

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
SERGIO AROUCA  
ENSP

***“Desenvolvimento de um programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer: estratégia inovadora para fortalecer a condução dos estudos clínicos”***

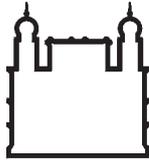
*por*

***Debora Cristina Victorino de Azevedo***

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre  
Modalidade Profissional em Saúde Pública.*

*Orientador: Prof. Dr. Walter Vieira Mendes Júnior*

*Rio de Janeiro, janeiro de 2013.*



Ministério da Saúde

FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz



*Esta dissertação, intitulada*

***“Desenvolvimento de um programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer: estratégia inovadora para fortalecer a condução dos estudos clínicos”***

*apresentada por*

***Debora Cristina Victorino de Azevedo***

*foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:*

Prof. Dr. Carlos Gil Moreira Ferreira

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marília Santini de Oliveira

Prof. Dr. Walter Vieira Mendes Júnior – Orientador

Catálogo na fonte  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica  
Biblioteca de Saúde Pública

A994d Azevedo, Debora Cristina Victorino de  
Desenvolvimento de um programa de qualidade nos centros de  
pesquisa clínica da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer:  
estratégia inovadora para fortalecer a condução dos estudos clínicos /  
Debora Cristina Victorino de Azevedo, 2012.

113 f. il., tab.

Orientador: Dr. Walter Vieira Mendes Júnior

Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Pública) – Escola  
Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2012.

1. Programa de Qualidade Total. 2. Garantia da Qualidade dos  
Cuidados de Saúde. 3. Pesquisa Clínica. 4. Avaliação da Pesquisa em  
Saúde. I. Título. II. Série.

CDD - 21. ed. – 362.1

## DEDICATÓRIA

Dedico aos meus pais por tudo que me ensinaram na vida como ser humano, cada um do seu jeito, mas sempre com muito amor e carinho. A eles dedico toda a minha admiração e amor.

A minha querida irmã por sempre me dar força e torcer pela minha felicidade.

As minhas amadas avós, sempre eternas na minha vida. Mulheres de fibra, corajosas, amor eterno.

A minha querida amiga Ângela pelo exemplo de ser humano, minha fonte de inspiração

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, **Dr. Walter Mendes**, por ter me aceitado e recomendado o mestrado profissional. Obrigado pela sua disponibilidade e abertura para trocar experiências e ideias. Sua tranquilidade e confiança em todas as etapas da construção dessa dissertação fizeram o processo ser mais leve.

Ao **Dr. Carlos Gil**, pela oportunidade de me fazer regressar a pesquisa clínica do INCA e concretizar o mestrado.

Ao **Dr. Fernando Meton**, meu amigo e companheiro de trabalho pelas suas dicas, ideias, contribuições. Sua ajuda foi fundamental para a construção desse trabalho.

Ao **Leandro Camara**, meu amigo de uma longa jornada de trabalho no INCA. Obrigado pelo companheirismo e ajuda na realização desse trabalho.

Aos **meus pais e irmã** por sempre terem acreditado que era possível a concretização deste ideal e pelo incentivo, amor e compreensão nos momentos mais difíceis.

À minha avó **Elvira Rosa Azevedo**, *in memoriam*, que ficará para sempre na minha lembrança como uma pessoa valente e forte.

À minha amada avó **Nilda Marinho Victorino**, umas das pessoas mais especiais da minha vida, agradeço pela oportunidade de ter sido sua neta e ter desfrutado momentos inesquecíveis ao seu lado.

Ao meu tio, amigo, afilhado e padrinho **Tio Osmar**, pela sua amizade, alegria e parceria em todos os momentos.

Aos meus amigos e amigas **IEVIANOS**, por todo apoio, sempre me fazendo levantar nos momentos mais difíceis da vida e, sobretudo me fazendo acreditar, ter fé. Muito obrigado pela preocupação e carinho.

Às minhas queridas amigas, **Vivian de Sá e Flávia Cunha**, pelos anos de amizade, por serem meu porto seguro.

A **Angela Ferreira Leite**, pela sua amizade, compreensão e força. Sem sua ajuda e dedicação eu não conseguiria. Obrigada por me ajudar em todos os momentos.

Lute com DETERMINAÇÃO, abrace a vida com paixão, perca com classe e VENÇA com ousadia, porque o mundo pertence a quem se atreve e a vida é muito pra ser insignificante

*Charles Chaplin*

## RESUMO

A inclusão do Brasil nas pesquisas clínicas multicêntricas internacionais permitiu acesso às novas tecnologias e tratamentos inovadores. Estima-se que, nos últimos 10 anos, mais de 100 mil brasileiros participaram de estudos clínicos. Cerca de 550 instituições e centros de pesquisa no Brasil estão qualificados para fazer estudos clínicos com novos medicamentos. Assim como a inovação é essencial para muitos setores da economia, a área de pesquisa clínica é uma das portas de entrada para novas tecnologias no setor de saúde. Sob a perspectiva da baixa eficácia do tratamento de algumas doenças, a competência técnico-científica e a capacidade para inovar e desenvolver novas tecnologias serão alguns fatores críticos para o crescimento dos centros de pesquisas, desde que acompanhados da implementação de padrões de qualidade. Em âmbito internacional, os programas de qualidade nos centros de pesquisa clínica estão sendo cada vez mais recomendados. Estes programas de qualidade foram objeto central deste estudo, que teve como objetivo propor um programa de qualidade para os centros de pesquisa clínica da RNPCC, tendo o INCA como centro coordenador. Foram realizadas análise documental e revisão sistemática. A análise documental baseou-se na identificação e localização das principais diretrizes internacionais e nacionais que norteiam a pesquisa clínica. Na revisão sistemática foi realizada uma busca nas bases de dados do Medline, Lilacs, Scopus, Web of Science, CINAHL e Science Direct até junho de 2012. Além disso, foram recuperados materiais adicionais por meio da busca manual em revistas científicas e das listas de referências dos artigos relevantes para a revisão. Após a busca, 769 estudos foram identificados. Destes, nove preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão. Considerando a perspectiva da implementação de programas de qualidade em áreas terapêuticas específicas, observou-se que dos nove estudos incluídos, 67% não estavam relacionados a nenhuma área terapêutica e 33% estavam relacionados às áreas de oncologia e infectologia. Os elementos que predominaram para o desenvolvimento do programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica da RNPCC foram: revisão dos dados do prontuário (56%); política para violação de protocolo (56%); implementação e revisão dos Procedimentos Operacionais Padrão (44%); revisão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (44%); procedimentos para corrigir as deficiências e prevenir a sua recorrência (44%); treinamento da equipe (44%); avaliação da aderência ao protocolo (33%); auditoria externa (33%) e supervisão das submissões/aprovações regulatórias (22%). Considerando esses elementos foi elaborado um programa de qualidade sistêmico, num contexto que prevê retroalimentação das informações e integração entre os níveis de atuação do programa. A criação de programas de qualidade nos centros de pesquisa clínica vem sendo uma perspectiva cada vez mais considerada para o sucesso dos estudos clínicos. Os resultados encontrados neste estudo sugerem a necessidade de uma mudança no papel dos centros de pesquisa na promoção da qualidade dos estudos clínicos, que deverá ser amplamente discutida entre os atores da pesquisa clínica.

**Palavras-chave:** centros de pesquisa clínica, qualidade, garantia da qualidade.

## ABSTRACT

The inclusion of Brazil in international multicenter clinical trials allowed access to new technologies and innovative treatments. It is estimated that over the past ten years, more than one thousand of Brazilians have participated in clinical trials. Around 550 institutions and clinical research sites are qualified to perform clinical trials with new drugs. As innovation is essential for many areas of the economy, clinical research is one of the gateways to new technologies in the health sector. From the perspective of the low efficacy of the treatment of some diseases, technical and scientific competence and ability to innovate and develop new technologies will be critical factors for the growth of clinical research sites, provided that they are accompanied by the implementation of quality standards. Internationally, quality programs in clinical research are being increasingly recommended. These quality programs were the subject of this study, which aimed to propose a quality program for clinical research sites of National Cancer Clinical Research Network, with INCA as coordinator. To that end, a systematic review and a documental analysis were performed. The documental analysis was based on the identification and location of the main national and international guidelines regarding clinical research. In the systematic review a search was carried out in the databases: Medline, Lilacs, Scopus, Web of Science, CINAHL and Science Direct through June 2012. Furthermore, additional materials were recovered by manual search in specific journals and reference lists of relevant articles for the review. After the search, 769 studies were identified. Of these, nine met the eligibility criteria and were included in the review. Considering the perspective of implementing quality programs in specific therapeutic areas, it was observed that of the nine studies included, 67% were unrelated to any therapeutic area and 33% were related to oncology and infectious diseases. The elements that predominated for the development of a quality program in clinical research sites were: (1) review of medical records (56%); (2) policy for protocol violation (56%); (3) implementation and review of Standard Operating Procedures (44%); (4) review of the informed consent form (44%); (5) procedures to correct deficiencies and prevent their recurrence (44%); (6) staff training (44%); assessment of protocol compliance (33%); (7) external audit (33%); (8) oversight of regulatory submission and approval (22%). Considering these elements, a systemic quality program were elaborated in a context that provides feedback and integration between levels of the program. The implementation of quality programs in clinical research sites has become a perspective increasingly considered for the success of clinical trials. The results of this study suggest the need of change in the role of clinical research sites in promoting the quality of clinical trials, which should be widely discussed among clinical research players.

**Keywords:** clinical research sites; quality; quality assurance

**LISTA DE FIGURAS**

	Pág.
Figura 1 - Etapas da evolução do conhecimento: da pesquisa básica a prática clínica	01
Figura 2 - Descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos	04
Figura 3 - Percentual de crescimento dos estudos clínicos por ano e por região no período de 1995 a 2000 (Excluído EUA, Europa Ocidental e Canadá)	05
Figura 4 - Sistema Nacional de Inovação em Saúde	17
Figura 5 - Complexo Econômico-Industrial da Saúde – Morfologia	20
Figura 6 - Evolução do comércio exterior de medicamentos	22
Figura 7 - Evolução do comércio exterior de fármacos	22
Figura 8 - Evolução da balança comercial da saúde: panorama geral	23
Figura 9 - Centros de pesquisa integrantes da RNPC em hospitais de ensino por região	30
Figura 10 - Modelo de um sistema de gestão da qualidade baseado em processos	48
Figura 11 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos	76
Figura 12 - Convergência dos padrões da ISO 9001:2008 e do GCP	92

**LISTA DE TABELAS**

	Pág.
Tabela 1 - Evolução dos movimentos da qualidade: da inspeção a garantia da qualidade	37
Tabela 2 - Informações gerais dos estudos incluídos na revisão	77
Tabela 3 - Características gerais dos estudos incluídos na revisão	79
Tabela 4 – Principais elementos dos programas de qualidade	83
Tabela 5 - Comparação entre os padrões da ISO 9001:2008 e do GCP	90

**LISTA DE QUADROS**

	Pág.
Quadro 1 - Eficácia dos tratamentos atuais com medicamentos	07
Quadro 2 - Principais diferenças entre os enfoques da garantia da qualidade e da gestão da qualidade total	44
Quadro 3 - Estratégias de busca nas bases de dados eletrônicas	53
Quadro 4 - Critérios de inclusão e exclusão	55
Quadro 5 - Principais diretrizes brasileiras pertinentes à pesquisa clínica em vigor	70
Quadro 6 - Sistema de Garantia da Qualidade	73
Quadro 7 - Estudos excluídos e as respectivas razões para sua exclusão	75

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos y Tecnologia Medica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARO	<i>Academic Research Organization</i>
ARPC	Área Representativa para Pesquisa Clínica
ASCO	Sociedade Americana de Oncologia Clínica
CCQ	Círculos de Controle de Qualidade
CE	Comunidade Européia
CEIS	Complexo Econômico Industrial da Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CEP	Controle Estatístico de Processo
CFM	Conselho Federal de Medicina
CIOMS	Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas envolvendo seres humanos
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CRF	<i>Case Report Form</i>
C&T	Ciência e Tecnologia
CWQC	<i>Company Wide Quality Control</i>
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
EMEA	Agência Europeia para Avaliação Produtos Medicinais
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GCP	Boas Práticas Clínicas
ICH	Conferência Internacional de Harmonização
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
ISO	Organização Internacional de Padronização
JUSE	União Japonesa de Cientistas e Engenheiros
MCT	Ministério da Ciência e Tecnologia

MS	Ministério da Saúde
OCDE	Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
ORPC	Organização Representativa para Pesquisa Clínica
PDCA	Planejar, executar, checar e avaliar
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PINTEC	Pesquisa Industrial de Inovação Tecnológica
POP	Procedimentos Operacionais Padrão
QRM	<i>Quality Risk Management</i>
RNPC	Rede Nacional de Pesquisa Clínica
RNPCC	Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SGQ	Sistema Gestão Qualidade
SNI	Sistema Nacional de Inovação
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TIC	Tecnologia da Informação e Comunicação
TQC	Controle de Qualidade Total
TQM	<i>Total Quality Management</i>

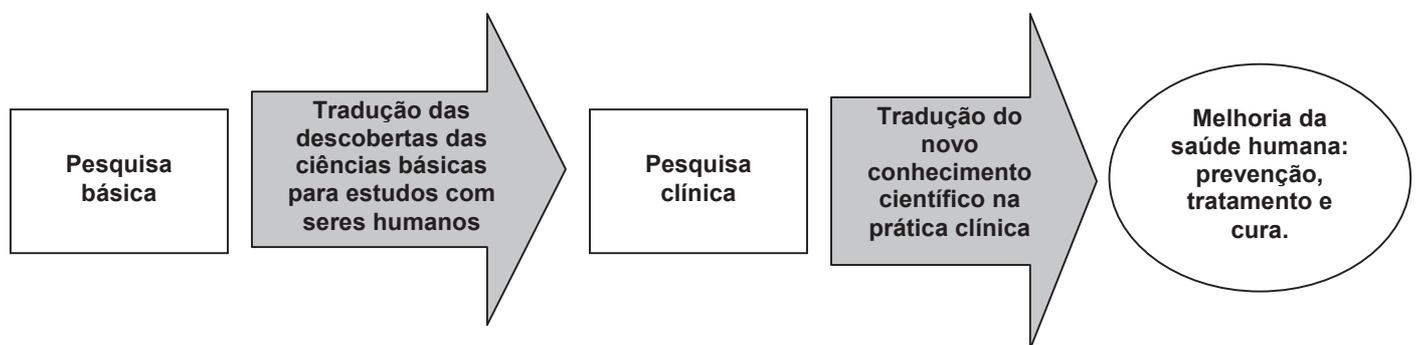
## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b>	01
1.1 Justificativa	10
1.2 Objetivos	12
1.2.1 Objetivo Geral	12
1.2.2 Objetivos Específicos	12
<b>2. Referencial Teórico</b>	13
2.1 Inovação e o processo de desenvolvimento econômico e social	13
2.1.1 Sistema Nacional de Inovação em Saúde	16
2.1.2 Formação de redes e o processo inovativo	23
2.2 Rede Nacional de Pesquisa Clínica	27
2.2.1 Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer	31
2.3 Qualidade	34
2.3.1 O movimento da qualidade ao longo da história	34
2.3.2 Gestão da Qualidade Total	39
2.3.3 Gestão da Qualidade – ISO 9001:2008	46
<b>3. Metodologia</b>	49
3.1 Análise Documental	49
3.2 Revisão Sistemática	50
3.2.1 Questão norteadora	51
3.2.2 Identificação dos estudos	51
3.2.3 Seleção dos estudos	54
3.2.4 Extração dos dados	56
3.2.5 Avaliação da qualidade	56
3.2.6 Síntese das evidências	56
<b>4. Resultados e Discussão</b>	57
4.1 Papel dos centros de pesquisa na promoção da qualidade dos estudos clínicos à luz das diretrizes internacionais e nacionais	57
4.1.2 Manual de Boas Práticas Clínicas	57
4.1.3 Diretiva Européia para condução de pesquisas clínicas	61
4.1.4 Documento das Américas	61
4.1.5 Resolução nº 196 de 10 de Outubro de 1996, Resolução nº 251 de 07 de Agosto de 1997 e Resolução nº 292 de 08 de Julho de 1999	68
4.1.6 Instrução Normativa número 04, de 11 de maio de 2009	71

4.2 Elementos para um programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer	74
4.2.1 Características gerais dos estudos	77
4.3 Comparação dos padrões das Boas Práticas Clínicas e da ISO 9001:2008	89
<b>5. Conclusão</b>	95
<b>6. Referências Bibliográficas</b>	97
<b>7. Anexos</b>	105
Anexo 1 - Formulário de extração dos dados	105
Anexo 2 - Estudos incluídos na revisão	106
Anexo 3 - Estudos excluídos na revisão	107
Anexo 4 - Programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica da RNPCC	109

## 1. Introdução

Nas últimas cinco décadas, o avanço científico e tecnológico em ciências biomédicas, incluindo genômica humana, biologia de células-tronco, engenharia biomédica, biologia molecular e imunologia possibilitaram novos conhecimentos para melhorar a saúde humana. A tradução das descobertas científicas feitas em laboratórios de pesquisa básica em conhecimento que será aplicado na prática clínica, exige estudos clínicos com seres humanos. Para que, de fato, tais descobertas científicas tenham um impacto positivo na saúde humana, é necessária a interação entre pesquisadores básicos e pesquisadores clínicos, para que o avanço do conhecimento seja transformado em aplicações práticas.<sup>1</sup> (Figura 1)



**Figura 1.** Etapas da evolução do conhecimento: da pesquisa básica a prática clínica. Fonte Adaptada: JAMA. 2003; 289 (10).

Existem diversas definições disponíveis na literatura para o termo pesquisa clínica. Muitas vezes, é utilizado como sinônimo de ensaio clínico e estudo clínico. Neste estudo consideraremos esses termos como sinônimo.

O manual publicado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde (MS), resultante da II Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia e Inovação em Saúde, define a pesquisa clínica como: “tipo de pesquisa que segue métodos científicos aplicáveis aos seres humanos – denominados voluntários ou “sujeitos da pesquisa” – sadios ou enfermos, de acordo com o objetivo da pesquisa”. Segundo a Resolução 196/1996, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), pesquisa clínica é definida como pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações

ou materiais. A realização de pesquisa com seres humanos é uma fase avançada da investigação científica, fundamental para a geração de conhecimento e para a proposição de novas abordagens terapêuticas. Essas pesquisas são responsáveis pela avaliação e definição de tratamentos inovadores.<sup>2</sup> Quando são realizadas com o objetivo de descobrir novas opções terapêuticas para o tratamento e/ou prevenção de doenças, são definidas pela Agência Europeia para Avaliação de Produtos Medicinais (EMA) como:

Qualquer investigação conduzida com seres humanos destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva segurança e/ou eficácia.<sup>3</sup>

Uma molécula candidata a um novo medicamento deve ser segura e eficaz antes de ser comercializada. Para obter tal comprovação, o processo de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos envolve etapas como: **(a)** identificação do alvo terapêutico; **(b)** síntese/*screening in vitro* de moléculas sintéticas ou naturais; **(c)** avaliação farmacológica pré-clínica em modelos de animais e **(d)** etapa clínica.

A etapa pré-clínica caracteriza-se por estudos "*in vitro*" e em modelos de animais. Engloba a identificação do alvo terapêutico; a síntese/*screening in vitro* de moléculas sintéticas ou naturais e a avaliação farmacológica pré-clínica em modelos de animais. Cientistas, nessa fase, tentam compreender o mecanismo de ação da molécula e traçar o seu perfil de segurança. As agências reguladoras *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos da América (EUA), e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil, exigem testes minuciosos antes desses estudos avançarem para a fase clínica.<sup>4</sup>

A etapa clínica envolve os estudos em seres humanos e é dividida em 4 fases – Fase I a IV. A fase I é o primeiro estudo em seres humanos, no geral, voluntários saudáveis. São realizados com cerca de 20-100 pessoas e propõe-se a estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético, e, quando possível, do perfil farmacodinâmico.

A fase II visa avaliar a eficácia e estabelecer a segurança em curto prazo do princípio ativo, em cerca de 100-500 pacientes acometidos por uma determinada patologia. Deve ser possível estabelecer as relações dose-resposta, com o objetivo de obter sólidos antecedentes antes de passar para a fase III.

Na fase III, pesquisadores estudam a molécula candidata a medicamento num grande número de pacientes, cerca de 1.000-5.000 voluntários, a fim de gerar dados estatisticamente significantes sobre eficácia, bem como melhor avaliação de segurança e análise de risco-benefício. Exploram-se nessa fase o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como as características especiais do medicamento, as interações medicamentosas e possíveis fatores modificadores dos efeitos esperados. Participam desses estudos diversos centros de pesquisa ao redor do mundo, constituindo a fase mais longa e com maior custo.<sup>4</sup>

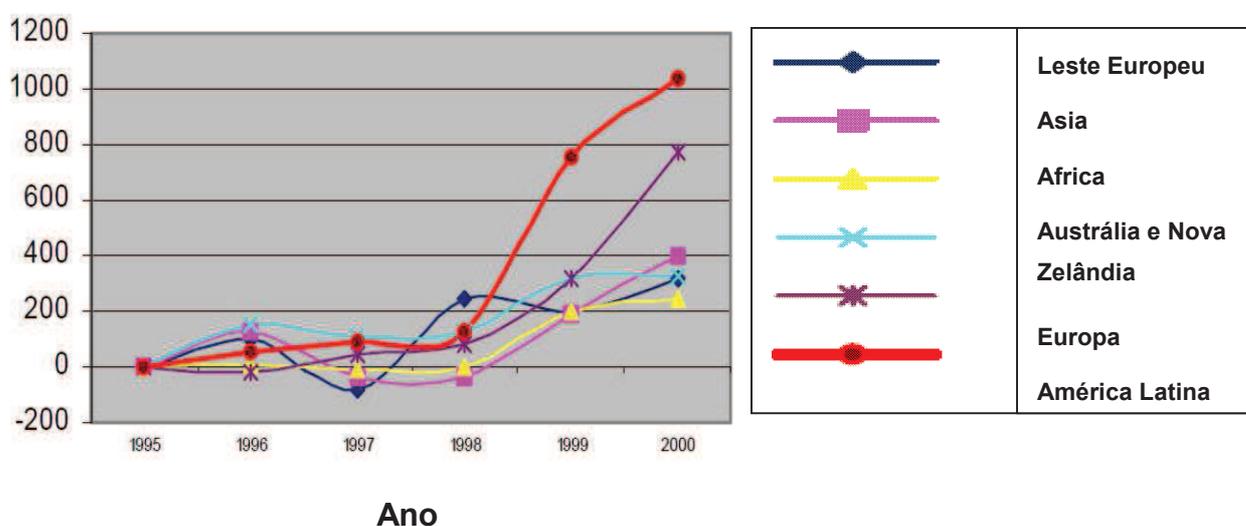
A fase IV caracteriza-se por estudos de vigilância pós-comercialização para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das reações adversas já conhecidas e as estratégias de tratamento. Nas pesquisas de fase IV devem-se seguir as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às fases anteriores.<sup>5</sup>

A cadeia de valor da inovação em saúde reúne múltiplos atores. Estima-se que seja necessário investir entre US\$ 800 milhões a US\$ 1 bilhão para que uma molécula se transforme em um medicamento aprovado para consumo. Para cada 10.000 moléculas testadas apenas uma atinge com sucesso todas as etapas de seu desenvolvimento e torna-se um novo produto.<sup>4</sup> Estima-se que o tempo despendido desde a descoberta da molécula até a sua comercialização seja em torno de 10 a 15 anos.<sup>5</sup> Universidades e centros de pesquisa têm um papel fundamental, investindo em pesquisa básica, formando profissionais qualificados e participando de estudos clínicos.<sup>6</sup> **(Figura 2)**



De acordo com uma análise feita por pesquisadores da DataEdge, o número de formulário 1572<sup>1</sup> submetidos ao FDA para ensaios dos EUA realizados na América Latina aumentou mais de dez vezes entre os anos de 1995 e 2000. Além disso a DataEdge fez uma análise do crescimento anual de formulário 1572 por região geográfica, excluindo os EUA, a Europa Ocidental e o Canadá.<sup>8</sup>

A **Figura 3** ilustra que o número de estudos clínicos conduzidos na América Latina cresceu em um ritmo mais rápido do que outras regiões, tornando-se o quarto maior mercado em pesquisa clínica, superando o Canadá (terceiro maior mercado) nos últimos cinco anos.



**Figura 3** – Percentual de crescimento dos estudos clínicos por ano e por região no período de 1995 a 2000 (Excluído EUA, Europa Ocidental e Canadá).  
Fonte: Clinical Trials in Latina America. DataEdge. 2001.

O Brasil, o México e a Argentina constituem os três maiores mercados na América Latina. São regiões com processos regulatórios já estabelecidos, sendo necessária aprovação ética e sanitária para iniciar os estudos clínicos com novos medicamentos.<sup>8</sup>

O Brasil é um dos países líderes da América Latina na condução de estudos clínicos, contribuindo de forma exponencial para o crescimento do número de estudos conduzidos na região. Essa posição deve-se ao fato do país oferecer diversas vantagens para as indústrias multinacionais desenvolverem suas pesquisas. O país tem a maior população da América

<sup>1</sup> **Formulário 1572** – É um formulário da agência reguladora americana (FDA). Constitui uma declaração do investigador principal sobre o cumprimento das diretrizes previstas no Código de Regulamentação Federal (CFR) durante a condução de um estudo clínico com novo medicamento. ([www.fda.gov](http://www.fda.gov))

Latina, grande número de pacientes com patologias de interesse da indústria farmacêutica, além de investigadores qualificados, custo reduzido, capacidade instalada, legislações específicas com princípios éticos estabelecidos, alta taxa de recrutamento de pacientes e aderência ao protocolo clínico.<sup>9</sup>

A inclusão do Brasil nas pesquisas clínicas multicêntricas internacionais permitiu acesso às novas tecnologias e tratamentos inovadores. Foi a partir da década de 80 que as atividades de pesquisa clínica ganharam impulso no país.

O primeiro passo para regulamentar a pesquisa na área da saúde ocorreu em 1988, com a criação da Resolução número 1 do Conselho Nacional de Saúde, contudo teve pequeno impacto no contexto nacional. Com a publicação da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 e suas complementares, bem como a criação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), a legislação brasileira sobre pesquisa clínica começou a se consolidar, aumentando a credibilidade da pesquisa clínica no país.<sup>7</sup> O reconhecimento das patentes e a existência de regulamentações sobre pesquisa clínica tornaram o país atrativo para as indústrias farmacêuticas multinacionais realizarem seus estudos clínicos.<sup>10</sup>

Em 1996 havia apenas 30 pedidos de autorização de testes de medicamentos protocolados no Ministério da Saúde (MS). A pesquisa clínica brasileira teve um crescimento significativo, constatada pelo número de registros de estudos clínicos brasileiros em base de dados internacional, como o sítio americano de registro de pesquisa clínica (*ClinicalTrials*). De 187 registros de estudos brasileiros em 2005 (184 de intervenção e três observacionais), verificou-se o crescimento em 2010 para 414 registros (351 de intervenção e 63 observacionais).<sup>6</sup>

Em 2012, o Brasil está conduzindo mais de 2.900 estudos clínicos, enquanto a Argentina e o México conduzem, respectivamente, 1.390 e 1.679 estudos clínicos.<sup>11</sup>

O número de estudos clínicos no Brasil aumentou, indicando que o país passaria a atrair novos estudos clínicos. Entretanto, comparativamente, a outros países do BRICs (Brasil, Rússia, Índia e China) sua participação mundial manteve-se em patamares inferiores.

De 2006 para 2009, a participação da Coréia do Sul em estudos clínicos no mundo subiu de 0,5% para 1%, a Índia passou de 0,7% para 1,5% e a China, de 0,7% para 0,9%, enquanto que, no mesmo período, o Brasil ficou estagnado em 1,2%.<sup>6</sup>

Estima-se que, nos últimos 10 anos, mais de 100 mil brasileiros participaram de estudos clínicos. Cerca de 550 instituições médicas e centros de pesquisa no Brasil estão qualificados para fazer estudos clínicos com novos medicamentos. Assim como a inovação é essencial para muitos setores da economia, a área de pesquisa clínica é uma das portas de entrada para novas tecnologias no setor de saúde.<sup>6</sup>

No entanto, a pesquisa clínica mais expressiva realiza-se no Brasil predominantemente em cerca de duas dezenas de centros de pesquisa, em sua grande maioria de natureza pública, concentrados no Sul e Sudeste e em universidades federais e estaduais.<sup>12</sup>

Considerando a alta incidência e letalidade de doenças como as cardiovasculares, o câncer, a AIDS, hepatite e diabetes e a eficácia dos tratamentos atuais, conforme ilustrado no **quadro 1** abaixo, esforços em estudos clínicos serão necessários para o surgimento de tratamentos inovadores, especialmente na área de oncologia e doenças do sistema nervoso central, uma vez que a eficácia dos tratamentos é baixa, em torno de 25% e 30%, respectivamente.<sup>6</sup>

**Quadro 1** - Eficácia dos tratamentos atuais com medicamentos.

<b>Doenças</b>	<b>Índices</b>
<b>Câncer (todos os Tipos)</b>	<b>25%</b>
<b>Doença de Alzheimer</b>	<b>30%</b>
<b>Incontinência Urinária</b>	<b>40%</b>
<b>Hepatite C</b>	<b>47%</b>
<b>Osteoporose</b>	<b>48%</b>
<b>Artrite Reumatóide</b>	<b>50%</b>
<b>Enxaqueca (profilaxia)</b>	<b>50%</b>
<b>Enxaqueca (aguda)</b>	<b>52%</b>
<b>Diabetes</b>	<b>57%</b>
<b>Asma</b>	<b>60%</b>
<b>Arritmia Cardíaca</b>	<b>60%</b>
<b>Esquizofrenia</b>	<b>60%</b>
<b>Depressão</b>	<b>62%</b>

Fonte: Clinical Application of pharmacogenetics, trends in molecular medicine. 2001

Sob a perspectiva da baixa eficácia do tratamento de algumas doenças, a competência técnico-científica e a capacidade para inovar e desenvolver novas tecnologias serão alguns fatores críticos para o crescimento dos centros de pesquisas, desde que acompanhados da implementação de padrões de qualidade.

Avanços no modelo de gerenciamento dos estudos clínicos, sejam eles financiados pelas indústrias farmacêuticas ou do investigador-patrocinador<sup>2</sup> ainda precisam ser alcançados, principalmente em relação ao papel dos centros de pesquisa clínica na promoção da qualidade dos estudos clínicos. As regulamentações nacionais e internacionais que norteiam a pesquisa clínica atribuem somente aos patrocinadores (indústrias farmacêuticas) as responsabilidades de garantia da qualidade dos estudos clínicos. Dessa forma, o papel dos centros de pesquisa clínica é restrito, sem uma participação ativa.

<sup>2</sup> **Investigador-patrocinador** é definido como: pessoa física responsável pela condução e coordenação de pesquisas clínicas com medicamentos, isoladamente ou em um grupo, realizados mediante a sua direção imediata de forma independente, sem patrocínio ou patrocinado por entidades nacionais ou internacionais de fomento à pesquisa, e outras entidades sem fins lucrativos. As obrigações de um investigador-patrocinador incluem tanto aquelas de um patrocinador como as de um investigador. (RDC n.º 39/2008, da ANVISA)

Não existe uma atuação sistêmica e compartilhada entre patrocinadores e centros de pesquisa na promoção da qualidade dos estudos clínicos.

Em âmbito internacional, os programas de qualidade nos centros de pesquisa clínica estão sendo cada vez mais recomendados, uma vez que aumentam a aderência às diretrizes das Boas Práticas Clínicas e contribuem para a confiabilidade e veracidade dos dados das pesquisas.<sup>13</sup>

Vizioso, Couey e McDonald ressaltam a importância de um programa de qualidade voltado para os centros de pesquisa, visto que não há métodos padronizados para auditoria de estudos desenhados e conduzidos pelos pesquisadores e nem padrões estabelecidos para assegurar que os estudos sejam conduzidos conforme o protocolo e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).<sup>14</sup>

O desenvolvimento de um programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica vem sendo considerado um importante investimento. Getz destaca que os estudos clínicos tornaram-se mais complexos. No período entre 1999 e 2005, o número de procedimentos num estudo clínico aumentou em 6,5%, anualmente.<sup>15</sup>

O volume de páginas de CRF<sup>3</sup> a serem preenchidas aumentou de 55, em 1999, para 180, em 2005. Isso reflete um significativo aumento na carga de trabalho dos centros de pesquisa clínica, podendo impactar no seu desempenho em relação à qualidade na condução dos estudos clínicos.<sup>15</sup>

Nesse sentido, o desenvolvimento de um programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica permite o acompanhamento e avaliação periódica das suas forças e fraquezas, avaliação da qualidade dos dados gerados, do seu potencial de recrutamento e da adesão aos padrões do GCP.

No Brasil, alguns movimentos já estão ocorrendo nesta área. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou, em 2009, a Instrução Normativa número 04/2009, que dispõe sobre o Guia de Inspeções em Boas Práticas Clínicas, e incluiu o sistema de garantia da qualidade como um dos critérios de avaliação dos centros.<sup>16</sup>

Outra iniciativa foi a implantação de um novo modelo de pesquisa clínica, independente das prioridades das indústrias farmacêuticas e voltado às necessidades do SUS, através da Rede Nacional de Pesquisa Clínica (RNPC)

---

<sup>3</sup> **Case Report Form (CRF)** – No Brasil, denominada Ficha Clínica. Documento impresso, óptico ou eletrônico destinado a registrar toda informação requerida no protocolo, a ser relatada ao patrocinador sobre cada paciente envolvido no estudo. (GCP, 1996).

e da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer (RNPCC), propiciando um ambiente favorável à inovação no âmbito do complexo econômico industrial da saúde (CEIS), mas exigindo mudanças e adequações nos processos de trabalho dos centros de pesquisa clínica.

### 1.1 Justificativa

O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) ocupa papel de destaque no cenário nacional de pesquisa clínica em câncer. É um dos centros de pesquisa no Brasil mais avançado na área de saúde, capaz de desenvolver estudos de fases I, II, III e IV em seres humanos. A posição de destaque do INCA foi conquistada, entre outras iniciativas, por meio de importantes parcerias com a indústria farmacêutica. Esse modelo de cooperação com as indústrias farmacêuticas para o desenvolvimento de novos medicamentos, consolidado nos últimos 10 anos, transformou o Brasil num local propício para a pesquisa na área de câncer, com investigadores competentes, centros de pesquisa estruturados e grande número de pacientes. Ao mesmo tempo, para atender as demandas específicas do SUS, o INCA desenvolve protocolos de pesquisa independentes da indústria farmacêutica.

Visando manter o rigor científico e ético na condução dos estudos clínicos, a partir de 2008, a Coordenação de Pesquisa Clínica e Incorporação Tecnológica do INCA criou a Área Representativa para Pesquisa Clínica (ARPC), que atua como *Academic Research Organization* (ARO), gerenciando estudos propostos pelos pesquisadores.

O INCA adquiriu competências para coordenar pesquisas tanto epidemiológicas e moleculares quanto estudos clínicos com novos medicamentos para o tratamento do câncer. Em 2011, o INCA apresentou ao DECIT/MS a proposta de criação da RNPCC como desdobramento da RNPC. Dessa maneira, a RNPCC foi instituída com o objetivo de articular instituições de pesquisa clínica em câncer, no âmbito do SUS, visando a realização de estudos clínicos e a qualificação profissional dos integrantes da rede, cabendo ao INCA a sua gestão e operacionalização.<sup>17</sup>

A RNPCC segue o modelo tradicional de gestão da qualidade adotado pelas indústrias farmacêuticas e por centros de pesquisa clínica que desenvolvem o papel de investigador-patrocinador, baseando-se em atividades de monitoria e auditoria dos estudos clínicos para garantir adesão aos protocolos e proteção dos sujeitos da pesquisa.

Diversos estudos já demonstram que esse modelo apresenta limitações diante de um novo cenário de gestão da qualidade que está emergindo. O atual modelo de avaliação da qualidade está voltado para a revisão de dados retrospectivos e não prospectivos, é fragmentado, possui limitações para identificar erros sistemáticos, é reativo aos achados das auditorias e inspeções e atua na correção de erros ao invés da sua prevenção.

Dessa forma, no âmbito da RNPCC e na perspectiva de ampliar a realização de estudos do investigador-patrocinador, o desenvolvimento de um programa de qualidade sistemático e robusto nos centros de pesquisa clínica representa uma tentativa inovadora de introduzir conceitos e padrões de qualidade voltados para aumentar a eficiência e a redução de custos na condução dos estudos clínicos, além de garantir a proteção dos sujeitos da pesquisa e a confiabilidade dos dados.

## **1.2 Objetivos**

### **Objetivo geral**

- Propor um programa de qualidade para os centros de pesquisa clínica da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer, tendo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) como centro coordenador.

### **Objetivos específicos**

- Analisar criticamente o papel dos centros de pesquisa clínica na promoção da qualidade dos estudos clínicos à luz das diretrizes internacionais e nacionais;
- Revisar o estado atual de conhecimento sobre programas de qualidade nos centros de pesquisa clínica;
- Identificar os elementos para o desenvolvimento de um programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer;
- Comparar os padrões das Boas Práticas Clínicas e da ISO 9001:2008.

## **2. Referencial Teórico**

O referencial teórico do presente estudo baseou-se em três eixos. O primeiro eixo refere-se ao processo de inovação. No segundo eixo foi abordada a importância da criação da Rede Nacional de Pesquisa Clínica e da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer. Por fim, o terceiro eixo retrata a evolução da teoria da qualidade.

### **2.1 Inovação e o processo de desenvolvimento econômico e social**

O Brasil tem avançado em inovação com centros de excelência em pesquisa e desenvolvimento. O país é destaque em agronegócio, biocombustíveis, no setor automotivo, aeronáutico, na mineração e na tecnologia da informação e comunicação. Entretanto, ainda é necessário avançar em outras áreas para a inovação brasileira tornar-se mais competitiva e inserir-se na cadeia mundial de pesquisa e desenvolvimento.

A pesquisa clínica é um caminho para que novas tecnologias possam ser desenhadas, testadas e produzidas pelas indústrias nacionais, alavancando, assim, o Complexo Econômico e Industrial da Saúde (CEIS), e configurando uma oportunidade de crescimento econômico e social para o país.

No século XVIII, Adam Smith já apontava para a relação entre acumulação de capital e tecnologia de manufatura, estudando conceitos relacionados à mudança tecnológica, divisão de trabalho, crescimento da produção e competição.

No século XIX, List foi o primeiro a introduzir o conceito de investimento intangível, afirmando que a condição de um país é resultante da acumulação das descobertas, invenções e aperfeiçoamentos.<sup>18</sup>

Foi a partir dos trabalhos de Joseph Schumpeter, na primeira metade do século passado, que a tecnologia foi analisada nas teorias de desenvolvimento econômico. Schumpeter fez contribuições importantes sobre a questão da inovação, quando dividiu o processo de mudança tecnológica em três estágios: invenção, inovação e difusão. A invenção é compreendida como uma ideia

potencialmente aberta para a exploração comercial, mas não necessariamente realizada. Na concepção de inovação está implícita uma ênfase na exploração comercial, ou seja, a invenção é a idéia em si, e a inovação, sob o ponto de vista econômico, só se concretiza quando inserida no mercado. Por fim, a difusão está relacionada com a idéia de como novos produtos e processos se propagam pelo mercado.<sup>19</sup>

Para Cassiolato, Brito e Vargas apesar do consenso observado quanto à relevância da inovação no processo competitivo atual, existe menos concordância quanto ao significado do termo.<sup>20</sup> Freeman argumenta que até os anos 1960 os estudos sobre inovação eram biográficos ou puramente técnicos. Mesmo economistas que colocaram a inovação no centro de suas teorias de crescimento, como Schumpeter, não estudaram as características específicas da inovação em profundidade.<sup>21</sup>

A partir do final dos anos 60, diversos estudos empíricos têm permitido uma melhor compreensão sobre o significado da inovação. Em particular, ela não é mais vista como um processo de aprendizado linear (pesquisa básica – pesquisa aplicada – desenvolvimento – comercialização) de descoberta de novos princípios científicos ou tecnológicos.

Na década de 70, ampliou-se o entendimento da inovação, que passou a ser vista não mais como um ato isolado, mas como um processo de múltiplas fontes, derivando de complexas interações entre agentes. Um dos subprodutos dessas pesquisas foi a produção do Manual de Oslo, que serve até hoje como referência para as tentativas de mensuração dos processos de inovação.

Considerando o Manual de Oslo, desenvolvido pela Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), inovação pode ser definida como “a implementação de um produto (bem ou serviço) novo ou significativamente melhorado, ou um processo, ou um novo método de marketing, ou um novo método organizacional nas práticas de negócios, na organização do local de trabalho ou nas relações externas”.<sup>22</sup>

A partir de 1980, inaugura-se uma era onde a informação, o conhecimento e o aprendizado são elementos fundamentais da abordagem evolucionista e neo-schumpeteriana. Para a abordagem neo-schumpeteriana a geração e difusão de novos conhecimentos no sistema produtivo é o processo que conduz ao surgimento de inovações, considerado fator-chave para o processo de desenvolvimento e crescimento econômico.<sup>23</sup>

Sob uma perspectiva econômica evolucionária, a inovação é cada vez mais entendida como sendo um processo sistêmico cumulativo, resultando de complexas interações em nível local, nacional e mundial entre indivíduos, firmas e outras organizações voltadas à busca de novos conhecimentos.<sup>20</sup>

A partir dessa concepção, Sbragia, Stal, Campanário e Andreassi destacam cinco aspectos que auxiliam na compreensão do processo inovativo contemporâneo: (1) a inovação pressupõe um certo grau de incerteza; (2) as novas oportunidades tecnológicas estão cada vez mais se baseando nos avanços obtidos pelo conhecimento científico (da termodinâmica à biologia, eletricidade, física quântica, mecânica, etc); (3) o aumento da complexidade envolvendo as atividades de inovação favorece a organização formalizada (laboratórios de Pesquisa e Desenvolvimento em empresas, universidades, institutos governamentais); (4) as inovações tem se originado do *learning-by-doing* e *learning-by-using* e (5) a mudança tecnológica não pode ser descrita como uma reação às mudanças nas condições do mercado. Ela ocorre em função do acúmulo de conhecimento e aprendizado das empresas.<sup>24</sup>

De acordo com o Manual de Oslo, as inovações tecnológicas podem ser de produto ou processos. Uma inovação tecnológica de produto é a implantação/comercialização de um produto com características de desempenho aprimoradas, de modo a fornecer objetivamente ao consumidor serviços novos ou aprimorados. Inovação de processo tecnológico é a implantação/adoção de métodos de produção ou comercialização novos ou significativamente aprimorados. Pode envolver mudanças de equipamento, recursos humanos, métodos de trabalho ou uma combinação destes.<sup>22</sup>

As mudanças tecnológicas se diferenciam pelo seu grau de inovação e pela extensão das mudanças em relação ao que havia antes. As inovações observadas na atividade econômica são classificadas por Freeman, segundo seus impactos, em incremental e radical. Inovação incremental é o nível mais elementar e gradual de mudanças tecnológicas, ocorrem de forma contínua e não derivam necessariamente de atividades de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). São resultantes do processo de aprendizado interno e da capacitação acumulada. Inovações radicais rompem as trajetórias tecnológicas, promovem saltos descontínuos na tecnologia de produtos e processos e geralmente são frutos de atividades de P&D. Segundo Freeman inovações radicais estabelecem as bases de constituição de um novo paradigma tecnológico.<sup>25</sup>

Algumas importantes inovações radicais, que causaram impacto na economia e na sociedade como um todo e alteraram o perfil da economia mundial podem ser citadas, como a introdução da máquina a vapor, no final do século XVIII ou o desenvolvimento da microeletrônica, a partir da década de 1950. Essas e algumas outras inovações radicais impulsionaram a formação de padrões de crescimento, com a conformação de paradigmas tecnoeconômicos.<sup>26</sup>

Em síntese, a generalização do paradigma tecnológico, baseado nas tecnologias de informação e comunicação (TIC) e a globalização a ele associada têm sido acompanhadas por um novo tipo de competição. Nesse novo padrão concorrencial o desenvolvimento de competências e a capacidade de inovação são fatores essenciais para a competitividade dos diferentes atores.<sup>20</sup> Sendo assim, a P&D assume um papel de destaque, influenciando ativamente o processo de inovação tecnológica das empresas. No entanto, é necessário criar um ambiente favorável para as empresas brasileiras investirem em atividades inovativas de alto conteúdo tecnológico, de forma a incluí-las no mercado internacional, revertendo a situação em que apenas 12% das exportações brasileiras são de produtos de conteúdo tecnológico alto, ao passo que, a média mundial é de 30%.<sup>24</sup>

### **2.1.1 Sistema Nacional de Inovação em Saúde**

O espaço econômico e institucional que envolve o setor saúde tem passado por profundas transformações no Brasil, seguindo, tardiamente, a tendência dos países desenvolvidos, porém em condições históricas, institucionais e estruturais específicas.<sup>27</sup> Os países que se desenvolveram e passaram a competir em melhores condições com os países avançados, associaram uma indústria forte com uma base endógena de conhecimento, aprendizado e inovação.<sup>28</sup>

A saúde constitui, simultaneamente, um espaço importante de inovação e de acumulação de capital, sendo uma frente de expansão que vincula o desenvolvimento econômico e social.<sup>27</sup> Em termos econômicos, a cadeia produtiva da saúde no Brasil, englobando as atividades industriais e os serviços, representa 8% do PIB, valor em torno de R\$ 160 bilhões. Além disso,

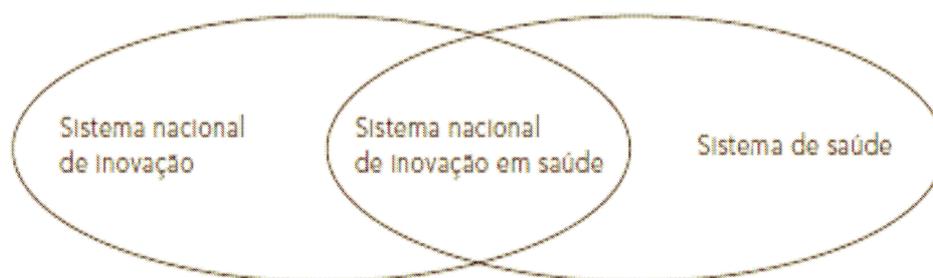
constitui fonte importante de receitas tributárias, emprega diretamente, com trabalhos qualificados formais, cerca de 10% dos postos de trabalho, e é a área em que os investimentos públicos com pesquisa e desenvolvimento são os mais expressivos do país. Em termos de empregos diretos e indiretos, em toda a cadeia produtiva, o conjunto dessas atividades representa cerca de 10 milhões de trabalhadores inseridos, predominantemente, em atividades intensivas em conhecimento.<sup>29</sup>

Diversos estudos de organização industrial mostram que a área da saúde é a que possui o maior grau de interação das universidades e institutos de pesquisa com o setor empresarial.<sup>30</sup> É a área mundial que concentra os maiores esforços em pesquisa e desenvolvimento, em conjunto com a área de defesa, respondendo isoladamente por cerca de 25% de toda despesa mundial com inovação.<sup>31</sup>

Sob esta perspectiva, a saúde passa a ser vista como um espaço econômico interdependente, configurando um sistema de inovação e um sistema produtivo, congregando alto potencial de geração de conhecimentos, existência de uma base econômica setorial de alta importância e o consumo de massas.

Em função dessa importância e complexidade, a saúde emerge como um campo estratégico para pensar os desdobramentos analíticos, políticos, e operacionais do conceito de Sistema Nacional de Inovação (SNI), permitindo elucidar o caráter sistêmico, nacional e político do desenvolvimento dos Estados nacionais centrado na geração e difusão de inovações.<sup>32</sup>

A **figura 4** ilustra o *lócus* do Sistema Nacional de Inovação em Saúde, situado na interseção do Sistema Nacional de Inovação e do Sistema Nacional de Saúde.



---

**Figura 4** – Sistema Nacional de Inovação em Saúde  
Fonte: Gadellha, 2003.

Dessa forma, delimita-se o Sistema Nacional de Inovação em Saúde como uma construção econômica, política e institucional para a qual confluem fortes interesses, advindos tanto das estratégias empresariais nas distintas indústrias da saúde e nas instituições de ciência e tecnologia (C&T) quanto da pressão da sociedade civil pela prestação de serviços de saúde que atendam aos requisitos de acesso, de ações integrais e de equidade.<sup>32</sup>

Para Patel e Pavitt, os países desenvolvidos (EUA, Alemanha, Japão, França, Reino Unido e Itália) possuem Sistemas Nacionais de Inovação maduros, capazes de mantê-los na fronteira tecnológica internacional.<sup>33</sup>

Albuquerque e Cassiolato apontam algumas características gerais do sistema de inovação do setor saúde em países desenvolvidos: (1) o papel das universidades e instituições de pesquisa é central na convergência de informações científicas e tecnológicas que se originam ou se destinam para essas instituições; (2) a assistência médica participa intensamente dos fluxos, interagindo fortemente com as universidades e as indústrias do setor; (3) instituições de regulação, associações de profissionais e escolas médicas cumprem um papel de filtro das inovações geradas pelas universidades e indústrias; (4) as indústrias têm graus diferentes de interação com as universidades; (5) a saúde pública possui um papel importante, tendo interações diretas com as universidades e instituições de pesquisa, além de receber as inovações provenientes do complexo médico-industrial e (6) a efetividade das inovações implementadas pela assistência médica e saúde pública repercute diretamente sobre o bem-estar da população, no qual é o objetivo final do conjunto do subsistema de inovação da saúde.<sup>34</sup>

Um segundo grupo de países, como Suécia, Dinamarca, Holanda, Suíça, Coreia do Sul e Taiwan possuem sistemas intermediários, voltados à difusão da inovação, como forte capacidade doméstica de absorver os avanços técnicos gerados nos sistemas maduros.<sup>24</sup> Em geral, os países em desenvolvimento (Brasil, Argentina, México, Índia e China) possuem sistemas incompletos, com infraestrutura tecnológica reduzida. Segundo Patel e Pavitt, tais países possuem sistemas de C&T, mas não os transformaram em efetivos sistemas de inovação.<sup>33</sup>

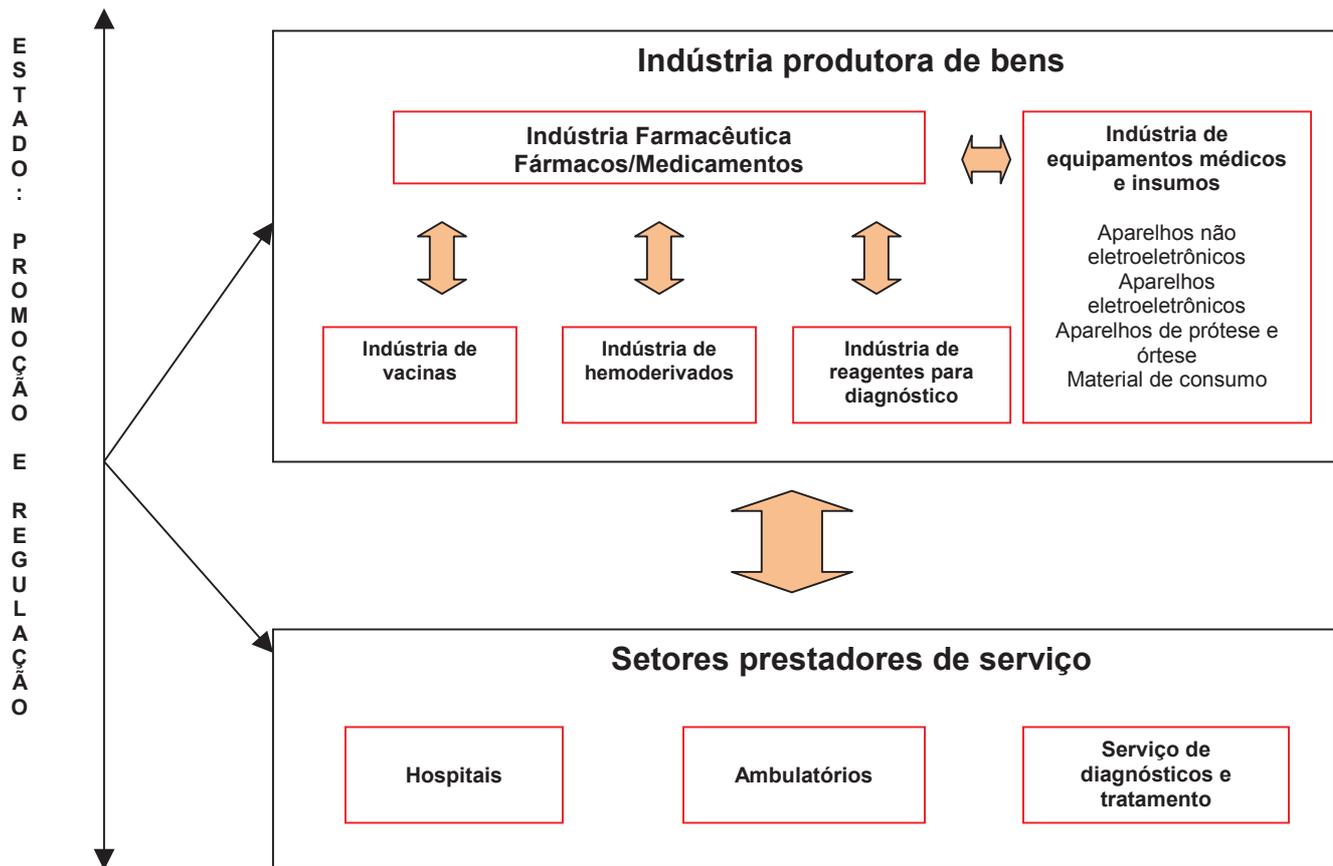
Os países desenvolvidos despendem boa parcela de sua produção para gastos com P&D, incluindo gastos relacionados à formação de recursos humanos. Por outro lado, países como o Brasil despendem poucos recursos

com P&D, assim como, possuem um fraco sistema para formação de recursos humanos.<sup>24</sup>

Dessa forma, em nível mundial, há um aumento significativo da participação dos produtos de alta tecnologia em detrimento da queda de participação dos produtos primários. Tal fato fica evidente tendo em vista as exportações de produtos eletrônicos dos países asiáticos nos últimos anos. Comparativamente, apesar de todo o esforço brasileiro no setor agrícola, as exportações de produtos, somam cerca de U\$ 7 bilhões anuais, ao passo que as exportações de semicondutores na Coreia do Sul já somam mais de U\$ 30 bilhões anuais. Esse cenário sugere que o crescimento da participação de um país no mercado externo, assim como o nível de competitividade de suas empresas estão intrinsecamente correlacionados com o esforço que esse país dedica ao fortalecimento de seus sistemas de inovação.<sup>24</sup>

Em síntese, não é possível tratar o padrão de desenvolvimento na sociedade do conhecimento de um lado, e o sistema nacional de saúde, de outro, como se fossem duas dimensões independentes. É neste contexto, que se desenvolve o conceito de Complexo Econômico Industrial da Saúde (CEIS), constituindo uma tentativa de fornecer um referencial teórico que permita articular duas lógicas distintas, a sanitária e a do desenvolvimento econômico. Tal fato, ocorre em função da saúde constituir, simultaneamente, um direito de cidadania e uma frente de desenvolvimento e inovação estratégica na sociedade do conhecimento.<sup>28</sup>

**A Figura 5** permite uma visão geral do CEIS ou Sistema Produtivo da Saúde, envolvendo um conjunto de indústrias que produzem bens de consumo e equipamentos especializados para a área e um conjunto de organizações prestadoras de serviços em saúde, que são as consumidoras dos produtos manufaturados pelo primeiro grupo, caracterizando uma forte relação de interdependência setorial.<sup>27</sup>



**Figura 5:** Complexo Econômico-Industrial da Saúde - Morfologia  
Fonte: Gadellha, 2003.

Conforme ilustrado acima, a produção em saúde envolve uma ampla variedade de atividades industriais, possuindo um conjunto de setores liderados pela indústria farmacêutica, que adotam paradigmas de base química e biotecnológica, e um outro conjunto, formado pelas indústrias de equipamentos e materiais, cujas inovações se baseiam em paradigmas de base mecânica, eletrônica e de materiais.<sup>32</sup>

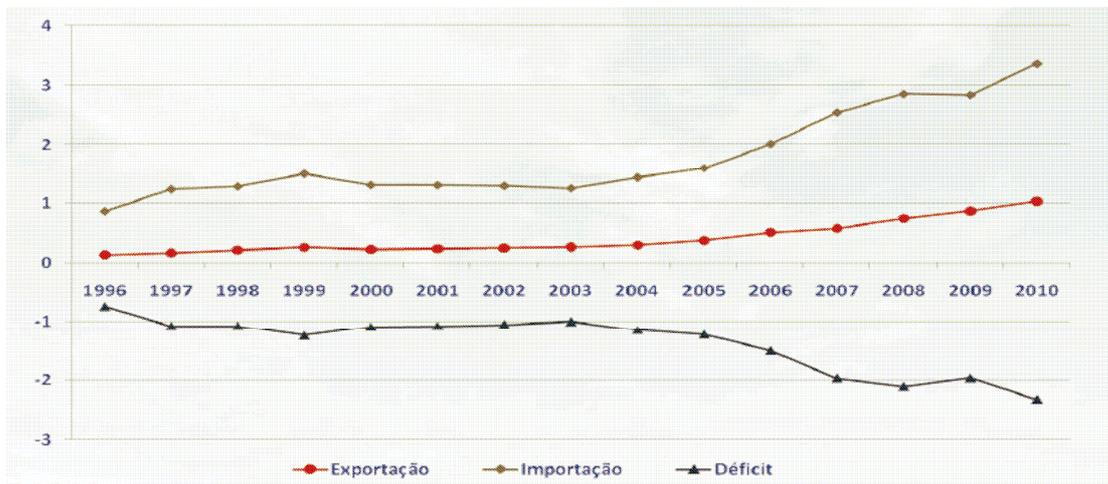
Para Gadellha, o conceito de CEIS privilegia como elemento crítico desse sistema a atividade produtiva, considerando que o núcleo da vulnerabilidade econômica do país na área da saúde é a fragilidade do sistema industrial e empresarial brasileiro.<sup>28</sup> A capacidade de inovação do país é determinada pelo potencial de transformação de conhecimentos em bens e serviços novos ou melhorados em sua qualidade e/ou processo produtivo. Essa capacidade, no Brasil, é descolada da base científica e tecnológica e das necessidades do sistema de saúde, principalmente pela baixa capacitação empresarial em realizar atividades de P&D.<sup>35</sup>

Conforme ressalta o Programa Mais Saúde, o parque industrial da saúde brasileiro não acompanhou no mesmo ritmo a demanda da rede pública. A subordinação às importações, principalmente de tecnologia, torna o SUS vulnerável no objetivo de garantir o bem-estar da população. As indústrias do CEIS perderam competitividade internacional e o déficit acumulado cresceu, aproximadamente, US\$ 700 milhões ao ano, em 2009, já alcançava US\$ 7,1 bilhões.<sup>29</sup>

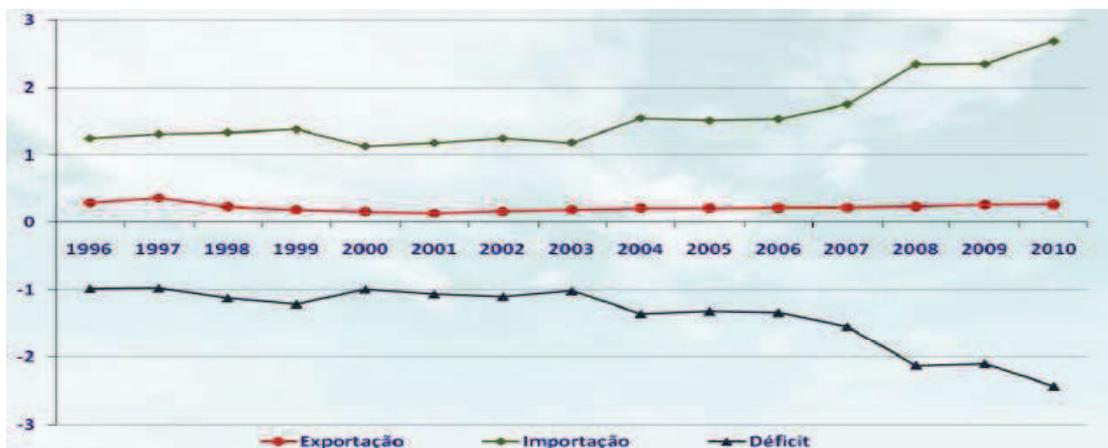
Em termos gerais, segundo Gadelha entre 2001 e 2003, a taxa de inovação das indústrias da saúde, empresas farmacêuticas foi de 50,4%, enquanto das empresas de equipamentos foi de 45,4%. Parecem taxas elevadas, contudo os dados mais desagregados mostram que essas atividades se concentraram amplamente na aquisição de equipamentos para a melhoria de processos e em produtos e processos novos para as empresas, mas não para o mercado nacional.<sup>28</sup>

Foram gastos com atividades internas de P&D apenas 0,53% das receitas líquidas nas “empresas inovadoras” farmacêuticas e 1,22% nas empresas de equipamentos que introduziram alguma inovação no mercado. Embora esses indicadores evidenciem a baixa intensidade de inovação das indústrias da saúde, os melhores indicadores são aqueles relacionados à balança comercial, uma vez que retratam em quais segmentos o país é capacitado ou dependente de importações.<sup>28</sup>

As **figuras 6 e 7** ilustram, na indústria farmacêutica, além do fraco desempenho das exportações tanto em fármacos como medicamentos, o grau de dependência existente. Somando os dois segmentos, a assistência farmacêutica tem dependido de importações de forma acentuada, com os valores somados nunca sendo inferiores a R\$ 2 bilhões de reais.<sup>28</sup> Os anos 90 foram anos considerados perdidos para a base produtiva e de inovação em saúde.

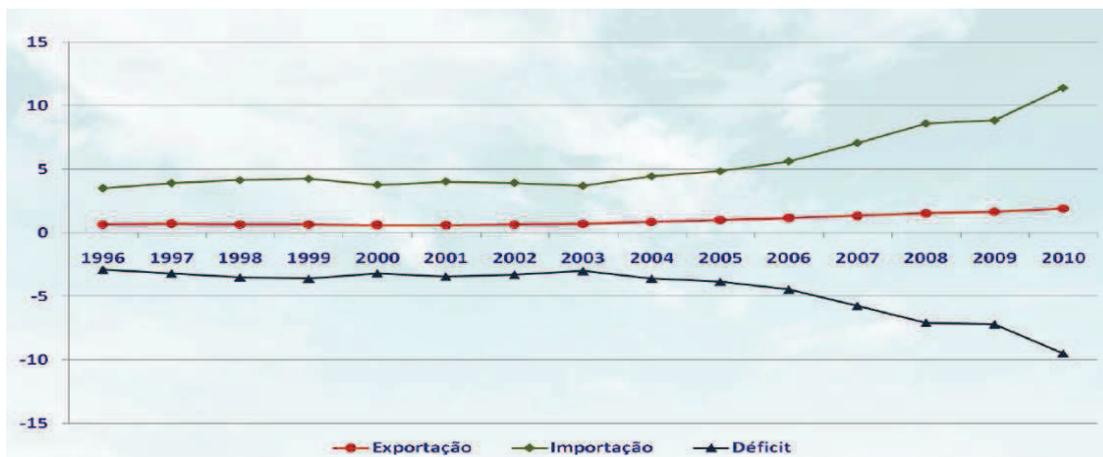


**Figura 6:** Evolução do comércio exterior de medicamentos.  
Fonte: Elaborado por GIS/ENSP/FIOCRUZ, 2011.



**Figura 7:** Evolução do comércio exterior de fármacos  
Fonte: Elaborado por GIS/ENSP/FIOCRUZ, 2011.

Na medida em que o acesso à saúde se amplia, o país se torna mais dependente nos segmentos de maior densidade de conhecimento. A **figura 8** ilustra o déficit total na balança comercial do setor saúde, saindo do patamar de US\$ 1 bilhão nos anos 90 para o patamar de US\$ 10 bilhões no presente, constituindo uma das áreas mais dependentes do país.<sup>31</sup>



**Figura 8:** Evolução da balança comercial da saúde: panorama geral

Fonte: Elaborado por GIS/ENSP/FIOCRUZ, 2011, a partir de dados da Rede Alice.

Nesta perspectiva, Gadelha afirma que constitui um esforço recuperar a perspectiva estruturalista, enfatizando a questão do desenvolvimento, da dependência e da política industrial e de inovação na área da saúde, no contexto histórico da globalização e da revolução tecnológico-industrial em curso. Um país que pretende chegar a uma condição de desenvolvimento e independência requer, ao mesmo tempo, indústrias fortes e inovadoras, e um sistema de saúde inclusivo e igualitário.<sup>28</sup>

### 2.1.2 Formação de redes e o processo inovativo

A mudança de paradigma nos anos 70-80 inaugura uma nova era, envolvendo a criação de setores e atividades, novas formas de gerar e transmitir conhecimentos e inovações, produzir e comercializar bens e serviços e organizar e operar empresas e instituições públicas e privadas.<sup>23</sup>

Cassiolato, Britto e Vargas destacam que a generalização do paradigma tecnológico baseado nas tecnologias da informação e comunicação e a globalização associada a ele tem sido acompanhada por um novo tipo de competição. Nesse novo padrão concorrencial o desenvolvimento de competências e a capacidade de inovação são ingredientes essenciais para a competitividade.<sup>20</sup>

Nesse sentido, as organizações estão redefinindo suas funções e atividades, implementando novas estratégias de atuação, desenvolvendo e adotando novos desenhos organizacionais, instrumentos e metodologias. A constituição de redes de todos os tipos é uma estratégia organizacional dessa nova era e é considerada a mais importante inovação organizacional associada à difusão do novo paradigma tecnoeconômico. A competitividade das organizações passa a estar relacionada à abrangência das redes em que estão inseridas, assim como a intensidade do uso das mesmas.<sup>23</sup>

Do ponto de vista da organização do processo inovativo, o resultado prático de tal evolução é o crescimento no número de redes e parcerias estratégicas voltadas à inovação. A integração funcional e a montagem de redes têm dado vantagens importantes às empresas na busca de rapidez no processo inovativo. A flexibilidade, a interdisciplinaridade e a fertilização cruzada de ideias em nível administrativo e laboratorial são importantes elementos do sucesso competitivo das empresas.<sup>20</sup>

Do ponto de vista econômico, a principal vantagem das redes é favorecer as economias externas por meio do aumento das economias de escala e de escopo, ampliação dos mercados, aceleração do processo de inovação e acesso a competências tecnológicas críticas. As redes, permitem que as empresas se especializem em suas competências centrais, preservando, ao mesmo tempo, a abrangência de sua atuação no mercado.<sup>36</sup>

No âmbito da economia industrial, as redes recebem diferentes denominações (redes de pesquisa e desenvolvimento, redes de cooperação tecnológica, redes de inovação, redes de aprendizado). Seja qual for a denominação, as redes surgem de uma tendência a um maior relacionamento dinâmico intra e inter-empresas e entre estas e seus consumidores, fornecedores e clientes.<sup>37</sup> Somam-se a estes agentes econômicos, agentes externos como as universidades, os centros de pesquisa tecnológica e os laboratórios, que podem atuar de forma sistêmica com as redes de firmas nos processos de inovação.

O conceito de redes de firmas tem sido adotado como referência analítica para o entendimento das formas de estruturação, coordenação, interação, integração, complementaridade e interdependência dos arranjos interorganizacionais. Segundo Britto, redes de firmas são concebidas como “arranjos interorganizacionais baseados em vínculos sistemáticos, muitas

vezes de caráter cooperativo entre empresas formalmente independentes que dão origem a uma forma particular de coordenação das atividades econômicas”.<sup>38</sup>

A consolidação de estruturas em rede conectando diferentes empresas, muitas vezes, surge a partir da formação de alianças estratégicas entre elas que permitem um intercâmbio de informações e uma aglutinação de competências, associando-se a estruturação de arranjos cooperativos. A montagem de alianças estratégicas tende a privilegiar, numa primeira etapa, arranjos pré-competitivos que facilitam a introdução de inovações no mercado.<sup>39</sup>

A viabilização do processo inovativo requer uma interação direta e sistemática entre agentes transmissores e receptores de informações, cujas capacitações podem ser adaptadas e incrementadas mutuamente.<sup>20</sup> Lundvall ressalta que, em ambientes de rápido progresso técnico, o desenvolvimento, a introdução e a difusão de inovações costumam assumir a forma de um processo “interativo” de aprendizado, baseando-se num intercâmbio contínuo de informações entre produtores e usuários de inovações.<sup>40</sup>

Nesse sentido, é necessário considerar que uma empresa não inova sozinha. O aprendizado, segundo a abordagem neo-schumpeteriana, é entendido como um processo obtido através de diferentes formas de relacionamento, em que o conhecimento avança através de trocas de informações tácitas e codificadas.<sup>20</sup>

Para Britto, a consolidação de práticas cooperativas dessa natureza resulta em alguns impactos. O primeiro deles refere-se à dupla dimensão desse processo: ao mesmo tempo em que a cooperação constitui um instrumento eficaz de processamento de informações, ela é uma alternativa importante para viabilizar a aglutinação de competências complementares, aumentando a eficiência produtiva e o potencial inovativo dos arranjos interindustriais. Em segundo, destaca-se a importância da cooperação como instrumento que permite um melhor enfrentamento da turbulência ambiental, facilitando a identificação e a exploração de novas oportunidades tecnológicas. Em terceiro, é possível ressaltar como aspecto importante a dimensão intertemporal do processo de cooperação, que lhe confere um caráter dependente da trajetória (*path dependent*). Ao longo do tempo, a continuidade da cooperação facilita a comunicação entre os agentes, permitindo a

integração de suas competências e a maior sincronização das ações e estratégias adotadas.<sup>21</sup>

A OCDE, no final da década de 90, estabeleceu um grupo de trabalho dedicado a investigar a correlação entre inovação e colaboração. Os trabalhos mostraram que as empresas que inovam, geralmente entre 40% e 80% das empresas pesquisadas, têm uma forte tendência a colaborar. O resultado mais geral dessa extensa investigação é que a colaboração voltada à inovação é um comportamento generalizado. Na média, mais de 30% das empresas europeias relataram ter arranjos cooperativos com parceiros externos. Nos países nórdicos, essa taxa é maior que a média europeia, com mais de 60% das empresas inovadoras reportando colaboração.<sup>20</sup>

Com base em um conjunto de indicadores para o setor industrial brasileiro, obtidos a partir dos dados da Pesquisa Industrial de Inovação Tecnológica (Pintec), Cassiolato, Britto e Vargas realizam algumas considerações: (1) as empresas brasileiras são relativamente pouco inovadoras. A taxa de inovação no Brasil foi de 31% em 2000, enquanto em países como Suécia, Áustria, Canadá, Dinamarca, Suíça, Holanda, Irlanda e Alemanha foi de 60%; (2) as empresas brasileiras gastam relativamente bastante com atividades inovativas. Os dados sobre a participação dos gastos em inovação por parte do setor privado no faturamento, de forma geral, permitem apontar que equivale à média da União Europeia (3,7%); (3) as empresas brasileiras gastam relativamente pouco em P&D. Mais de 50% dos gastos em inovação das empresas brasileiras referem-se à aquisição de máquinas e equipamentos. Nos países da UE, a concentração dos gastos com atividades inovativas ocorre em P&D interno (30% a 60% dos gastos totais), enquanto no Brasil não alcança 20% e (4) as empresas brasileiras cooperam muito pouco, principalmente com as instituições de pesquisa e universidades. Apenas 3,4% das empresas inovadoras brasileiras cooperam com institutos de pesquisa e universidades, enquanto na maior parte dos países da OCDE essa taxa é por volta de 10%.<sup>20</sup>

Por fim, os autores ressaltam, que a cooperação entre os agentes raramente envolve atividades de maior densidade tecnológica, como a realização de atividades conjuntas de P&D, ficando restrita a atividades de menor densidade, como o intercâmbio de informações, a prestação pontual de serviços tecnológicos e a realização de atividades de treinamento.<sup>20</sup>

Portanto, considerando a crescente sofisticação do processo inovativo, em razão da complexidade da base de conhecimentos necessária para viabilizar a introdução de inovações e do caráter interdisciplinar deste conhecimento, torna-se imperativo garantir a consolidação de arranjos interorganizacionais que integrem distintos agentes atuantes nas esferas científicas e tecnológicas.<sup>38</sup>

Nesse sentido, a forma de atuação do Estado no campo das políticas industriais e tecnológicas é fundamental para a promoção das interações e da cooperação entre os agentes, visando à inovação.

## **2.2 Rede Nacional de Pesquisa Clínica**

O desenvolvimento científico e tecnológico, norteado por padrões de excelência, ética e equidade, é fundamental para o aperfeiçoamento do SUS e para a melhoria da qualidade de vida da população.<sup>41</sup>

Em 2005, por meio de uma ação articulada entre os MS e MCT, foi lançado um edital para oferecer apoio financeiro à criação ou consolidação de centros de pesquisa clínica vinculados a hospitais de ensino. Os objetivos de tal ação era disponibilizar uma infraestrutura básica para o desenvolvimento de todas as fases de ensaios clínicos de fármacos, procedimentos, equipamentos e dispositivos para diagnósticos, incentivar a integração dos centros de pesquisa clínica para proporcionar maior intercâmbio entre pesquisadores e incrementar a produção científica e tecnológica em todo o território nacional, reunindo esforços em ações prioritárias para a população brasileira.<sup>42</sup>

Os critérios estabelecidos para a seleção dos centros de pesquisa foram, dentre outros: (1) ser hospital vinculado à instituição de ensino, pública ou privada, sem fins lucrativos; (2) ter disponibilidade de instalações físicas em ambiente de enfermarias ou de ambulatórios dos respectivos hospitais para realização de pesquisa clínica; (3) dispor de uma equipe composta, no mínimo, por um coordenador técnico, um enfermeiro com treinamento em pesquisa clínica, um bioestatístico ou um farmacêutico; (4) ter autonomia para o desenvolvimento de pesquisas clínicas formuladas por pesquisadores do próprio hospital e por outros centros e (5) instituir um comitê gestor indicado

pelo diretor do hospital, com equipe mínima, constituída por um membro do CEP e, no mínimo, mais três pesquisadores clínicos da instituição, com experiência em pesquisa clínica.<sup>41</sup>

Com um investimento de R\$ 35 milhões para aquisição de equipamentos e infraestrutura necessária ao desenvolvimento de atividades de pesquisa 19 centros foram selecionados para integrar a Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino (RNPC). A distribuição dos centros contemplou todas as regiões brasileiras (Norte – 02 centros; Nordeste – 06 centros; Centro-Oeste – 01 centro; Sudeste – 08 centros e Sul – 02 centros), visando incorporar as vocações regionais de pesquisa às práticas de fomento, dentro da perspectiva de gestão descentralizada.<sup>41, 42</sup>

A construção de uma rede equipada e adequada para a pesquisa, com grupos de investigadores bem treinados, com capacidade para conduzir, desenhar, compreender e aplicar os resultados das pesquisas permitiria à RNPC participar do fortalecimento e desenvolvimento tecnológicos no complexo econômico industrial da saúde. No momento de afirmação da política industrial e de incentivo à produção nacional de medicamentos, fazia-se oportuno implantar e assegurar esse tipo de cenário aos pesquisadores brasileiros.<sup>41</sup>

Dessa forma, o MS, por meio da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), exerce uma de suas diretrizes, a de fortalecer a capacidade de inovar, aumentando a competitividade das empresas públicas e privadas do CEIS. Assim, busca torná-las capazes de enfrentar a concorrência global, promovendo a substituição das importações de produtos e insumos em saúde de maior densidade de conhecimento e que sejam prioritárias às necessidades de saúde da população brasileira.<sup>43</sup>

A RNPC competia realizar pesquisas clínicas que atendam aos interesses do SUS. Hoje, a grande maioria das pesquisas clínicas conduzidas no Brasil atende às prioridades das indústrias farmacêuticas multinacionais, dedicando pouco espaço para as prioridades do SUS. A RNPC oferecia uma alternativa institucional tendo como meta o interesse público.<sup>43</sup>

Nesse sentido, em 2007, por meio de chamada pública houve o investimento de R\$ 10 milhões em nove projetos selecionados: três de avaliação da cirurgia bariátrica no Brasil; dois sobre insulinas recombinantes análogas à humana e quatro sobre o tratamento da leishmaniose. No edital de

2008, o investimento foi de R\$ 20 milhões em oito projetos. Desses, quatro foram sobre questões relacionadas a apneia do sono, um dedicou-se a osteoporose, um sobre prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos e dois em hanseníase.<sup>43</sup>

A integração das atividades do governo, das universidades e das empresas nos modernos sistemas de ciência, tecnologia e inovação existentes nos países industrializados, de modo geral, eliminou a defasagem entre a pesquisa e o desenvolvimento socioeconômico.<sup>44</sup>

Diante desse contexto, a RNPC, por meio da pesquisa clínica genuinamente nacional, podia propiciar capacitação tecnológica, autonomia e autossuficiência para a construção de uma política tecnológica competitiva e de inovação no âmbito do CEIS.<sup>41</sup>

Em 2009, após a implantação da RNPC, considerando a extensão geográfica do território brasileiro e as necessidades de cada região foi necessária à ampliação do número de centros de pesquisa clínica. Essa ampliação contribuiu para ajustar o papel da pesquisa clínica à sua rota estratégica de desenvolvimento científico, acompanhando os avanços tecnológicos obtidos, especialmente no âmbito do CEIS. Além disso, permitiu a ampliação das linhas de pesquisa necessárias para atender as demandas da Política Nacional de Saúde, da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, da Agenda Nacional de Prioridades de Saúde e da Política Industrial e Tecnológica.<sup>41, 43</sup>

Nesse processo, 13 centros foram considerados aptos a ingressar na RNPC, conforme mostra a **figura 9** abaixo.

Instituições Integrantes da Rede antes da Ampliação	Região
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro	Sudeste
Instituto de Medicina Integral Professor Fernandes Figueira	Sudeste
Instituto Nacional de Câncer	Sudeste
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo	Sudeste
Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	Sudeste
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista	Sudeste
Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense	Sudeste
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais	Sudeste
Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul	Sul
Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul	Sul
Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira	Nordeste
Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará	Nordeste
Hospital Universitário Oswaldo Cruz e Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco da Universidade de Pernambuco	Nordeste
Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia	Nordeste
Hospital Messejana da Universidade Federal do Ceará	Nordeste
Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão	Nordeste
Fundação de Medicina Tropical do Amazonas	Norte
Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará	Norte
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás	Centro-Oeste
Instituições que integraram a RNPC em sua ampliação	Região
Instituto Nacional de Cardiologia de Laranjeiras	Sudeste
Instituto Nacional de Traumatologia-Ortopedia	Sudeste
Hospital Universitário da Universidade de São Paulo	Sudeste
Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo	Sudeste
Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas	Sudeste
Fundação Oswaldo Cruz	Sudeste
Hospital Universitário Regional de Maringá da Universidade Estadual de Maringá	Sul
Hospital Nossa Senhora da Conceição da Universidade do Sul de Santa Catarina	Sul
Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul da Fundação Universitária de Cardiologia	Sul
Hospital Geral de Fortaleza	Nordeste
Hospital São Rafael	Nordeste
Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte	Nordeste
Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília	Centro-Oeste

**Figura 9** - Centros de pesquisa integrantes da RNPC em hospitais de ensino por região

Fonte: DECIT, 2010.

Em síntese, há diversos desafios para o sucesso da RNPC. No entanto, a sua consolidação é uma estratégia que favorece a cooperação e o intercâmbio entre os pesquisadores. Contribui para colocar o país numa situação de maior autonomia quanto ao desenvolvimento de ensaios clínicos estratégicos, conduzindo novos estudos nacionais, longitudinais, multidisciplinares e translacionais capazes de gerar respostas aos problemas de saúde da população brasileira, dentro de uma política tecnológica competitiva e autossuficiente.<sup>43</sup>

## 2.2.1 Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer

O câncer já foi considerado uma doença dos países desenvolvidos e com grandes recursos financeiros. Há aproximadamente quatro décadas, a situação vem mudando, e a maior parte do ônus global do câncer pode ser observada em países em desenvolvimento, principalmente aqueles com poucos e médios recursos.<sup>45</sup>

Nas últimas décadas, o câncer ganhou uma dimensão ainda maior, convertendo-se em um evidente problema de saúde pública mundial. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, no ano 2030, podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer e 17 milhões de mortes por câncer. O maior efeito desse aumento vai incidir em países de baixa e média renda.<sup>45</sup>

No Brasil, segundo dados do INCA, as estimativas para o ano de 2012 serão válidas também para o ano de 2013 e apontam para a ocorrência de aproximadamente 518.510 casos novos de câncer, incluindo os de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema do câncer no país.<sup>45</sup>

Considerando esse cenário, há necessidade de incrementar o desenvolvimento de novas tecnologias para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento do câncer, aumentando os esforços e investimento em pesquisa.<sup>12</sup>

Segundo Zago, uma agenda incompleta de tópicos que devem focalizar a atenção da pesquisa de câncer no país nos próximos anos inclui: **(a)** variações da expressão gênica em tumores, relação de alterações gênicas específicas com a suscetibilidade à doença, sua gênese, evolução e resposta terapêutica; **(b)** associação de mecanismos celulares e variações histopatológicas com a evolução e resposta ao tratamento; **(c)** desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas com base nos conhecimentos de biologia celular e molecular; **(d)** identificação de fatores de risco e fatores ambientais associados às diversas neoplasias e propostas de estratégias de prevenção; **(e)** estabelecimento e manutenção de registros de base populacional; **(f)** desenvolvimento e aperfeiçoamento de estratégias de tratamentos quimioterápicos, radioterápicos, com agentes biológicos ou transplantes, em especial por meio de ensaios clínicos em grupos de colaboração, entre outros.<sup>12</sup>

Sob esta perspectiva, o INCA, como órgão auxiliar do Ministério da Saúde, no desenvolvimento e coordenação de ações integradas para a prevenção e o controle do câncer no Brasil é responsável por: **(a)** assistir ao ministro da saúde na formulação da política nacional de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer; **(b)** planejar, organizar, executar, dirigir, controlar e supervisionar planos, programas, projetos e atividades, em âmbito nacional, relacionados à prevenção, diagnóstico e tratamento das neoplasias malignas e afecções correlatas; **(c)** exercer atividades de formação, treinamento e aperfeiçoamento de recursos humanos, em todos os níveis, na área de cancerologia; **(d)** coordenar, programar e realizar pesquisas clínicas, epidemiológicas e experimentais, em cancerologia e **(e)** prestar serviços médico-assistenciais aos portadores de neoplasias malignas e afecções correlatas.<sup>18</sup> Com isso, vem adquirindo experiência no desenho, condução e coordenação de estudos clínicos nacionais, com o objetivo de liderar a pesquisa em oncologia no país.<sup>45</sup>

Tal fato fica explícito quando o primeiro estudo de fase III, multicêntrico em oncologia no Brasil passou a ser coordenado pelo INCA. Somando-se a isto, estudos envolvendo tipos tumorais que não eram de interesse das indústrias farmacêuticas passaram a ser explorados, fazendo a diferença do ponto de vista de diferenciação e inovação em pesquisa. Um exemplo é a linha de desenvolvimento de estudos em câncer de colo uterino que configurou ao INCA uma posição de ineditismo e, hoje, reconhecimento como o centro mais experiente neste assunto no país. Posteriormente, a necessidade de coordenar grupos cooperativos fez com que a ideia de criação de uma rede de pesquisa no Brasil na área de oncologia fosse iniciada.

Nesse sentido, considerando os seguintes aspectos: **(i)** a meta do CEIS de redução do déficit da balança comercial da saúde através do incentivo à produção nacional de fármacos e medicamentos, diminuindo a dependência do mercado externo e elevando a competitividade da indústria, de acordo com as prioridades estabelecidas pelo Ministério da Saúde; **(ii)** os esforços depreendidos pelo Governo Federal para propor uma estratégia nacional de articulação dos centros de referência em farmacologia, pesquisa clínica e não-clínica, com foco na eficiência econômica, na otimização da infraestrutura e na complementaridade da capacidade inovativa nacional, para o desenvolvimento e produção de fármacos e medicamentos; **(iii)** a Política Nacional de Atenção

Oncológica (PNAO), que estabelece ações no campo da prevenção, promoção e assistência, e de incentivo à pesquisa na área de oncologia e **(iv)** o papel do INCA, na formulação e execução das políticas de câncer e a necessidade de ações de pesquisa para implementação de tecnologias terapêuticas inovadoras, que ampliem o acesso da população a medicamentos oncológicos foi criada a Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer (RNPCC), no âmbito da RNPC, cabendo ao INCA, à sua gestão e operacionalização financeira.<sup>17</sup>

A RNPCC foi instituída pela Portaria nº 12 de 13 de dezembro de 2011, com o objetivo de articular instituições de pesquisa clínica em câncer, no âmbito do SUS, visando à realização de ensaios clínicos e a qualificação profissional.<sup>17</sup>

A RNPCC será composta por instituições de pesquisa em câncer ligadas a instituições públicas brasileiras e terá como objetivos: **(a)** desenhar, propor, implementar e acompanhar protocolos clínicos colaborativos entre as instituições de pesquisa; **(b)** certificar protocolos de pesquisa clínica; **(c)** capacitar recursos humanos; **(d)** qualificar a atenção oncológica, incentivando a definição e implantação de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e **(e)** produzir, sistematizar e difundir conhecimentos voltados à melhoria da qualidade da atenção oncológica.<sup>17</sup>

Os benefícios que seguem a implementação de uma RPCC seriam: **(a)** a otimização da relação custo-efetividade na condução dos ensaios clínicos, em função do aproveitamento da estrutura física, e da capacitação existente em cada um dos centros envolvidos e **(b)** o estabelecimento de uma abordagem padrão, o que contribuiria na avaliação das ações previamente estabelecidas e daquelas futuramente propostas.<sup>46</sup>

Neste contexto, Ferreira considera: “A RNPCC vai equilibrar os interesses das indústrias farmacêuticas internacionais e as demandas do SUS. No Brasil, grande parte da pesquisa clínica oncológica ainda é financiada pela indústria farmacêutica”. A partir da criação da rede, o financiamento passará também a ser feito pelo MS, por meio de editais, o que identificará as demandas de saúde da população brasileira.<sup>2</sup>

## 2.3 Qualidade

### 2.3.1 O movimento da qualidade ao longo da história

A qualidade como objeto de ferramenta gerencial pode ser identificada desde os primórdios da atividade manufatureira, ainda no período em que predominava a produção em caráter artesanal.<sup>47</sup>

Nos séculos XVIII e XIX ainda não existia o controle de qualidade tal como conhecemos nos dias de hoje. A observação por parte dos mestres-artesãos aos aprendizes era o principal instrumento de controle da qualidade, cujo objetivo era evitar falhas no processo de manufatura. Produziam-se pequenas quantidades de cada produto, as peças eram ajustadas manualmente umas com base em outras. Após os produtos prontos, para assegurar uma alta qualidade, era realizada uma inspeção de maneira informal. A inspeção formal só passou a ser necessária com a produção em massa e a necessidade de peças intercambiáveis.<sup>48</sup>

As abordagens da qualidade surgiram através de uma evolução progressiva, consequência de descobertas no século passado. Nos Estados Unidos foram classificadas em quatro “eras da qualidade”: inspeção, controle estatístico da qualidade, garantia da qualidade e gestão da qualidade total.<sup>48</sup>

No início do século XX, com a evolução das organizações manufatureiras para industriais e com a produção em larga escala houve enormes mudanças nos processos de trabalho para melhorar a produtividade. Os estudos de Taylor e, posteriormente Henry Ford culminaram na clássica divisão do trabalho em tempos e movimentos, com o uso de máquinas para auxiliar a produção em massa e uma forte preocupação com a uniformidade dos produtos. Essa situação contribuiu para o desenvolvimento da atividade de inspeção.<sup>48</sup>

A inspeção da qualidade envolvia uma série de atividades, como recontar, medir e separar os produtos com defeito. Como se concentrava no produto final, esse sistema não incorporava atividades de prevenção ou planos de melhoria, aumentando os custos, sem contribuir para melhorar a eficiência do processo.<sup>49</sup>

Nesta época, a qualidade percebida pelos clientes era em função do desempenho, utilidade e durabilidade do produto, atribuída a qualidade dos artífices.<sup>48</sup>

O ano de 1931 representou um marco no movimento da qualidade. Walter Shewhart, responsável pelo grupo de pesquisas da empresa de telefonia “*Bell Telephones Laboratories*” envolvido com a qualidade dos novos e complexos sistemas de comunicação que estavam sendo implantados naquele país publicou a obra *Economic Control of Quality of Manufactured Product*. O autor já na década de 20 tinha um questionamento em relação a qualidade e a variabilidade de bens e serviços encontrados na produção.<sup>50</sup> Ele desenvolveu um sistema de mensuração que ficou conhecido como Controle Estatístico de Processo (CEP). O CEP era expresso em gráfico para facilitar o controle e análise dos resultados de inspeção, um procedimento que ia além do processo de detecção e correção de produtos defeituosos para um estudo e prevenção dos problemas relacionados à qualidade, de modo a impedir que os produtos defeituosos fossem produzidos. Esse instrumental estatístico voltado para a medição e o controle da qualidade do produto final originou um novo enfoque denominado controle estatístico da qualidade.<sup>48, 49</sup>

A principal inovação foi a do reconhecimento da variabilidade como um atributo dos processos produtivos. A grande questão para os inspetores de qualidade passava a ser o reconhecimento do momento em que a variação do resultado do processo poderia ou não ser considerada natural.<sup>48</sup>

Com o início da Segunda Guerra Mundial e a necessidade de produzir armas em grande escala, os sistemas de controle da qualidade cresceu nas indústrias americanas, melhorando a qualidade e a confiabilidade nos armamentos bélicos. Dessa forma, o uso do controle estatístico do processo por amostragem passou a predominar, permitindo ganho de produtividade e qualidade na indústria.

No final dos anos 40, quando o controle da qualidade já estava reconhecido nos cursos de engenharia, os especialistas passaram a priorizar o desenho de métodos de trabalho que permitissem evitar os erros, dando início a era da garantia da qualidade.<sup>49</sup>

Entretanto a era da garantia da qualidade teve seu crescimento nos anos 50 e 60, quando houve uma grande evolução no gerenciamento das empresas, principalmente no Japão, incentivadas pela necessidade de

reconstrução da economia nipônica após a Segunda Guerra Mundial. Nessa época, desenvolveram-se quatro elementos básicos: os custos da qualidade e a engenharia da confiabilidade, ambos de Joseph Juran, o controle total da qualidade de Armand Feigenbaum e o programa de zero defeito de Phillip Crosby. Esses autores criaram uma série de ferramentas cujo objetivo era mostrar que os custos totais da qualidade poderiam ser reduzidos por meio de investimento na prevenção. Iniciava-se, assim, a era da garantia da qualidade, cujo objetivo era prevenir os problemas, porém usando mais do que técnicas estatísticas para esta finalidade.<sup>48</sup>

Esse enfoque representou um salto qualitativo na evolução da gestão da qualidade, passando de um enfoque baseado na detecção do erro para sua prevenção, tendo em vista a busca de soluções e padrões para evitar a recorrência dos mesmos.<sup>49</sup>

Em 1951, Juran foi o primeiro estudioso a apresentar a quantificação dos custos da qualidade, em seu livro *Quality Control Handbook*. Foi abordada a questão dos custos da não qualidade, quanto a organização perdia em função de defeitos na produção, representada pelo retrabalho e pela insatisfação dos clientes com os produtos de baixa qualidade. Juran considerava que os custos evitáveis eram fundamentais para as empresas, uma vez que poderiam evitar prejuízos financeiros e melhorar a competitividade da empresa no mercado.<sup>48</sup>

Em 1956, Armand Feigenbaum propôs um conceito mais avançado, o controle da qualidade total (TQC), partindo da premissa que qualidade é um conjunto de características do produto que satisfazem as necessidades do cliente, e engloba todo o ciclo, do planejamento da produção aos serviços de manutenção. É um modo de gerenciar organizações apoiando-se na busca da excelência.<sup>51</sup>

O autor acreditava numa abordagem sistêmica da qualidade, entendendo que ela devesse integrar esforços de todos os departamentos da empresa, uma vez que dependia de todos eles. Para Feigenbaum, implementar um controle de qualidade total ia muito além de usar ferramentas e aplicar alguns programas. Para o TQC dar certo, seria necessário que todas as pessoas no nível de gestão fossem conhecedoras do sistema que está sendo implementado, de modo a comunicá-lo corretamente às suas equipes.<sup>51</sup>

A engenharia de confiabilidade foi outro componente desenvolvido por Juran. Este campo, após a Segunda Guerra Mundial, esteve associado ao

crescimento da indústria aeroespacial e eletrônica nos EUA. Portanto, um dos seus principais pontos de apoio foi a área militar. Seu principal objetivo era garantir a durabilidade e a funcionalidade dos produtos ao longo do tempo, permitindo expandir a garantia dos produtos, tornando-se, assim, um importante diferencial competitivo.<sup>48</sup>

O programa de zero defeito, desenvolvido por Crosby, foi outro movimento da era da garantia da qualidade. Tinha como objetivo realizar, de uma só vez, a fabricação de um produto sem defeitos, evitando assim a necessidade de refazê-lo.<sup>52</sup> Ressaltava-se nesse programa questões como motivação e conscientização, dando menos ênfase a propostas específicas e técnicas de solução de problemas. O programa zero defeito, juntamente, com a engenharia da confiabilidade, o controle total da qualidade e os custos da qualidade expandiram as fronteiras da área da qualidade.<sup>48</sup>

Dessa forma, Edwards Deming, Joseph Juran, Armand Feigenbaum e Phillip Crosby empreenderam grandes esforços no exercício de práticas gerenciais voltadas à qualidade nas organizações (Wood, 1994). Com essas inovações foi possível obter níveis de qualidade bastante elevados.<sup>50, 53</sup>

A **tabela 1** abaixo demonstra com mais detalhes a evolução dos movimentos da qualidade.

**Tabela 1** - Evolução dos movimentos da qualidade - da inspeção a garantia da qualidade

Características	Etapas do monitoramento da qualidade		
	Inspeção	Controle Estatístico da Qualidade	Garantia da Qualidade
Preocupação básica	Verificação	Controle	Coordenação
Visão da qualidade	Um problema a ser resolvido	Um problema a ser resolvido	Um problema a ser resolvido, mas que seja enfrentado proativamente.
Ênfase	Uniformidade dos produtos	Uniformidades do produto com menos inspeção	Toda a cadeia de produção, desde o projeto até o mercado e a contribuição de todos os grupos funcionais
Métodos	Aparelhos de medidas e mensuração	Instrumentos e técnicas estatísticas	Programas e sistemas
Papel dos profissionais da qualidade	Inspeção, classificação, contagem e avaliação	Solução de problemas e a aplicação de métodos estatísticos	Mensuração, planejamento da qualidade e projeto de programas
Responsável pela qualidade	Departamento de inspeção	Os departamentos de fabricação e engenharia	Todos os departamentos
Orientação e abordagem	"inspeciona" a qualidade	"Controla" a qualidade	"Constrói" a qualidade

Fonte: Garvin, 2002.

Os trabalhos de Deming e Juran sobre métodos de controle estatístico, embora iniciados nos EUA, foram desenvolvidos e difundidos no Japão pela JUSE (União Japonesa de Cientistas e Engenheiros) como parte dos esforços de reconstrução do pós-guerra, principalmente para solucionar os problemas da telefonia. Em 1950, a JUSE coordenou uma campanha nacional para promover os princípios da qualidade, dando início a uma série de visitas e palestras ministradas por Deming e Juran. Essa campanha foi seguida de cursos de treinamento e formação de grupos de estudos, seminários, publicações periódicas para engenheiros, gerentes e supervisores, além de incentivos a empresas que estivessem implementando programas de qualidade.<sup>54</sup>

À medida que o movimento pela qualidade foi se desenvolvendo no Japão nas décadas de 60 e 70, não só supervisores e capatazes, mas também trabalhadores de chão de fábrica eram treinados e estimulados a participar de grupos de estudos para discutir problemas de qualidade e formas de solucioná-los.<sup>48</sup>

Com a difusão dos círculos de controle da qualidade<sup>4</sup> (CCQ) e de outras práticas organizacionais, tais como *Just in time* e *Kanban*, o controle de qualidade, antes responsabilidade dos engenheiros e gerentes de um departamento específico, passa a ser atividade rotineira de todos os trabalhadores e departamentos da empresa. A percepção do controle de qualidade como uma responsabilidade de todos os trabalhadores da empresa introduziu uma dimensão cultural e organizacional ao conceito de qualidade.<sup>54</sup>

Segundo Campos, o controle de qualidade total (TQC) japonês é baseado na participação de todos os setores da empresa e de todos os empregados no estudo e condução do controle de qualidade. Emprega elementos de várias fontes como o método cartesiano, o controle estatístico de processos, os conceitos sobre comportamento humano de Maslow e o conhecimento ocidental sobre qualidade.<sup>55</sup>

Ishikawa foi um dos tradutores das teorias norte-americanas para a realidade da cultura japonesa, contribuindo para o surgimento do TQC no estilo japonês. Em outros países, os japoneses preferem utilizar a sigla CWQC

---

<sup>4</sup> **Círculos de Controle da Qualidade (CCQ):** São grupos de funcionários que conduzem, de forma voluntária, procedimentos de controle de qualidade numa área da empresa. É uma atividade que faz parte do TQC, contribuindo para o desenvolvimento contínuo da empresa. (Pearson Education do Brasil, 2011)

(*Company Wide Quality Control*) para diferenciá-lo do sistema CTQ empregado por Feigenbaum.<sup>55</sup>

Depois que o Japão conseguiu demonstrar sua superioridade em qualidade é que Deming passou a ser solicitado por empresas americanas para proferir palestras sobre seus ensinamentos em gestão da qualidade. Diferente de Juran e Feigenbaum, cujas contribuições foram mais instrumentais, relacionadas às práticas de controle de qualidade, Deming contribuiu para mudar a cultura organizacional e os fundamentos da administração e de gestão de recursos humanos. Sua contribuição mais difundida foi o ciclo de Deming-Shewart ou ciclo PDCA (planejar, executar, checar e avaliar). As etapas do ciclo permite a intervenção em um processo com vistas a sua melhoria.<sup>58, 59</sup>

Para Garvin, algumas características do movimento da qualidade japonesa como a motivação e a necessidade de melhoria, o envolvimento da alta gerência, uma organização e infraestrutura nacional, liderança centralizada e um maciço programa de treinamento estavam ausentes no movimento americano, durante o período pós-guerra, e foram fatores determinantes para o sucesso do modelo japonês até os dias de hoje.<sup>48</sup>

Em síntese, o controle de qualidade total é um novo modelo gerencial centrado no controle de processos, tendo como meta a satisfação das necessidades das pessoas (consumidores, empregados, acionistas e vizinhos). O controle da qualidade, no contexto do TQC, é exercer o “controle” sobre as dimensões da qualidade total (qualidade, custo, entrega, moral e segurança). O objetivo mais importante deste controle é garantir a qualidade do produto para o cliente interno e externo.<sup>55</sup>

### **2.3.2 Gestão da Qualidade Total**

Segundo Turchi parece haver um consenso sobre a imprecisão e ambiguidade do conceito de qualidade total. De fato, o termo qualidade assumiu diferentes significados, dependendo não só do enfoque teórico-metodológico como também do período histórico e do processo produtivo.<sup>54</sup> O significado do termo qualidade encontrado por Reeves e Bednar, nas discussões de Aristóteles, Sócrates e Platão referia-se a um padrão ideal de excelência moral que deveria ser buscado pela sociedade grega.<sup>56</sup>

Na Europa, no período da pré-Revolução Industrial, a qualidade de um produto era definida pela reputação da habilidade e do talento do artesão que o produzia. Embora o termo qualidade tenha permanecido ao longo do tempo sempre associado à ideia de excelência ou superioridade de um produto ou serviço, o conceito foi aos poucos incorporando outras dimensões de natureza quantitativa, sendo a primeira delas o valor de mercado.<sup>54</sup>

Desde a Revolução Industrial ao início do século XX, o conceito de qualidade permaneceu associado à ideia do menor preço pelo qual um produto poderia ser trazido ao mercado. De fato, a questão do valor está ainda presente nas definições contemporâneas de qualidade. A ideia de qualidade associada à redução de desperdício de matéria-prima, tempo, recursos humanos e ao melhor uso dos equipamentos para reduzir custos de produção é um argumento recorrente dos teóricos da qualidade.<sup>54</sup>

Com o desenvolvimento do sistema de produção e consumo de massa a partir dos anos 30, a qualidade incorporou o significado de produção em conformidade com as especificações do projeto, num contexto histórico influenciado pelos princípios e práticas tayloristas, levando a uma intensificação do controle sobre todas as etapas do processo produtivo e requerendo inspeção permanente do produto final.<sup>54</sup>

A necessidade de reduzir custos de inspeção levou as empresas a adotarem conceitos e técnicas estatísticas para controle de qualidade da produção, agregando outra dimensão quantitativa, além de preço à definição de qualidade.<sup>54</sup>

O desenvolvimento das bases teóricas do modelo de qualidade total é atribuído ao trabalho de Shewhart sobre controle estatístico de processos. O autor pesquisando indicadores e padrões para quantificar qualidade, introduziu a análise amostral e de variância ao processo de controle de qualidade.

A partir de 1950, o conceito de qualidade incorporou a ideia de que um produto, além de estar em conformidade com as especificações do projeto, deveria atender as necessidades dos usuários. Logo, a obediência às especificações do projeto, embora necessária, não era suficiente para definir a qualidade de um produto. Uma empresa interessada em produzir qualidade deveria realizar esforços no sentido de conhecer e atender as reais necessidades de seus clientes.<sup>54</sup>

A novidade desse conceito é incorporar a idéia de que qualidade deve transcender a fase de inspeção e ser construída na concepção do projeto. Nesse sentido, qualidade entendida como adequação ao uso, deve ser buscada não apenas no controle da produção final, mas também na própria concepção e especificação do produto e dos processos produtivos.<sup>48</sup>

Desde o final da década de 70, o desenvolvimento de uma abordagem mais compreensiva da qualidade no Ocidente parece ter ocorrido em função da crescente terceirização da economia. A expansão do setor de serviços nos EUA e demais economias ocidentais é apontada por Reeves e Bednar como a principal força definidora de uma visão de qualidade que incorpora a idéia de satisfazer, e mesmo, exceder às expectativas dos clientes.<sup>56</sup>

Controle total de qualidade, gestão pela qualidade, busca da excelência pela qualidade, gestão estratégica pela qualidade, gestão da qualidade total são algumas das denominações encontradas na literatura contemporânea, utilizadas pelas empresas para designar um tipo de administração orientada pelo objetivo de satisfazer clientes por meio de melhoria contínua.<sup>54</sup>

A gestão da qualidade total ou *Total Quality Management* (TQM) foi definida por Juran como "sistema de atividades dirigidas para se atingir clientes satisfeitos, empregados com responsabilidade e autoridade, maior faturamento e menor custo."<sup>57</sup>

Já o Departamento de Defesa dos EUA conceituou TQM como "atividades de melhoria contínua envolvendo todos em uma organização num esforço integrado na direção da melhoria do desempenho em cada nível da organização".<sup>58</sup>

Segundo Cordeiro (2004), a gestão da qualidade total exige um desempenho organizacional que vá além das expectativas dos clientes. Superado o entendimento da qualidade como conformidade do produto a um padrão, é preciso olhar para a conformidade do produto às expectativas dos clientes.<sup>59</sup>

Apesar das diferenças encontradas na literatura nas práticas e técnicas utilizadas para atender as necessidades e expectativas dos clientes, pesquisas indicam a existência de um conjunto de princípios comuns e interdependentes entre as diversas abordagens de qualidade. O foco no cliente, a busca de melhoria contínua e a idéia de organizações como processos contínuos são

elementos comuns encontrados, ainda que de forma pouco explícita, nos diversos conceitos e modelos de qualidade total.<sup>54</sup>

A partir dos anos 80 e 90, no Brasil e no mundo, o TQM foi amplamente implementado em empresas de vários segmentos industriais e de serviços, de pequeno, médio e grande porte. Com a abertura da economia, qualidade e custo passaram a ser importantes critérios competitivos para as empresas brasileiras. Em 1992, uma pesquisa da Confederação Nacional da Indústria revelou que 68% das grandes companhias nacionais já atingiam elevado grau de uso de tecnologias para aumentar a qualidade e a produtividade.<sup>58</sup>

Ao longo da década de 90, várias empresas adotaram programas de qualidade total. As razões para essa grande difusão estavam relacionadas ao interesse de conhecer as ferramentas que haviam propiciado tão rápido e sólido renascimento industrial ao Japão e a programas governamentais, como o programa Brasileiro de Qualidade e Produtividade e o Prêmio Nacional de Qualidade. A exigência de certificados da qualidade ISO 9001 por várias cadeias produtivas também ajudou a reforçar essa tendência.<sup>58, 59</sup>

A nova era da qualidade, baseada na gestão da qualidade total, requeria uma redefinição da missão e dos objetivos da organização, assim como do papel dos gerentes e demais trabalhadores. Na nova abordagem, as organizações teriam seus lucros maximizados, assim como sua sobrevivência a longo prazo garantida, se seguissem o princípio básico de satisfazer as expectativas dos clientes. Esse princípio de atender ou satisfazer os clientes por meio de melhorias constantes demanda, e ao mesmo tempo resulta, em mudanças na organização e gestão do trabalho.<sup>49</sup>

Em um mundo caracterizado por um rápido ritmo de inovações de produtos e serviços e por uma grande variedade em sua oferta, as expectativas dos clientes seguem essas mesmas características. Dessa maneira, pode-se dizer que a qualidade deve estar orientada aos clientes, a satisfazer as necessidades multidimensionais e dinâmicas destes.<sup>49</sup>

As definições apresentam a gestão da qualidade total como uma estratégia de fazer negócios que objetiva maximizar a competitividade de uma empresa por meio de um conjunto de conceitos fundamentais de gestão e técnicas de gestão da qualidade. Nesse sentido, a gestão da qualidade pode ser entendida como uma filosofia ou uma abordagem de gestão que se

constitui de um conjunto de princípios que se reforçam mutuamente e que são sustentados por um conjunto de técnicas.<sup>58</sup>

Assim, as diferenças mais importantes entre os enfoques descritos anteriormente e a gestão da qualidade total incide no fato da orientação de satisfazer as necessidades dos clientes, no papel de liderança da alta direção, no estabelecimento de formas de gestão e políticas de recursos humanos que propiciem a participação, o compromisso, a cooperação e a melhoria contínua, como uma característica proativa da gestão da qualidade necessária para competitividade dos mercados atuais.<sup>54</sup>

Cabe destacar que os enfoques da garantia da qualidade e da gestão da qualidade total apresentam diferenças quanto aos objetivos almejados e o modo de alcançá-los, no entanto não são incompatíveis. A gestão da qualidade total incorpora os princípios da garantia da qualidade. Enquanto a garantia da qualidade busca a adequação dos processos produtivos às normas padrão, a gestão da qualidade total, além de incorporar os avanços do enfoque da garantia da qualidade, requer o envolvimento de todos os membros da organização na melhoria dos processos, com o objetivo de incrementar, de modo contínuo, a eficácia e a eficiência dos mesmos.<sup>49</sup> O **quadro 2** esquematiza, de maneira geral, o perfil desses dois enfoques.

**Quadro 2** - Principais diferenças entre os enfoques da garantia da qualidade e da gestão da qualidade total

	<b>Garantia da Qualidade</b>	<b>Gestão da Qualidade Total</b>
<b>Visão e conceito de qualidade</b>	Conformidade com as especificações	Satisfazer expectativas. Busca da excelência
<b>Filosofia da gestão</b>	Produzir bens e serviços com o nível de qualidade adequado (Enfoque estático)	Melhorar continuamente a qualidade em todos os aspectos da organização
<b>Impacto sobre a competitividade da empresa</b>	Pouca atenção à competitividade (Enfoque interno)	Atenção prioritária a competitividade. (Enfoque interno e externo)
<b>Objetivos</b>	Prevenir erros, fazer as coisas corretas de primeira. (Eficiência)	Satisfazer o cliente interno e externo; maximizar valor para o usuário. (Eficácia)
<b>Alcance do enfoque</b>	Todas as unidades de trabalho relacionadas ao processo produtivo	Toda a organização
<b>Métodos de trabalho</b>	Sistematização de processos	Estabelecimento de objetivos, mobilização de toda organização.
<b>Recursos Humanos Formação</b>	Formação das pessoas que desenvolvem tarefas que influenciam a qualidade do produto/serviço.	Considera que o desenvolvimento das pessoas é fonte de vantagem competitiva
<b>Designação de responsabilidades</b>	O departamento de qualidade é o responsável pelo desenho e implementação dos programas de qualidade. A direção geral faz um seguimento periódico.	O departamento de qualidade desenha os objetivos da qualidade, estabelece o programa de atuação e é consultor para outros departamentos. A direção geral lidera a sua implementação.

Fonte: Luzón, Peris, González, 2001.

Pode-se dizer, numa caracterização mais ampla da gestão da qualidade total, que essa abordagem se baseia numa série de princípios que, de forma explícita ou implícita estão presentes na sua teoria ou nas formas de sua aplicação. Esse conjunto de oito princípios, descritos abaixo, tem um caráter sistêmico, com uma forte inter-relação entre os mesmos.

1. **Foco no cliente** – o cliente deve ser a preocupação central das organizações. Envolve a identificação das suas necessidades, a determinação de requisitos e a avaliação da sua satisfação.

2. **Liderança** – os líderes devem criar ambientes internos de cooperação para que os objetivos da organização sejam atingidos.
3. **Envolvimento de pessoas** – as pessoas são a força motriz dos processos. Propiciar seu desenvolvimento traz benefícios para a empresa.
4. **Abordagem de processo** – cada atividade da empresa é um processo que pode ter impacto no seu resultado final.
5. **Abordagem sistêmica** – constitui a identificação e gerenciamento de um sistema de processos inter-relacionados.
6. **Melhoria contínua** – gerir pela qualidade significa incorporar a melhoria contínua como elemento norteador da organização.
7. **Tomada de decisões baseada em fatos** – todas as ferramentas que permitam análise acurada e monitoramento das informações são subsídios para a tomada de decisões.
8. **Benefício mútuo nas relações com fornecedores** – estabelecer relações de confiança e cooperação é uma estratégia para agregar valor para o cliente.<sup>59</sup>

A partir do ano 2000, a expressão gestão da qualidade total foi substituída pela expressão gestão da qualidade. No entanto, apesar dessa mudança de terminologia e abordagem, a gestão da qualidade continuou com importância crescente, pressupondo melhoria contínua e aprendizado constante no interior da organização.<sup>58, 59</sup>

### 2.3.3 Gestão da Qualidade – ISO 9001:2008

A evolução da gestão da qualidade levou ao surgimento, já a partir dos anos 50, dos primeiros sistemas de gestão da qualidade (SGQ). Criados com o objetivo de estabelecer um conjunto de atividades que interagem para garantir o atendimento dos requisitos dos clientes ao longo do ciclo produtivo.<sup>58</sup>

Em 1987, a *International Organization for Standardization* (ISO) criou o primeiro modelo internacional de sistema de qualidade. A primeira edição das normas da série ISO 9000 foi baseada em experiências das normas britânicas. A ISO lançou a segunda edição, em 1994, no entanto, sofreu diversas críticas da comunidade empresarial. Em 2000, a ISO editou a terceira revisão da norma, incorporando várias mudanças, tendo como objetivo tornar o sistema mais robusto. O sistema da qualidade definido na ISO 9001 é tido hoje como uma referência de boas práticas em gestão da qualidade para qualquer tipo e porte de organização.<sup>60</sup> A quarta versão da ISO 9001, editada no final de 2008, manteve inalterado o conjunto de requisitos de gestão da qualidade. As alterações propostas modificaram apenas a redação ou detalhamento de alguns requisitos, visando dar maior precisão ao texto e melhorar a interpretação dos requisitos. Cabe ressaltar que a edição brasileira da ISO 9001:2008, editada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), recebe a nomenclatura NBR ISO 9001:2008, por ser oficialmente uma norma brasileira. No entanto, neste trabalho, adotou-se o termo ISO 9001:2008.<sup>60</sup>

O sistema de gestão da qualidade ISO 9001:2008 fundamenta-se nos princípios de gestão da qualidade, resultado da evolução do conceito e da prática da qualidade nas últimas décadas e das contribuições dos principais autores da qualidade (Juran, Deming, Feigenbaum, Ishikawa). Tem sido adotado por inúmeras organizações no Brasil e no exterior, como parte da estratégia das empresas para melhorar a competitividade no mercado.<sup>61</sup>

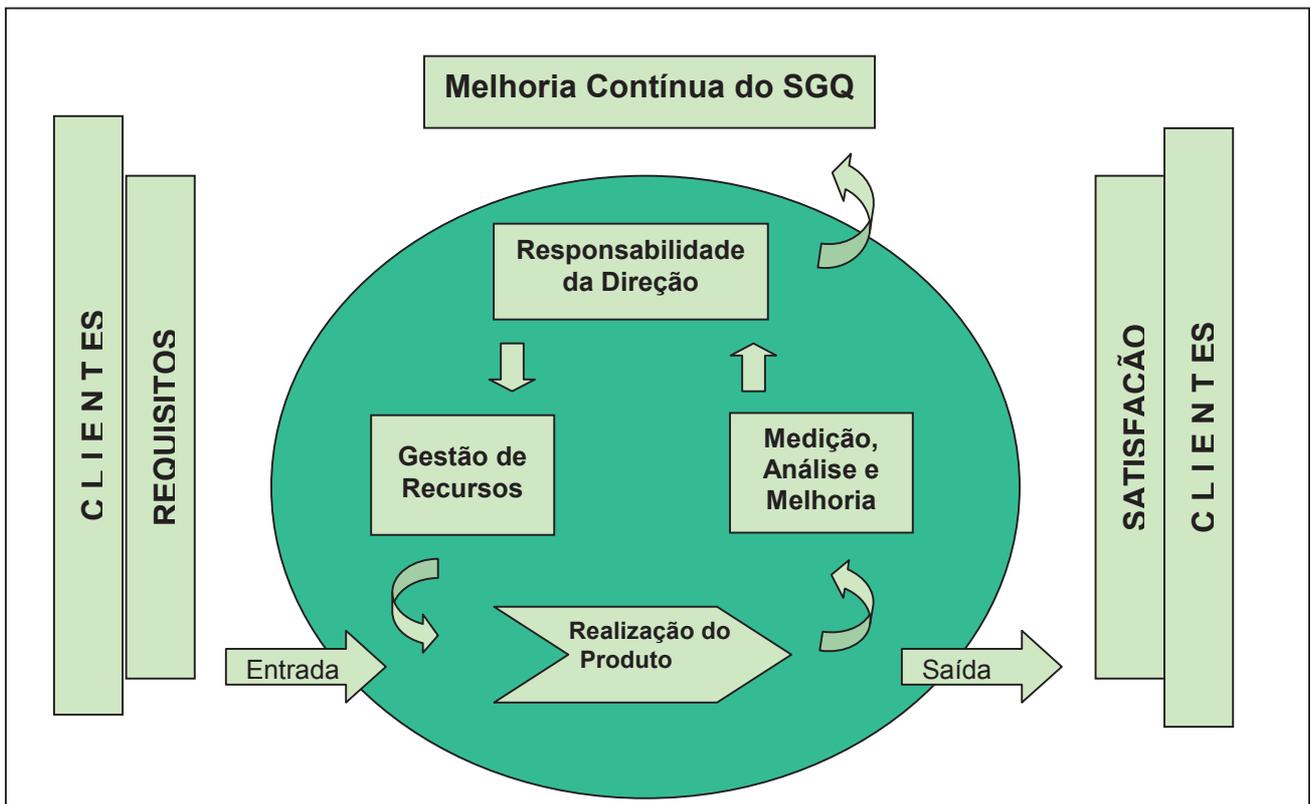
Existem, no Brasil, até agosto de 2011, 16.244 certificados ISO 9001 válidos. Em 1990, eram apenas 18 certificados detidos por 13 empresas. Mundialmente, até 2007, eram 951.486 certificados distribuídos por 175 países, com um crescimento de 6% em relação a 2006. Tal fato demonstra a importância da gestão da qualidade nas últimas décadas.<sup>58, 61</sup>

Segundo Carpinetti, o entendimento predominante nas últimas décadas e que representa a tendência futura é a ampliação do conceito de qualidade com a satisfação dos clientes. Essa definição contempla adequação ao uso, e ao mesmo tempo, conformidade com as especificações do produto.<sup>58</sup> A ISO (2005) conceitua qualidade como: “grau no qual um conjunto de características inerentes satisfaz a requisitos”.<sup>62</sup>

Para a implementação dos requisitos da ISO 9001:2008, deve-se compreender os oito princípios da gestão da qualidade total: (1) foco no cliente; (2) liderança; (3) envolvimento das pessoas; (4) abordagem de processo; (5) abordagem sistêmica para a gestão; (6) melhoria contínua; (7) tomada de decisão baseada em fatos e (8) benefícios mútuos nas relações com os fornecedores.<sup>61</sup>

A ISO é uma norma que especifica requisitos para um sistema de gestão da qualidade que pode ser usado pelas organizações para aplicação interna, para certificação ou para fins contratuais. Promove a adoção de uma abordagem de processo para o desenvolvimento, implementação e melhoria da eficácia de um sistema de gestão da qualidade, visando aumentar a satisfação do cliente pelo atendimento aos seus requisitos.<sup>60</sup>

O modelo de gestão da qualidade baseado numa abordagem de processo, conforme ilustra a **figura 10**, evidencia que os clientes desempenham um papel significativo na definição dos requisitos como entradas. O monitoramento da satisfação do cliente requer a avaliação de informações relativas à percepção do cliente sobre a organização. A figura 10 também mostra os processos de gestão da qualidade e a inter-relação entre eles.<sup>60</sup>



**Figura 10** - Modelo de um sistema de gestão da qualidade baseado em processos

Fonte: ABNT ISO 9001:2008

Carpinetti, Miguel e Gerolamo destacam que a implementação criteriosa dos requisitos de gestão da qualidade estabelecidos na ISO 9001:2008 aumenta a eficácia e eficiência da empresa na realização da sua missão, impulsionando a competitividade do negócio. Ainda que a ISO seja uma norma bastante genérica, leva as empresas a desenvolverem uma cultura organizacional baseada nos conceitos de foco no cliente, liderança para a qualidade, visão sistêmica e de processos e para melhoria contínua.<sup>61</sup>

### **3. Metodologia**

Trata-se de uma pesquisa exploratória. Tendo em vista o objetivo geral do estudo, a metodologia foi dividida em duas etapas: na primeira etapa foi realizada análise documental e na segunda revisão sistemática da literatura. Dessa forma, foi possível propor um programa de qualidade para o INCA implementar nos centros de pesquisa clínica da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer.

#### **3.1 Primeira etapa – Análise documental**

Foi realizada análise documental visando responder aos seguintes objetivos específicos do estudo:

- Analisar criticamente o papel dos centros de pesquisa clínica na promoção da qualidade dos estudos clínicos à luz das diretrizes internacionais e nacionais
- Revisar o estado atual de conhecimento sobre programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica.
- Comparar os padrões das Boas Práticas Clínicas e da ISO 9001:2008

Segundo Ludke e Andre, a análise documental busca "identificar informações factuais nos documentos a partir de questões e hipóteses de interesse".<sup>63</sup>

A análise documental baseou-se na identificação e localização das principais diretrizes internacionais e nacionais que norteiam a pesquisa clínica, para avaliação do papel dos centros de pesquisa clínica na promoção da qualidade dos estudos clínicos.

As diretrizes internacionais selecionadas foram: Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (GCP/ICH) de 1996, Diretiva europeia para condução de pesquisas clínicas de 2005 e Documento das Américas de 2005. Em relação às diretrizes nacionais foram

selecionadas: Resolução nº 196/1996, Resolução nº 251/1997, Resolução nº 292/1999 e a Instrução Normativa número 04 de 2009 da ANVISA.

Foi realizada análise documental da norma ISO 9001:2008 para comparar os seus requisitos aos padrões do GCP. Tal comparação teve como finalidade identificar requisitos presentes na ISO 9001:2008 que complementassem o GCP, a fim de agregar valor para o INCA no desenvolvimento de um programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica da RNPCC.

Os padrões estabelecidos no manual de Boas Práticas Clínicas (GCP) da Conferência Internacional de Harmonização são considerados o padrão ouro para o desenho e condução dos estudos clínicos com ou sem intervenção.

A norma ISO 9001:2008, elaborada pelo Comitê Técnico *Quality Management and Quality Assurance*, subcomitê *Quality Systems*, possui requisitos genéricos, podendo ser aplicável a todas as organizações, independente do seu tipo, porte ou do produto/serviço que oferecem.<sup>60</sup>

Cabe ressaltar que a ISO 9001:2008 vem sendo implementada em outros segmentos da pesquisa clínica, como indústrias farmacêuticas, organizações representativas de pesquisa clínica (ORPC) e centros de pesquisa básica com resultados positivos na melhoria de seus processos.

### **3.2 Segunda etapa – Revisão sistemática**

Tendo em vista que a revisão sistemática consiste numa “revisão planejada para responder a uma pergunta específica, utilizando métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos, e para coletar e analisar os dados destes estudos incluídos na revisão”<sup>64</sup> a mesma foi realizada com a finalidade de responder aos seguintes objetivos específicos:

- Revisar o estado atual de conhecimento sobre programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica
- Identificar os elementos para o desenvolvimento de um programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer.

O *Cochrane Handbook*, da colaboração *Cochrane*, recomenda que a revisão sistemática seja efetuada em sete passos:<sup>64</sup>

1. Formulação da pergunta
2. Localização e seleção dos estudos
3. Avaliação Crítica dos estudos
4. Coleta de Dados
5. Análise e apresentação dos dados
6. Interpretação dos resultados
7. Aperfeiçoamento e atualização

### **3.2.1 Questão norteadora**

Quais são os elementos para o desenvolvimento de um programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer (RNPPC), visando aumentar a confiabilidade dos dados, a adesão às Boas Práticas Clínicas e a proteção dos sujeitos da pesquisa?

### **3.2.2 Identificação dos estudos**

A condução de uma busca minuciosa para identificar os estudos relevantes é um fator essencial para minimizar vieses no processo de revisão. A realização da busca deve ser transparente e documentada de forma que seja possível ser avaliada e reproduzida.<sup>65</sup>

A busca na literatura foi realizada com o objetivo de identificar estudos sobre programas de qualidade desenvolvidos em centros de pesquisa clínica, sem restrição de período e tipo de estudo, porém limitada aos idiomas português, inglês e espanhol.

As bases de dados utilizadas foram: MEDLINE (via pubmed), LILACS, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, CINAHL (via EBSCO) e SCIENCE DIRECT.

Para Jadad, Moher e Klassen, a busca manual de artigos pode aumentar a amplitude da busca, já que é possível recuperar estudos que podem ter sido perdidos na busca nas bases de dados eletrônicas. Os autores sugerem que uma revisão adequada deve usar pelo menos três fontes de informação. Uma combinação efetiva envolveria a busca em pelo menos uma base de dados, a busca manual da lista de referências dos estudos relevantes para a revisão e o contato com os autores dos estudos elegíveis para esclarecimento ou solicitação de informações adicionais.<sup>66</sup>

Nesse sentido, foram recuperados materiais adicionais por meio das listas de referências dos artigos relevantes para a revisão e da busca manual em revistas científicas específicas para pesquisa clínica, como uma estratégia de recuperar os artigos relevantes sobre a questão investigada. As revistas pesquisadas foram: *Controlled Clinical Trials*, no período de 2002 a junho de 2012; *Clinical Trials*, de 2004 a junho de 2012 e *The Monitor*, de 2007 a junho de 2012. Os artigos nas revistas *Clinical Trials* e *The Monitor* só estavam disponíveis a partir das datas mencionadas acima.

A estratégia de busca utilizada para identificar os estudos em cada base de dados está descrita abaixo no **Quadro 3**. Cabe ressaltar que a estratégia de busca foi adaptada para cada base de dados consultada.

O conjunto de estudos identificados foi exportado das bases originais para um programa de gerenciamento de referências (EndNote versão X1), a fim de identificar e eliminar estudos duplicados.

**Quadro 3 - Estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas**

<b>Base de Dados</b>	<b>Data da Busca</b>	<b>Nº de Citações</b>
<b>MEDLINE (Via Pubmed)</b>		
("quality control"[MeSH Terms]) OR "total quality management"[MeSH Terms]) OR "quality improvement"[MeSH Terms]) OR "quality assurance"[Title/Abstract]) OR "continuous quality management"[Title/Abstract]) OR "quality management"[Title/Abstract]) OR "quality systems"[Title/Abstract]) OR "quality indicators"[Title/Abstract]) OR "quality control"[Title/Abstract]) OR "total quality management"[Title/Abstract]) OR "quality improvement"[Title/Abstract]) AND ("biomedical research center"[Title/Abstract]) OR "biomedical research centers"[Title/Abstract]) OR "research center"[Title/Abstract]) OR "research site"[Title/Abstract]) OR "research sites"[Title/Abstract]) OR "clinical research center"[Title/Abstract]) OR "clinical research site"[Title/Abstract]) OR "clinical research sites"[Title/Abstract]) OR "clinical trial site"[Title/Abstract]) OR "clinical trial sites"[Title/Abstract]) OR "investigative site"[Title/Abstract]) OR "investigative sites"[Title/Abstract]) OR "investigator site"[Title/Abstract]) OR "investigator sites"[Title/Abstract]) OR "clinical sites"[Title/Abstract])	<b>28/05/2012</b>	<b>114</b>
<b>SCOPUS</b>		
TITLE-ABS-KEY("quality control" OR "total quality management" OR "quality improvement" OR "Quality assurance" OR "continuous quality management" OR "quality management" OR "quality systems" OR "Quality indicators") AND ALL("Biomedical research center" OR "biomedical research centers" OR "clinical trial sites " OR "research center" OR "research site" OR "research sites" OR "clinical research center" OR "clinical research site" OR "clinical research sites" OR "Clinical trial site" OR "clinical trial sites" OR "investigative site" OR "investigative sites" OR "investigator site" OR "investigator sites" OR "clinical site" OR "clinical sites")	<b>06/06/2012</b>	<b>166</b>
<b>CINAHL (via EBSCO)</b>		
MW "quality control" OR AB "quality control" OR MW "total quality management" OR AB "total quality management" OR AB "quality improvement" OR MW "Quality assurance" OR AB "Quality Assurance" OR AB "continuous quality management" OR AB "quality management" OR MW "Quality management" OR AB "quality systems" OR AB "Quality indicators" AND TX "biomedical research center" OR TX "biomedical research centers" OR TX "research center" OR TX "research site" OR TX "research sites" OR TX "clinical research center" OR TX "clinical research site" OR TX "clinical research sites" OR TX "Clinical trial site" OR TX "clinical trial sites" OR TX "investigative site" OR TX "investigative sites" OR TX "investigator site" OR TX "investigator sites" OR TX "clinical site" OR TX "clinical sites"	<b>06/06/2012</b>	<b>156</b>
<b>SCIENCE DIRECT</b>		
(TITLE-ABS-KEY("quality control" OR "total quality management" OR "quality improvement" OR "Quality assurance" OR "continuous quality management" OR "quality management" OR "quality systems" OR "Quality indicators") AND ALL("Biomedical research center" OR "biomedical research centers" OR clinical trial sites " OR	<b>06/06/2012</b>	<b>166</b>

"research center" OR "research site" OR "research sites" OR "clinical research center" OR "clinical research site" OR "clinical research sites" OR "Clinical trial site" OR "clinical trial sites" OR "investigative site" OR "investigative sites" OR "investigator site" OR "investigator sites" OR "clinical site" OR "clinical sites")		
<b>LILACS</b>		
"pesquisa biomédica" AND (qualidade OR "controle de qualidade" OR "qualidade total" OR "ISO 9000" OR "gestão de qualidade") - Todos os índices	<b>18/06/2012</b>	<b>38</b>
<b>WEB OF SCIENCE</b>		
TOPIC=("quality control" OR "total quality management" OR "quality improvement" OR "quality assurance" OR "continuous quality management" OR "quality management" OR "quality systems" OR "Quality indicators") AND Topic=("Biomedical research center" OR "biomedical research centers" OR "clinical trial sites " OR "research center" OR "research site" OR "research sites" OR "clinical research center" OR "clinical research site" OR "clinical research sites" OR "Clinical trial site" OR "clinical trial sites" OR "investigative site" OR "investigative sites" OR "investigator site" OR "investigator sites" OR "clinical site" OR "clinical sites")	<b>18/06/2012</b>	<b>147</b>
<b>TOTAL:</b>		<b>787</b>

### 3.2.3 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas: na primeira etapa dois revisores de forma independente (DCVA e WM) avaliaram os títulos e os resumos conforme os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos (**Quadro 4**) para identificar os estudos potencialmente relevantes. As divergências e dúvidas foram resolvidas por consenso. Na segunda etapa, os estudos potencialmente relevantes foram submetidos à leitura na íntegra também por dois revisores e sua seleção para inclusão na revisão implicou no preenchimento dos seguintes critérios de elegibilidade: padrões de excelência ou de qualidade para centros de pesquisa clínica e programas de qualidade para centros de pesquisa clínica.

As divergências foram resolvidas por consenso entre os revisores. O processo de seleção dos estudos deve ser explícito e conduzido de forma a minimizar o risco de erros e vieses de seleção. O objetivo na seleção é assegurar que a maioria dos estudos relevantes foram incluídos na revisão.<sup>65</sup>

Cabe ressaltar que na etapa de leitura dos artigos na íntegra, as referências bibliográficas que foram identificadas e consideradas relevantes foram avaliadas quanto aos mesmos critérios já expostos anteriormente, com o objetivo de identificar o máximo de estudos relevantes para a revisão.

**Quadro 4 - Critérios de inclusão e exclusão**

<b>Critérios de Inclusão</b>
Estudos em português, inglês e espanhol
Estudos sobre qualidade nos ensaios clínicos
Estudos sobre atributos dos centros de pesquisa clínica
Estudos sobre garantia da qualidade nos protocolos de pesquisa ou ensaios clínicos
Estudos sobre garantia da qualidade para centros de pesquisa clínica
Estudos sobre programas de qualidade (garantia da qualidade ou controle da qualidade) para ensaios clínicos
Estudos sobre programas para pesquisa
Estudos sobre gestão de centros de pesquisa clínica ou de estudos multicêntricos
Estudos sobre adesão dos centros de pesquisa clínica as Boas Práticas Clínicas ou promoção das Boas Práticas Clínicas nos ensaios clínicos

<b>Critérios de Exclusão</b>
Estudos duplicados, apresentações, capítulos de livro, resumos de conferências e editoriais.
Estudos de terapia celular
Estudos observacionais
Estudos sobre auditoria ou inspeção em centros de pesquisa clínica
Estudos de radiologia
Estudos de radioterapia
Estudos sobre genética e genômica
Estudos sobre rede de ensaios clínicos
Ensaio Clínicos
Estudos em animais e "in vitro"
Estudos sobre revisão sistemática
Estudos sobre nutrição, enfermagem e odontologia.
Estudos sobre qualidade da água, solo e ar.
Estudos sobre ética em pesquisa clínica
Estudos sobre gerenciamento e qualidade dos dados
Estudos sobre qualidade na atenção primária, secundária ou terciária
Estudos sobre bioequivalência
Estudos sobre estratégias de recrutamento em pesquisa clínica
Estudos sobre abordagens de monitoria dos ensaios clínicos
Estudos sobre sistemas de qualidade utilizados por patrocinadores de ensaios clínicos

### 3.2.4 Extração dos dados

Um formulário padronizado (**Anexo 1**) foi utilizado para extração dos dados dos estudos incluídos na revisão levando em consideração as características dos estudos e dos programas de qualidade desenvolvidos nos centros de pesquisa clínica. Os dados extraídos corresponderam apenas ao que estava registrado ou podia ser inferido de forma direta, não sendo possível a consulta ou solicitação de informações adicionais aos autores dos artigos.

Os dois revisores independentes extraíram e armazenaram os dados em uma planilha no software Excel<sup>®</sup>, contendo os seguintes campos:

- **Informação Geral:** Data da extração dos dados, autor, título do artigo, ano e país da publicação.
- **Características dos estudos:** Objetivos dos estudos, metodologia, elementos adotados nos programas de qualidade, impacto dos programas de qualidade na condução dos estudos clínicos, conclusão e limites.

As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso.

### 3.2.5 Avaliação da qualidade

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão não foi realizada, visto que as ferramentas disponíveis na literatura não são aplicáveis para estudos de natureza descritiva, como foi o caso dos estudos incluídos na revisão.

### 3.2.6 Síntese das evidências

As análises e síntese dos dados foram apresentadas numa perspectiva narrativa, tendo em vista a natureza diversificada dos estudos incluídos na revisão sistemática, impedindo estimar medidas de síntese. Foram elaborados tabelas e quadros de análise dos dados com categorização das informações descritas nos estudos incluídos na revisão.

## **4. Resultados e discussão**

A partir das informações obtidas na análise documental e na revisão sistemática os resultados do estudo serão apresentados nos seguintes tópicos:

- Papel dos centros de pesquisa clínica na promoção da qualidade dos estudos clínicos à luz das diretrizes internacionais e nacionais;
- Elementos para um programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer;
- Comparação dos padrões das Boas Práticas Clínicas e da ISO 9001:2008

### **4.1 Papel dos centros de pesquisa na promoção da qualidade dos estudos clínicos à luz das diretrizes internacionais e nacionais**

O papel desempenhado pelos centros de pesquisa clínica na promoção da qualidade dos estudos clínicos é baseado em diretrizes internacionais e nacionais que norteiam a pesquisa clínica.

Essas diretrizes contemplam: (i) Manual de Boas Práticas Clínicas; (ii) Diretiva Européia para condução de pesquisas clínicas; (iii) Documento das Américas; (iv) Resolução nº 196 de 10 de Outubro de 1996; (v) Resolução nº 251 de 07 de Agosto de 1997; (vi) Resolução nº 292 de 08 de Julho de 1999; (vii) Instrução Normativa número 04, de 11 de maio de 2009. Nesse tópico serão apresentados os resultados dos documentos encontrados na análise documental

#### **4.1.2 Manual de Boas Práticas Clínicas**

Nas décadas de 50 e 60, nos EUA, ocorreram diversas violações aos direitos humanos de pacientes pertencentes a populações vulneráveis (prisioneiros e indivíduos mentalmente incapazes). Foram registradas diversas tragédias em pesquisas envolvendo seres humanos, nos quais os princípios éticos da autonomia, justiça, beneficência e não maleficência não foram respeitados.

Em 1964, a Associação Médica Mundial, elaborou a Declaração de Helsinque, um documento sobre princípios éticos para pesquisas médicas envolvendo seres humanos, protegendo os direitos dos sujeitos da pesquisa e introduzindo o conceito de Comitê de Ética em Pesquisa.

Em 1966, Henry Beecher, anestesista de Harvard, publicou um artigo sobre pesquisas antiéticas realizadas nos EUA e publicadas em revistas médicas renomadas. Beecher chamou atenção para os experimentos que foram conduzidos nos EUA, ressaltando que foram semelhantes às atrocidades cometidas aos seres humanos na época do nazismo. Sendo assim, seu artigo teve um importante impacto na criação das regulamentações envolvendo pesquisa em seres humanos.<sup>68</sup>

Para o governo americano, a Declaração de Helsinque não foi considerada suficiente para garantir a proteção dos sujeitos da pesquisa, sendo necessário implementá-la como lei federal. Em 1977, o FDA elaborou regras e ações punitivas e decidiu que os investigadores e patrocinadores teriam obrigações na condução dos estudos clínicos. Assim, em 1981, foram implementadas as diretrizes das Boas Práticas Clínicas no país.

No período entre 1986 e 1990, na Comunidade Européia (CE), alguns documentos sobre o desenho e a condução dos estudos clínicos também foram elaborados. Em 1986, na Inglaterra, foi criado um Manual da Associação das Indústrias Farmacêuticas inglesas. Em 1989, nos países nórdicos, foi estabelecido um manual de *Good Clinical Practice* (GCP). Na França, em 1991, o GCP foi implementado como lei local.

Em 1990, foi publicado o GCP da CE e, em 1991, tornou-se operacional, sendo introduzido na sua legislação. A partir de 1994, todos os países já haviam introduzido o GCP nas suas legislações locais.

Em 1996, realizou-se a Conferência Internacional de Harmonização das Boas Práticas Clínicas (GCP/ICH), tendo como objetivo principal desenvolver um consenso científico acerca da segurança, eficácia e qualidade dos estudos clínicos. Participaram dessa Conferência representantes da indústria farmacêutica e autoridades regulatórias da Europa (*European Federation of Pharmaceutical Industries' Associations / Commission of the European Communities*), dos EUA (*The Pharmaceutical Manufactures Association / The Food and Drug Administration*) e do Japão (*The Japanese Pharmaceutical Manufactures Association / The Ministry of Health and Wealfare*), por

desenvolverem a maioria dos produtos farmacêuticos e representarem os maiores mercados do mundo. Austrália, Canadá, países escandinavos e a Organização Mundial da Saúde (OMS) participaram como observadores.

Os processos de desenvolvimento e registro de novos produtos farmacêuticos foram discutidos por esses representantes, a fim de disponibilizá-los no mercado num curto período de tempo. A aceitação mútua dos dossiês de registro e documentação técnica pelas autoridades regulatórias nessas jurisdições evitaria a duplicação de estudos clínicos, otimizando tempo e recursos.

Sendo assim, o GCP foi definido como “padrão de qualidade científica e ética internacional para o desenho, condução, registro e relato de estudos clínicos que envolvam a participação de seres humanos”. A aderência a este padrão assegura que os direitos, a segurança e bem-estar dos sujeitos da pesquisa e a credibilidade dos dados dos estudos clínicos estejam protegidos.

Neste contexto, o GCP/ICH constitui-se num dos principais documentos que norteiam a prática em pesquisa clínica, inclusive no Brasil, mesmo que este não tenha participado da sua elaboração.

Um dos princípios do documento sobre o GCP/ICH estabelece que devem ser implementados sistemas com procedimentos adequados que assegurem a qualidade de todos os aspectos envolvidos no estudo.

O termo **garantia da qualidade** foi definido no GCP/ICH, como: “todas as ações sistemáticas e planejadas que são estabelecidas para assegurar que um estudo seja executado e que os dados por ele gerados sejam documentados e relatados em conformidade com o GCP e as exigências regulatórias aplicáveis”. **Controle da qualidade** foi definido como: “técnicas e atividades operacionais adotadas no sistema de garantia da qualidade para assegurar que todos os parâmetros de qualidade relacionados ao estudo tenham sido observados”.<sup>3</sup>

Sob esta perspectiva, o papel dos centros de pesquisa clínica na garantia da qualidade dos estudos clínicos inclui: **(a)** ter conhecimento e seguir as diretrizes do GCP e das exigências regulatórias relevantes e **(b)** permitir a monitoria e a auditoria do estudo pelo patrocinador e as inspeções das autoridades regulatórias.

Por outro lado, as responsabilidades atribuídas aos patrocinadores incluem: **(a)** implementação e a manutenção da garantia da qualidade e dos

sistemas de controle de qualidade através dos Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) escritos, a fim de certificar-se que os estudos sejam conduzidos e os dados sejam gerados, registrados e relatados conforme o protocolo, o GCP e as exigências regulatórias aplicáveis e **(b)** aplicação do controle de qualidade em cada estágio da manipulação de dados, visando garantir que todos os dados sejam confiáveis.

As monitorias e auditorias realizadas pelos patrocinadores nos centros de pesquisa são atividades integrantes da garantia da qualidade. Neste sentido, as monitorias envolvem, dentre outras atribuições: **(a)** atuar como o elo de comunicação entre o patrocinador e o investigador; **(b)** verificar se o investigador segue o protocolo aprovado e todas as alterações aprovadas pelo CEP, se houver; **(c)** verificar se o consentimento informado, por escrito, foi obtido antes da participação de cada paciente no estudo; **(d)** verificar a precisão e o preenchimento dos dados nos documentos de origem e na CRF; **(e)** informar ao investigador a ocorrência de erros, omissões ou inelegibilidade para que correções sejam efetuadas e justificadas pela equipe do estudo e **(f)** comunicar ao investigador os desvios de protocolo, GCP, POP e das exigências regulatórias aplicáveis e tomar medidas apropriadas para evitar a recorrência dos mesmos.

As auditorias do patrocinador são “avaliações sistemáticas e independentes das atividades e documentos relacionados ao estudo para determinar se a condução do estudo e os dados registrados, analisados e relatados estão de acordo com o protocolo, os POPs, o GCP e as exigências regulatórias aplicáveis”. O plano de auditoria e os seus procedimentos são estabelecidos pela importância do estudo para as submissões regulatórias, pelo número de pacientes envolvidos, pelo tipo e complexidade do estudo e pelo grau de risco aos pacientes.

### 4.1.3 Diretiva Européia para condução de pesquisas clínicas

A diretiva européia estabeleceu princípios e diretrizes para o uso de medicamentos experimentais em seres humanos, bem como requisitos às autorizações de fabricação ou de importação desses produtos.

Tendo em vista a observância dos padrões do GCP, os Estados-Membros da CE designaram inspetores para realizar visitas de inspeção. Tais visitas são asseguradas pela entidade competente de cada Estado-Membro envolvido e são efetuadas em nome da CE. Os resultados são reconhecidos por todos os outros Estados-Membros. A coordenação de tais inspeções é assegurada pela agência reguladora, no âmbito das suas competências e um Estado-Membro pode solicitar assistência a outro, quando necessário.

As inspeções de Boas Práticas Clínicas podem ser realizadas em qualquer uma das seguintes ocasiões: **(a)** antes, durante ou após a execução dos estudos clínicos; **(b)** como parte da verificação dos pedidos de autorização de comercialização e **(c)** como seguimento da concessão da autorização.

Os Estados-Membros devem estabelecer procedimentos pertinentes para a verificação da adesão aos padrões do GCP. Esses procedimentos devem incluir as modalidades para a avaliação tanto dos procedimentos de gerenciamento do estudo, como das condições em que são concebidos, executados, supervisionados e registrados.<sup>69</sup>

### 4.1.4 Documento das Américas

Os países da América Latina não participaram do ICH. No entanto, a realização de estudos clínicos em todos esses países deve seguir princípios éticos e científicos. Sendo assim, foram definidos os critérios das Boas Práticas Clínicas para a América Latina num documento chamado Documento das Américas. A sua criação teve como objetivo propor um manual de GCP que pudesse servir de base tanto para as agências reguladoras, como para os pesquisadores, CEP, universidades e empresas farmacêuticas multinacionais.

Da mesma maneira que está estabelecido no GCP/ICH, também foi definido pelo Documento das Américas os princípios das Boas Práticas

Clínicas. Um desses princípios referiu-se à implementação de sistemas com procedimentos que garantam a qualidade em cada etapa do estudo clínico.

As responsabilidades dos centros de pesquisa clínica na garantia da qualidade dos estudos clínicos, assim como no GCP/ICH, envolvem: **(a)** conhecer e cumprir as normas das Boas Práticas Clínicas e os requerimentos regulatórios aplicáveis e **(b)** permitir a monitoria e auditoria do patrocinador e a inspeção das autoridades regulatórias apropriadas.

Em contrapartida, segundo o Documento das Américas, cabe aos patrocinadores: **(a)** implementar e manter sistemas de garantia e controle da qualidade, por meio de POPs escritos para certificar que os estudos sejam conduzidos e os dados sejam gerados, documentados e reportados em cumprimento com o protocolo, o GCP e os requerimentos regulatórios aplicáveis e **(b)** aplicar o controle de qualidade em cada etapa do manuseio de dados para garantir que os mesmos sejam confiáveis e que tenham sido processados de maneira adequada.

O sistema de garantia da qualidade implementado pelos patrocinadores nos centros de pesquisa clínica envolve atividades de monitoria e auditoria. As monitorias dos estudos clínicos têm como objetivo: **(a)** verificar se os direitos e bem-estar dos sujeitos de pesquisa estão protegidos; **(b)** assegurar que os dados relatados sejam completos, exatos e passíveis de verificação junto aos documentos fonte e **(c)** verificar se a condução do estudo está em conformidade com o protocolo/emendas aprovados, o GCP e os requerimentos regulatórios aplicáveis.

Sob esta perspectiva, os patrocinadores são responsáveis por: **(a)** garantir que os estudos sejam adequadamente monitorados; **(b)** determinar a extensão e a natureza da monitoria, baseando-se em considerações como o objetivo, desenho, complexidade, esquema cego e tamanho do estudo e **(c)** ter um plano de monitoria por escrito.

Ao final de cada monitoria realizada nos centros de pesquisa os monitores, representantes designados pelo patrocinador, devem apresentar um relatório por escrito de tudo que foi verificado, assim como os desvios significativos, conclusões, ações tomadas ou a serem tomadas e/ou recomendações para garantir a adequada condução do estudo. Além disso, os monitores são responsáveis por encaminhar aos centros de pesquisa clínica uma carta com o resumo do que foi realizado durante a monitoria. O propósito

desta carta é documentar os achados identificados para que possam ser solucionados pela equipe do centro.

As auditorias realizadas pelos patrocinadores são independentes das atividades da monitoria ou do controle de qualidade de rotina. A sua finalidade é avaliar a condução do estudo e o cumprimento do protocolo, dos POPs, do GCP e dos requerimentos regulatórios aplicáveis.

A adesão dos centros de pesquisa clínica ao protocolo e as diretrizes nacionais e internacionais que norteiam a área é fundamental para a garantia da qualidade dos estudos clínicos e a proteção dos sujeitos da pesquisa.

Nos estudos patrocinados, o não cumprimento do protocolo, dos POPs, do GCP e/ou dos requerimentos regulatórios aplicáveis por um investigador/instituição implica em uma ação imediata dos patrocinadores a fim de assegurar o cumprimento dos mesmos. Se for identificado em monitorias e/ou auditorias o não cumprimento grave e/ou persistente por parte do investigador/instituição, o patrocinador poderá interromper a sua participação no estudo.

O Documento das Américas estabelece um programa de vigilância do cumprimento das Boas Práticas Clínicas. O objetivo desse programa é realizar inspeções periódicas em todas as partes envolvidas na pesquisa clínica, a fim de determinar se os estudos são conduzidos de acordo com os padrões do GCP, para certificar a qualidade e a integridade dos dados do estudo e a proteção dos direitos e bem-estar dos sujeitos da pesquisa.

As autoridades reguladoras de cada país signatário do Documento das Américas devem tornar público seu Programa de Vigilância Nacional do Cumprimento das Boas Práticas Clínicas. Esta publicação deve: **(a)** definir o escopo e a extensão do Programa; **(b)** definir a autoridade dos auditores para ingressar nos centros de pesquisa e ter acesso direto à informação que eles possuem; **(c)** descrever os procedimentos da auditoria; **(d)** descrever as ações que podem ser tomadas logo após as auditorias e **(e)** garantir a confidencialidade.

Segundo o Documento das Américas, as inspeções podem ser efetuadas antes, durante ou após a conclusão do estudo. Considerando que não é possível inspecionar todos os estudos que se realizam em um país, o primeiro passo do processo de inspeção é decidir os estudos que serão inspecionados. Cada país deve estabelecer os critérios para selecionar os

estudos a serem inspecionados. Estes critérios podem incluir: **(a)** a importância do estudo para a tomada de decisões regulatórias; **(b)** a natureza do estudo; **(c)** a vulnerabilidade dos sujeitos da pesquisa; **(d)** as irregularidades dos dados e **(e)** as suspeitas de fraudes.<sup>70</sup>

O Documento das Américas é o único documento comum relacionado à pesquisa clínica na América Latina. A Argentina é o país da região com maior experiência na realização de inspeções. Desde 2005, a Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT), agência regulatória da Argentina, desenvolveu suas diretrizes para inspeção de centros de pesquisa clínica.<sup>71</sup> Historicamente, conforme estabelecido nas diretrizes internacionais e nacionais que norteiam a pesquisa clínica, todos os atores envolvidos na condução dos estudos clínicos (patrocinadores, ORPC, Comitê de Ética em Pesquisa, investigadores, sujeitos da pesquisa, etc) possuem um papel importante na promoção da qualidade dos mesmos. Contudo, os patrocinadores, de maneira geral, as indústrias farmacêuticas, por serem responsáveis pelo desenho, condução, análise e submissão dos resultados dos estudos clínicos com novos medicamentos às agências regulatórias desempenham um papel central na garantia da qualidade.

Esse papel baseia-se em visitas de monitoria e auditoria nos centros de pesquisa. Segundo Ball e Meeker-O'Connell a auditoria, pela sua própria natureza, é uma atividade intensiva em alocação de recursos e possui um custo muito elevado para os patrocinadores assegurarem adesão em um subconjunto representativo de centros de pesquisa que participam dos estudos clínicos.<sup>72</sup> Tais auditorias, conforme mencionado por Schiemann, Widler e Roenicke, são conduzidas em apenas 1% dos colaboradores dos estudos clínicos, centros de pesquisa clínica, empresas prestadoras de serviços, entre outros.<sup>73</sup>

Embora os patrocinadores tenham um papel crítico na promoção da qualidade dos estudos clínicos, diversos artigos classificam esse papel como reativo, ou seja, com um foco de atuação na detecção e correção de erros, ao invés da sua prevenção. As agências reguladoras dos EUA e da União Europeia (FDA e EMEA) também atuam seguindo essa perspectiva reativa, pois conduzem inspeções após um estudo clínico ter sido concluído, sendo em

alguns casos, muito tarde para implementar correções em qualquer deficiência observada.

Segundo Crossland auditoria por si só não confere melhorias na qualidade da condução dos estudos clínicos. Há diversas evidências publicadas que os mesmos problemas e deficiências relacionadas ao GCP são identificados durante as auditorias nos centros de pesquisa clínica de maneira recorrente. Tal fato demonstra que, no geral, as indústrias farmacêuticas não realizam um aprendizado dos achados identificados nas auditorias e, sobretudo não implementam melhorias para evitar a recorrência das mesmas deficiências.<sup>74</sup>

O modelo de garantia da qualidade concebido por meio de visitas de monitoria, auditorias e inspeções regulatórias já é apontado na literatura como um modelo que apresenta sinais de esgotamento. Embora as legislações atuais em pesquisa clínica, no âmbito nacional e internacional, requeiram que os patrocinadores conduzam tais atividades, Kleppinger e Ball, Schiemann, Widler e Roenicke e Ball e Meeker-O'Connell consideram tais atividades ineficazes e onerosas, uma vez que os dados que não foram gerados de maneira adequada, com violações e desvios significativos do protocolo ou de GCP acabam sendo desconsiderados para os resultados dos estudos clínicos.<sup>14, 72, e 73</sup>

Os achados das inspeções do FDA corroboram com as afirmações acima, pois mesmo com a realização das monitorias e auditorias do patrocinador ainda são identificados achados significantes relacionados à integridade dos dados, resultando na sua rejeição.

Para Lorstad é colocada uma confiança excessiva nas auditorias e inspeções, como se fossem as únicas ferramentas para garantia da qualidade. Outras áreas de produção em massa já provaram que esse pensamento não é o mais adequado. Da mesma maneira ocorre com as visitas de monitoria, tradicionalmente, dá-se grande importância a tal atividade, a ponto de pensar que se as monitorias não evidenciaram inconsistências não há deficiências na condução dos estudos clínicos.<sup>75</sup>

Isso não significa que ambas as ferramentas devam ser extintas, pelo contrário, são úteis ao processo de garantia da qualidade. Contudo, é necessária uma melhor compreensão do que representam, ou seja, fazem parte de um programa de qualidade, que inclui outros procedimentos de rotina

para implementar melhorias na condução dos estudos, aumentando a adesão ao GCP e as regulamentações nacionais aplicáveis.

Cabe ressaltar que torna-se necessária uma mudança de paradigma na promoção da qualidade dos estudos clínicos, envolvendo uma participação e integração mais efetiva de todos os atores responsáveis pelo desenho e condução dos estudos clínicos (indústrias farmacêuticas, ORPC, CEP, CONEP, centros de pesquisa clínica, sujeitos da pesquisa), de forma que as responsabilidades sejam compartilhadas e indissociáveis entre eles, tornando o processo mais eficiente e menos oneroso, sobretudo para os estudos conduzidos no âmbito do SUS, por meio da RNPCC ou por iniciativa própria dos pesquisadores.

Segundo Ball e Meeker-O'Connell um estudo clínico mal desenhado, conduzido e monitorado traz inúmeras consequências para os atores envolvidos, podendo impactar em prejuízos e/ou danos à saúde dos sujeitos da pesquisa, atrasos nas aprovações necessárias para comercialização do produto e atrasos na disponibilidade de novas terapias benéficas à saúde da população.<sup>72</sup>

Visando atender as demandas de uma nova era na pesquisa clínica, voltada para o aumento da eficiência na condução dos estudos clínicos, redução de custos e promoção de melhores práticas, a agência reguladora americana e europeia (FDA e EMEA) têm incentivado o desenvolvimento de modelos inovadores para pesquisa clínica com o envolvimento de todos os atores da área, a fim de elevar a qualidade no desenho, condução, monitoramento e relato dos estudos clínicos para gerar um produto final eficaz e seguro para os pacientes.

A gestão da qualidade baseada em risco ou *Quality Risk Management* (QRM) é uma estratégia que vem sendo implementada como metodologia de trabalho em algumas indústrias farmacêuticas e agências reguladoras na tentativa de promover uma maior flexibilidade no gerenciamento dos distintos tipos de desenho de estudos clínicos (epidemiológicos, moleculares e com intervenção). Segundo Ball e Meeker-O'Connell e Usher trata-se de uma abordagem viável de ser implementada sem promover mudanças no arcabouço regulatório que norteia a pesquisa clínica até os dias de hoje. Os autores acreditam que tal abordagem pode ser aplicável em qualquer tipo de estudo clínico, independente de quem seja o patrocinador (indústria farmacêutica,

agências de fomento, governo ou patrocinador-investigador) mantendo os padrões do GCP.<sup>72, 76</sup>

A QRM baseia-se na identificação e avaliação de riscos inerentes à condução dos estudos clínicos, tendo em vista um mapeamento de processo realizado previamente para a definição dos riscos. A ideia é conseguir identificar precocemente procedimentos com alto nível de risco.<sup>73</sup>

Usher ressalta que esse modelo pressupõe práticas de monitoria centralizada associadas à monitoria presencial baseada na avaliação de riscos e deve ser parte de um robusto sistema de gestão da qualidade para proporcionar um gerenciamento adequado da proteção dos sujeitos da pesquisa e dos dados gerados para serem submetidos às agências reguladoras.<sup>76</sup>

Uma análise de custos dos estudos clínicos realizada por Eisenstein indica que até 20% do custo total de um estudo pode ser economizado se for utilizada uma abordagem de monitoria centralizada ao invés de somente a abordagem tradicional de monitoria presencial. Com a crescente utilização de sistemas eletrônicos de captura de dados e ferramentas de gerenciamento da qualidade baseada em risco, a monitoria centralizada pode tornar-se um componente eficiente de um sistema de gestão da qualidade.<sup>77</sup>

Considerando essas perspectivas que estão emergindo no cenário da pesquisa clínica para promoção de melhores práticas de gestão da qualidade está também implícita a discussão da importância da colaboração e divisão de responsabilidade entre todos os atores envolvidos no processo de garantia da qualidade dos estudos clínicos.

Nesse sentido, os centros de pesquisa clínica sendo o *locus* da condução dos estudos clínicos e geração de dados seguindo e mantendo adesão aos padrões do GCP e das legislações nacionais necessitam do desenvolvimento de programas de qualidade para assegurar conformidade com tais padrões e aumentar a proteção dos sujeitos da pesquisa.

Pierce e Usher destacam que a equipe do centro de pesquisa clínica tem uma posição crucial na integridade dos dados dos estudos e na proteção dos sujeitos da pesquisa. No sistema de garantia da qualidade da pesquisa clínica, os centros de pesquisa são frequentemente a fonte de dados, podendo ser com ou sem qualidade. Como resultado desse papel, os centros não devem ser subestimados no contexto da promoção da qualidade dos estudos clínicos.<sup>76, 78</sup>

Usher salienta que a finalidade do sistema de gestão da qualidade dos patrocinadores deveria ser voltada em fornecer supervisão e *feedback* para os processos de qualidade empregados tanto pelos patrocinadores como pelos centros de pesquisa, corroborando com a ideia de programas de qualidade nos centros para melhorar a qualidade da condução dos estudos clínicos.<sup>76</sup>

#### **4.1.5 Resolução nº 196 de 10 de Outubro de 1996, Resolução nº 251 de 07 de Agosto de 1997 e Resolução nº 292 de 08 de Julho de 1999.**

A primeira tentativa de regulamentar a pesquisa em saúde no Brasil por meio de legislação específica foi em 1988, com a resolução nº 1 do CNS, considerando que a legislação vigente até então regulamentava somente alguns aspectos relacionados à importação de medicamentos destinados exclusivamente à pesquisa, não registrados no país (Lei nº 6.360/76 e Decreto nº 79.094/77). Essa resolução teve um impacto mínimo, e só a partir de 1996, com a publicação da Resolução nº 196/1996 e suas complementares é que começou a consolidar-se uma legislação brasileira sobre pesquisa clínica. Tais resoluções, além de caracterizarem um compromisso das autoridades governamentais com os sujeitos da pesquisa, representaram um passo significativo para a criação do arcabouço legal e ético na área.<sup>10</sup>

A Resolução nº 196/1996 fundamentou-se nos principais documentos internacionais que emanaram declarações e diretrizes sobre pesquisas envolvendo seres humanos: o Código de Nuremberg (1947), a Declaração dos Direitos do Homem (1948), a Declaração de Helsinque (1964 e suas versões posteriores de 1975, 1983 e 1989), o Acordo Internacional sobre Direitos Civis e Políticos (ONU, 1966, aprovado pelo Congresso nacional brasileiro em 1962), as propostas de Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas envolvendo seres humanos (CIOMS/OMS) e as Diretrizes Internacionais para revisão ética de estudos epidemiológicos (CIOMS, 1991).

A Resolução estabeleceu os requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde envolvendo seres humanos. Incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, os quatro referenciais da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, visando assegurar os

direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado.

A responsabilidade do pesquisador, segundo a Resolução nº 196/1996, é indelegável e compreende os aspectos éticos e legais. Ao pesquisador cabe: **(a)** apresentar o protocolo ao CEP, aguardando o parecer deste, antes de iniciar a pesquisa; **(b)** desenvolver o protocolo conforme delineado; **(c)** elaborar e apresentar ao CEP relatórios parciais e final; **(d)** apresentar dados ao CEP, a qualquer momento, quando solicitado; **(e)** manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa; **(f)** encaminhar os resultados para publicação e **(g)** justificar, perante ao CEP, a interrupção do estudo ou a não publicação dos resultados.

A Resolução nº 196/1996 instituiu a criação do CEP e da CONEP, constituindo o sistema CEP/CONEP, responsáveis pelas aprovações éticas. Com relação à CONEP, cabe, dentre outras atribuições, aprovar, no prazo de 60 dias, e acompanhar os protocolos de pesquisa em áreas temáticas especiais, tais como:

1. Genética Humana;
2. Reprodução Humana;
3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos ou não registrados no país;
4. Equipamentos, insumos e dispositivos para a saúde novos ou não registrados no país;
5. Novos procedimentos ainda não consagrados na literatura;
6. Populações indígenas;
7. Projetos que envolvam aspectos de biossegurança;
8. Pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior;
9. Projetos, que a critério do CEP, devidamente justificado, sejam julgados merecedores de análise pela CONEP.

A partir de 1996, sucessivas regulamentações foram criadas pelo CNS e a ANVISA, conforme ilustrado no **Quadro 5**, regulamentando efetivamente a condução de estudos clínicos no país.

**Quadro 5** - Principais diretrizes brasileiras pertinentes à pesquisa clínica em vigor

Ano	Norma	Órgão Emissor	Descrição
1996	Resolução nº 196	CNS	Pesquisa envolvendo seres humanos
1997	Resolução nº 240	CNS	Representação de usuários no CEP
1997	Resolução nº 251	CNS	Pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.
1999	Resolução nº 292	CNS	Pesquisas coordenadas do exterior/com participação estrangeira; remessa de material biológico para o exterior.
2000	Resolução nº 304	CNS	Pesquisa com população indígena
2000	Resolução nº 303	CNS	Reprodução Humana
2004	Resolução nº 340	CNS	Genética Humana
2005	Resolução nº 346	CNS	Tramitação no sistema CEP/CONEP de projetos multicêntricos.
2005	Resolução nº 347	CNS	Armazenamento de material biológico humano ou uso de materiais armazenados em pesquisas anteriores
2007	Resolução nº 370	CNS	Registro, credenciamento ou renovação de registro do CEP na CONEP.
2008	Resolução nº 404	CNS	Utilização de placebo
2008	RDC nº 39	ANVISA	Realização de pesquisa clínica; obtenção do comunicado especial.
2009	IN nº 4	ANVISA	Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas
2011	Resolução nº 441	CNS	Análise ética de projetos que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores.
2011	Resolução nº 446	CNS	Composição da CONEP

Fonte: Elaboração própria

Sendo assim, foram criadas regulamentações específicas para cada área temática especial, ressaltando a preocupação do Estado com a segurança e a garantia de que os direitos do sujeito da pesquisa fossem respeitados durante a condução dos estudos clínicos. Segundo Lousana e Accetturi, a criação da resolução 196/96 e suas complementares são reconhecidas como um avanço na esfera da pesquisa. Fruto do trabalho de um grupo multi e interdisciplinar substituiu a resolução nº 1 e promoveu a construção do sistema CEP/CONEP. Por sua natureza bioética e por ter surgido como controle social,

a resolução 196/1996 oferece diretrizes éticas para a proteção dos sujeitos da pesquisa e condutas para a condução dos estudos clínicos.<sup>79</sup>

No entanto, após mais de quinze anos de existência fez-se necessária a sua primeira revisão, em 2012, ainda em fase de construção, não tendo sido publicada uma nova versão até o presente momento. Tal fato surgiu da necessidade de promover ajustes para contemplar as mudanças ocorridas no cenário da pesquisa clínica, de forma a estar alinhada com as diretrizes internacionais e nacionais que norteiam a pesquisa clínica, como o Documento das Américas e a RDC nº 39 da ANVISA e promover avanços no sistema CEP/CONEP, a fim de torná-lo mais eficiente e ágil colocando o Brasil num posição mais competitiva.

#### **4.1.6 Instrução Normativa número 04, de 11 de maio de 2009**

A resolução RDC nº 39, de 05 de junho de 2008, da ANVISA, aprovou o regulamento para realização de pesquisa clínica e declarou que poderá também, durante o transcurso de uma pesquisa clínica, solicitar mais informações aos responsáveis pela sua execução e/ou monitoramento, bem como realizar inspeções nos centros peticionados, verificando o grau de aderência à legislação brasileira vigente e às Boas Práticas Clínicas (Documento das Américas).

Sendo assim, a ANVISA, em 2009, instituiu um guia de inspeção para verificar o cumprimento das Boas Práticas Clínicas nas pesquisas clínicas com medicamentos e produtos para saúde, a fim de garantir a qualidade dos resultados de eficácia e segurança obtidos, bem como assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos de pesquisa e ao Estado. Esse guia tem como propósito orientar as inspeções em Boas Práticas Clínicas, visto que está fundamentado no Documento das Américas, do qual o Brasil é signatário, na Conferência Internacional de Harmonização e na RDC nº 39, de 01 de agosto de 2008, que determina a realização de inspeções nos centros de pesquisa clínica.

A ANVISA poderá declarar no parecer final da inspeção que o estudo está ou não sendo conduzido de acordo com o GCP. Em casos de não conformidade, a agência poderá determinar: **(a)** a interrupção temporária da pesquisa; **(b)** a suspensão das atividades do investigador envolvido na condução inadequada de um protocolo de pesquisa e **(c)** o cancelamento definitivo da pesquisa no centro em questão ou em todos os centros no Brasil.

Com base em tais dados, a ANVISA também poderá notificar outros órgãos pertinentes, como o Conselho Federal de Medicina (CFM) e o CNS e manter uma lista de centros não recomendados.

O roteiro da inspeção abrange quatro áreas da condução dos estudos clínicos: **(1)** informações gerais; **(2)** instalações (recepção, consultórios, internação e sala de procedimento, farmácia, laboratório clínico, gerência de resíduos e arquivo); **(3)** sistema de garantia da qualidade e **(4)** documentação (antes, durante e após a condução do estudo).<sup>16</sup>

Em relação ao sistema de garantia da qualidade, o papel dos centros de pesquisa clínica envolve as seguintes atribuições. **(Quadro 6)**

**Quadro 6 - Sistema de Garantia da Qualidade.**

<b>Atribuições</b>	<b>Tipo de Observação</b>
O centro possui organograma?	Menor*
A formação acadêmica e função da equipe da pesquisa estão de acordo com a listagem submetida à ANVISA?	Maior*
Existe um gerente da garantia da qualidade?	Informativa*
Existe manual da qualidade?	Informativa
Existem POPs para todos os procedimentos críticos	Maior
Os POPs utilizados no centro estão disponíveis, acessíveis e atualizados?	Maior
Existe uma auto-avaliação interna do sistema de garantia de qualidade?	Menor
Os registros de treinamento da equipe estão disponíveis?	Maior
Os POPs substituídos estão disponíveis em arquivo histórico?	Menor
Os POPs são revisados periodicamente?	Menor
O contrato de delegação de responsabilidade (devidamente identificado e listado) entre o patrocinador e o investigador está disponível?	Maior
Existe evidência de que o patrocinador monitora o estudo?	Maior
O planejamento de monitoria foi seguido?	Maior
A visita de monitoria é registrada e datada?	Maior
Os eventos adversos e eventos adversos graves foram notificados de acordo com o POP e requisitos regulatórios	Maior
<b>Maior:</b> Observações que podem resultar em risco à saúde do sujeito de pesquisa ou invalidação dos dados. <b>Menor:</b> Observações que indicam deficiência e/ou desvio. <b>Informativa:</b> Observações descritivas e/ou complementares.	

Fonte: Instrução Normativa número 04, de 11 de maio de 2009.

Sob essa perspectiva, o papel dos centros de pesquisa clínica no sistema de garantia da qualidade ainda é incipiente. Somente 53% (8) das atribuições listadas são relacionadas diretamente a um programa de qualidade (organograma, gerente da qualidade, manual da qualidade, POPs para procedimentos críticos, POPs acessíveis e atualizados, autoavaliação interna do sistema de garantia da qualidade, POPs disponíveis em arquivo histórico e

POPs revisados periodicamente). Destas 8 atribuições, 75% (6) são observações informativas ou menores e 25% (2) são maiores.

Dessa forma, pode-se concluir que a principal atribuição dos centros de pesquisa clínica no sistema de garantia da qualidade restringe-se a existência de POPs para procedimentos críticos, bem como sua atualização. Tal fato demonstra que a iniciativa da ANVISA em requerer um sistema de garantia da qualidade já é um avanço, mas ainda é necessário promover avanços para que de fato, possa ser desenvolvido um sistema de qualidade robusto nos centros de pesquisa para melhorar e otimizar o desenho e a condução dos estudos clínicos no Brasil.

#### **4.2 Elementos para um programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer**

Neste tópico será apresentado o estado atual de conhecimento sobre programas de qualidade nos centros de pesquisa clínica, bem como os elementos para o desenvolvimento de um programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer, baseado na revisão sistemática da literatura.

Após a busca nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (via pubmed), LILACS, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, CINAHL (via EBSCO) e SCIENCE DIRECT e eliminação das referências duplicadas, 769 estudos foram selecionados para avaliação do título e resumo. Destes, 743 (97%) foram excluídos.

Dos 26 (3%) estudos elegíveis para leitura na íntegra, 20 (77%) foram excluídos por não preencherem os critérios de elegibilidade: (1) padrões de excelência ou de qualidade para centros de pesquisa clínica e (2) programas de qualidade para centros de pesquisa clínica e, 6 (23%), de fato, foram incluídos na revisão. No **Quadro 7** os estudos excluídos estão identificados com as respectivas razões para sua exclusão. Dois estudos não foram encontrados para avaliação dos critérios de inclusão e exclusão.

Foram identificados, na busca manual em revistas científicas específicas para pesquisa clínica, mais dois estudos que preenchiam os critérios de

elegibilidade, sendo adicionados à revisão. Um estudo foi identificado na lista de referência dos artigos relevantes para a RS. Um total de 9 estudos foi incorporado à revisão sistemática.

A **Figura 11** ilustra o fluxograma do processo de seleção dos estudos na revisão sistemática. A lista dos estudos incluídos e excluídos encontra-se no anexo 2 e 3, respectivamente.

**Quadro 7** - Estudos excluídos e as respectivas razões para sua exclusão

<b>Identificação do estudo</b>	<b>Razão para exclusão</b>
#1 Bhatt (2011)	Modelo de qualidade para agências reguladoras
#2 Sem autor (2010)	Qualidade do cuidado/assistência
#3 Polson (2007)	Garantia da qualidade para patrocinadores
#4 Friederichs et al (1994)	Implementação do GCP nos centros de pesquisa
#5 Baer et al (2010)	Aspectos financeiros dos estudos clínicos
#6 Mwangoka et al (2009)	Descrição das atividades de um centro de pesquisa clínica
#7 Guerra (2005)	Reflexão dos padrões da ISO 9001:2008 e do GCP
#8 Wolf et al (2005)	Fundamentos na condução dos estudos clínicos
#9 Schmitt (2002)	Fundamentos da pesquisa clínica
#10 Cherrington (1997)	Responsabilidades do investigador e do patrocinador na condução dos estudos clínicos
#11 Warden et al (2005)	Métodos de melhoria da qualidade específicos para um estudo clínico
#12 Minnick et al (1996)	Gestão de estudos multicêntricos
#13 Fernández et al (2010)	Implementação dos padrões da ISO 9001:2000 na indústria farmacêutica
#14 Crossland (2000)	Adesão/conformidade com o GCP
#15 Rosa et al (2009)	Programa de garantia da qualidade para um estudo clínico multicêntrico
#16 Kpleppinger et al (2010)	Sistema da qualidade para patrocinadores
#17 Sather et al (2003)	Avaliação da adesão aos padrões do GCP
#18 Knatterud et al (1998)	Manual da garantia da qualidade
#19 Schmidt et al (2005)	Não disponível para leitura
#20 Strause et al (1999)	Não disponível para leitura

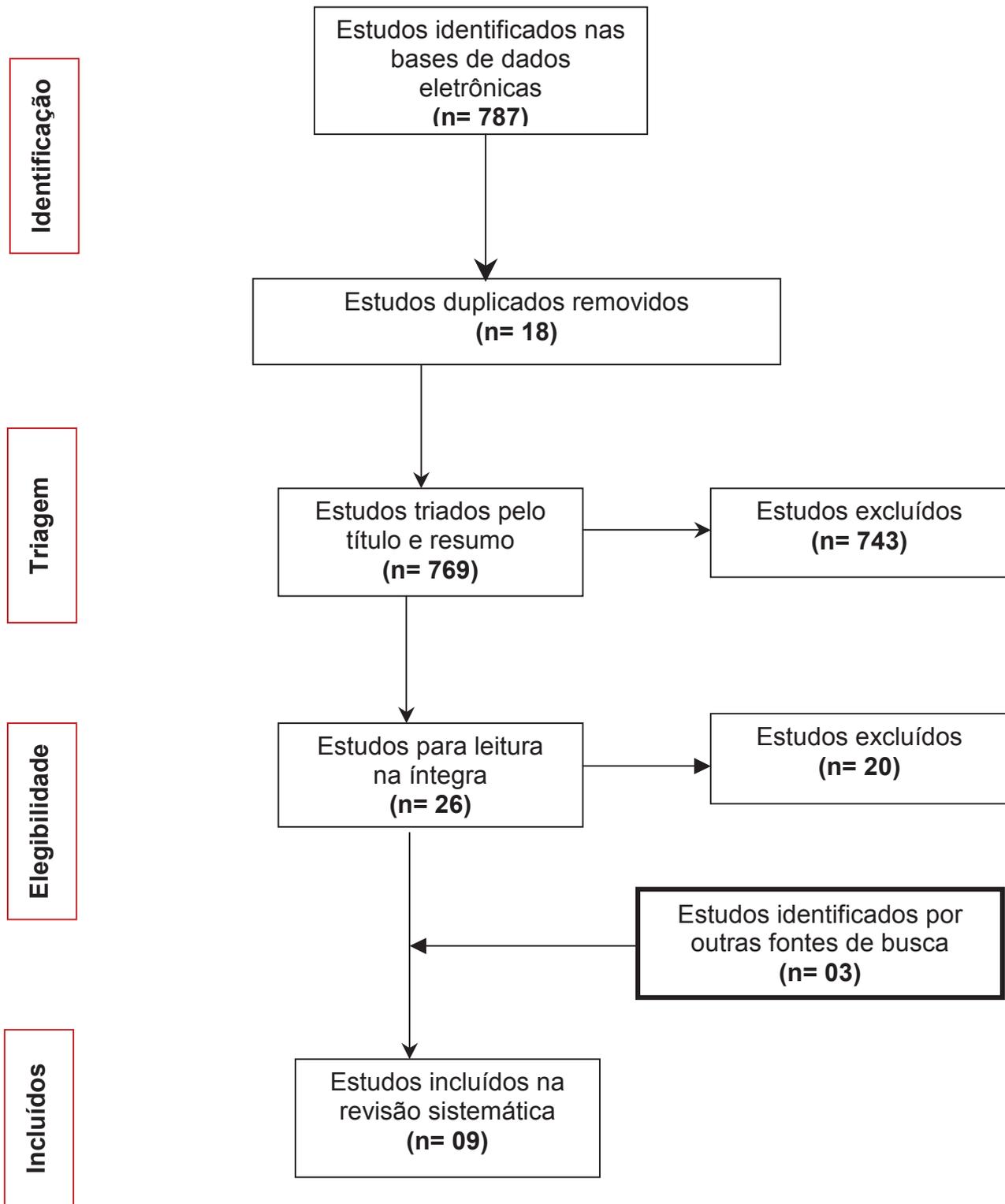


Figura 11 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos

#### 4.2.1 Características gerais dos estudos

A distribuição dos estudos em relação ao autor, ano de publicação, país de sua realização e área terapêutica está demonstrada na **Tabela 2** abaixo.

**Tabela 2** - Informações gerais dos estudos incluídos na revisão

<b>Autores</b>	<b>Ano publicação</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Área terapêutica</b>
Zon et al	2011	EUA	N
Não informado	2008	EUA	N
Zon et al	2008	EUA	Oncologia
Sandman et al	2006	EUA	Infectologia
Bahati et al	2010	África	Infectologia
Brown et al	2007	EUA	N
Vizoso et al	2009	EUA	N
Sun et al	2008	EUA	N
Miskin et al	2004	EUA	N

N – Não foi específica para nenhuma área terapêutica

As publicações dos estudos concentraram-se no ano de 2008, correspondendo a 33% (03) do total de estudos. A partir de 2004 houve uma publicação por ano, exceto em 2005.

O artigo com autor não informado refere-se a publicação da série de artigos da revista *Journal of Oncology Practice* sobre “*Good Clinical Practice Research Guidelines Reviewed, emphasis given to responsibilities of investigator.*”

Destaca-se o predomínio da realização dos estudos nos Estados Unidos. Dos nove artigos incluídos na revisão sistemática, 89% (8) ocorreram na região e apenas um no continente africano. Apesar da busca realizada na LILACS, não foram identificados estudos na América Latina. Os EUA, por ser o país que conduz o maior número de estudos clínicos, muitos deles, estudos patrocinados pelo governo ou do investigador-patrocinador teve o maior número de estudos na área. Entretanto por não ter sido realizada busca na base de dados EMBASE, específica para estudos europeus, pode explicar a ausência de estudos realizados na região.

Considerando a perspectiva da implementação de programas de qualidade em áreas terapêuticas específicas, observou-se que dos nove estudos incluídos, 67% (6) não estão relacionados a nenhuma área terapêutica e 33% (3) estão relacionados as áreas de oncologia (1) e infectologia (2). Pode-se atribuir tal tendência às propostas abrangentes dos programas de qualidade, que não contemplam indicadores de qualidade específicos, podendo, assim, serem aplicados em qualquer área terapêutica.

Em relação ao impacto dos programas de qualidade na condução dos estudos clínicos apenas um estudo (Sun et al, 2008) não mencionou nenhuma informação a esse respeito. Dos nove estudos, 89% (8) referiram mais de um benefício para os centros de pesquisa clínica que implementam os programas de qualidade, conforme ilustra a **tabela 3**.

A adesão aos padrões do GCP e aos requerimentos regulatórios predominaram, presente em 89% (8) dos estudos. O aumento na qualidade dos dados gerados ou dados mais confiáveis foi citado em 56% (5) dos estudos (Zon et al, 2011; autor não disponível, 2008; Zon et al, 2008; Sandman et al, 2006; Brown et al, 2007).

A segurança e proteção dos direitos e bem-estar dos sujeitos de pesquisa, parâmetro fundamental na condução de estudos clínicos, foi relatada em 44% (4) dos estudos (Zon et al, 2008; Brown et al, 2007; Vizoso et al, 2009; Miskin et al, 2004). Outro impacto proporcionado pelos programas de qualidade está relacionado a melhoria na condução dos estudos, presente em 33% (3) dos estudos (Bahati et al, 2010; Brown et al, 2007; Miskin et al, 2004). Os estudos não mencionaram as atividades específicas que tiveram melhoria

Aumento na satisfação dos sujeitos da pesquisa, aprendizado para equipe do estudo e melhores resultados nas visitas de monitoria foram mencionados, respectivamente, nos estudos de Bahati et al, 2010; Brown et al, 2007, Miskin et al, 2004.

**Tabela 3 - Características gerais dos estudos incluídos**

Estudo	Objetivos	Metodologia	Elementos adotados nos programas de qualidade	Impacto dos programas de qualidade	Conclusão	Limites
Zon et al	Fornecer orientações práticas para os pesquisadores sobre os atributos de excelência desenvolvidos pela ASCO em 2008 para centros de pesquisa clínica	Estudo de revisão do artigo publicado pelo Journal of Oncology Practice em 2008	(1) Revisão dos prontuários; (2) Procedimentos para corrigir as deficiências e prevenir a sua recorrência; (3) Política para violações de protocolo; (4) Implementação e revisão dos POPs e revisão periódica; (5) Auditoria interna; (6) Auditoria externa; (7) Treinamento da equipe; (8) Supervisão das submissões e aprovações regulatórias.	(1) Adesão aos padrões do GCP; (2) Garantia da acurácia dos dados (3) Melhora do recrutamento de pacientes, conforme os critérios de elegibilidade dos estudos.	Os atributos de excelência desenvolvidos pelo ASCO em 2008 podem ser uma boa recomendação para os centros de pesquisa que desejam exceder os padrões exigidos no GCP.	Não disponível
Não disponível	1) Discutir dois dos atributos de excelência para centros de pesquisa clínica sugeridos pela ASCO em 2008: programa de garantia da qualidade e manutenção formal de padrões educacionais 2) Descrever a contribuição dos atributos de excelência para um funcionamento eficiente dos centros de pesquisa	Estudo documental e de caso. (Instituto de Pesquisa Sarah Cannon)	(1) Auditoria interna; (2) Implementação e revisão dos POPs; (3) Política para violações de protocolo; (4) Procedimentos para corrigir as deficiências e prevenir a sua recorrência; (5) Auditoria externa; (6) Treinamento da equipe.	(1) Garantir da adesão aos padrões do GCP (2) Garantia da acurácia dos dados	O Departamento de garantia da qualidade do Instituto de Pesquisa Sarah Cannon definