

Exigências concluídas		Início	Validade	Ação	
CV português		13/05/2013	13/05/2014	Alterar	Excluir
CV inglês		02/05/2013	02/05/2014	Alterar	Excluir
Biosketch		01/04/2011	01/04/2013	Alterar	Excluir
BPC		01/02/2011	01/02/2013	Alterar	Excluir

Figura 14. Tela da lista das exigências atribuídas a cada membro da equipe e data de validade.

Esse sistema armazena todo o trâmite regulatório de cada projeto conduzido no LapClin-Aids, bem como a documentação da equipe envolvida na condução dos estudos.

Proporciona melhoria no acesso às informações pela equipe regulatória, uma vez que as informações estão armazenadas em um único local e possibilita a emissão de relatórios sobre o andamento da pesquisa e documentos da equipe de trabalho.

O sistema ainda contribui na redução de custos com cópias, uma vez que a equipe pode consultar os arquivos anexados no sistema.

Entretanto será necessário avaliar a necessidade em adequar o sistema frente à nova resolução do CNS n° 466/12 publicada recentemente no que se refere aos prazos regulatórios.

6. CONCLUSÃO

O sistema REGCLIN baseado na web automatiza o trabalho regulatório do LapClin-Aids permitindo maior agilidade na tomada de decisões, diminuição de custos e conformidade com as regulamentações em pesquisa clínica, contribuindo para garantir a proteção ao sujeito de pesquisa e fidedignidade dos dados obtidos em cumprimento às boas práticas clínicas.

Espera-se que as referências sobre a legislação em pesquisa clínica e modelagem de processos de negócio descritas nesse trabalho, assim como o sistema REGCLIN, possam ser utilizados também por outros centros de pesquisa da Fiocruz para melhoria dos processos regulatórios de cada um.

Após a implementação do sistema é esperado que a equipe regulatória otimize seus processos de trabalho atendendo com presteza as demandas do setor.

Em resumo, esse sistema vem facilitar o gerenciamento dos processos regulatórios no LapClin-Aids.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Pesquisa clínica [homepage na Internet]; 2005-2009. [acesso em 10 mar 2013]. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Risco sanitário [homepage na Internet]; 2005-2009. [acesso em 29 abr 2013]. <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Ouvidoria/Assunto+de+Interesse/Fique+de+Olho/Risco+Sanitario>

Araújo MAD. Responsabilização pelo controle de resultados no Sistema Único de Saúde no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2010; 27(3): 230-236.

Barroso J. O estado, a educação e a regulação das políticas públicas. *Educ. Soc.* 2005; 26(92):725-751.

Carvalho BV, Mello CHP. Aplicação do método ágil *scrum* no desenvolvimento de produtos de *software* em uma pequena empresa de base tecnológica. *Gest. Prod.* 2012; 19(3):557-573.

CIOMS - Council for International Organizations of Medical Sciences [homepage na Internet]; 2013. [acesso em 10 mar 2013]. Disponível em <http://www.cioms.ch/>

Costa EA. Vigilância Sanitária Proteção e Defesa da Saúde. 1. ed. São Paulo: Hucitec/Sobravime; 1999.

Costa EA, Rozenfeld S. Constituição da Vigilância Sanitária no Brasil. In: Rozenfeld S, editor. *Fundamentos da Vigilância Sanitária*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2000. p.15-40.

Costa L. Formulação de uma Metodologia de Modelagem de Processos de Negócio para Implementação de *Workflow*. Paraná. Dissertação [Mestrado] - Universidade Tecnológica Federal do Paraná; 2009.

Dainesi SM, Goldbaum M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2012; 58(1):2-6.

Davenport TH. *Reengenharia de processos: como inovar na empresa através da tecnologia da informação*. Rio de Janeiro: Campus; 1994.

Deus FJT de, Sá PFG. Evolução da normatização de boas práticas de fabricação (BPF) e o seu impacto na qualidade de medicamentos comercializados no Brasil. 2011. [acesso em 17 mar 2013]. Disponível em <http://www.cpgls.ucg.br/6mostra/artigos/SAUDE/FERNANDO%20JUSTINO%20TORRES%20DE%20DEUS.pdf>

EMA - European Medicine Agency [homepage na Internet]. ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice; 2006. [acesso em 10 mar 2013]. Disponível em

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf

EMA - European Medicine Agency [homepage na Internet]. European Medicines Agency publishes report on patient recruitment and geographical location of clinical trials; 1995-2013. [acesso em 17 abr 2013]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001758.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

FDA - Food and Drug Administration [homepage na Internet]. Protection of Human Subjects - 21CFR50; 2013. [acesso em 17 abr 2013]. Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=50&showFR=1>

FDA - Food and Drug Administration [homepage na Internet]. Institutional Review Boards - 21CFR56; 2013. [acesso em 17 abr 2013]. Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=56>

Ferreira AS. Do que falamos quando falamos de regulação em saúde? *Análise Social*. 2004; 39(171):313-337.

FIOCRUZ. Vice Presidência de Gestão e Desenvolvimento Institucional. Manual de Gestão de Processos da Fiocruz, 2012.

Fischer, BA. A Summary of Important Documents in the Field of Research Ethics - *Schizophrenia Bulletin*. 2006; 32(1)69.

Freitas CBD, Hossne WS. Pesquisa com Seres Humanos. In: Costa SIF, Garrafa V, Oselka G, editores. *Iniciação à Bioética*. Brasília: Conselho Federal de Medicina; 1998. p.193-204)

FUNASA – Fundação Nacional de Saúde [homepage na Internet]. Cronologia Histórica da Saúde Pública; 2011. [acesso em 12 fev 2013]. <http://www.funasa.gov.br/site/museu-da-funasa/cronologia-historica-da-saude-publica>

GESPUBLICA - Programa Nacional de Gestão Pública e Desburocratização [homepage na Internet]. Gestão de Processos; 2010. [acesso em 12 set 2012]. Disponível em <http://gespublica.gov.br/Tecnologias/pasta.2010-04-26.0851676103>

Gonçalves, JEL. Processo, que Processo? *Revista de Administração de Empresas*. 2000; 40(4):8-19.

Guimarães R, Serruya SJ, Diaféria A. O Ministério da Saúde e a Pesquisa em Saúde no Brasil. *Gazeta Médica da Bahia*. 2008; 78(supl.1):12-21.

Hammer M, Champy J. *Reengenharia: revolucionando a empresa em função dos clientes, da concorrência e das grandes mudanças da gerência*. Rio de Janeiro: Campus; 1994.

HHS - Department of Health and Human Services [homepage na Internet]. Protection of Human Subjects - 45CFR46; 2010. [acesso em 17 abr 2013]. Disponível em <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/ohrpreulations.pdf>

Kipper DJ. Breve História da Ética em Pesquisa. *Revista da AMRIGS*. 2010; 54(2):224-228.

Kornis GEM, Braga MH, Zaire CEF. Os marcos legais das políticas de medicamentos no Brasil contemporâneo (1990-2006). *Rev. APS*. 2008; 11(1):85-99.

Kottow M. História da Ética em Pesquisa com Seres Humanos. *RECIIS*. 2008; 2(Supl.1):7-18

Léger D. Scurvy - Reemergence of nutritional deficiencies. *Can Fam Physician*. 2008; 54(10):1403-1406

Lima ALGS de, Pinto MMS. Fontes para a história dos 50 anos do Ministério da Saúde. *História, Ciências e Saúde Manguinhos*. 2003; 10(3):1037-51

Maranhão M, Macieira MEB. O processo nosso de cada dia: modelagem de processos de trabalho. 2. ed. Rio de Janeiro: Qualitymark; 2010.

Mendes OF. Sistema de Gestão da Qualidade: Foco nos requisitos da ISO 9000:2008. In Oliveira SB, editor. *Gestão por processos: fundamentos, técnicas e modelos de implementação: foco no sistema de gestão de qualidade com base na ISO 9000:2000*. 2. ed. Rio de Janeiro: Qualitymark; 2006. p.89-140

NIAID - National Institute of Allergy and Infectious Diseases [homepage na Internet]. Protocol Registration Manual; 2013. [acesso em 17 abr 13]. Disponível em <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DAIDSClinRsrch/Documents/prmanual.pdf>

Oliveira RR de, Elias PEM. Conceitos de regulação em saúde no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2012; 46(3): 571-576.

Oliveira SB. Análise, Modelagem e documentação de processos. In: Oliveira SB, editor. *Gestão por processos: fundamentos, técnicas e modelos de implementação: foco no sistema de gestão de qualidade com base na ISO 9000:2000*. 2. ed. Rio de Janeiro: Qualitymark; 2006. p.141-216

Portela AS, Leal AAF, Werner RPB, Simões MOS, Medeiros ACD. Políticas Públicas de Medicamentos: trajetórias e desafios. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2010; 31(1):09-14.

Santos CACM dos. Convergência temática entre produção científica e política nacional de pesquisa em saúde pública: estudo com base em análise de artigos de periódicos indexados. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2010

Santos FP dos. A regulação pública da saúde no Estado brasileiro. *Interface - Comunic, Saúde, Educ*. 2006; 9(18): 25-41.

Saúde Legis – Sistema de Legislação da Saúde [homepage na Internet]; 2005. [acesso em 17 abr 2013]. Disponível em http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/leg_norma_pesq_consulta.cfm

WHO - World Health Organization [homepage na Internet]. Constitution of World Health Organization. Basic documents, Forty-fifth edition, Supplement, October 2006. [acesso em 22 abr 2012]. Disponível em http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf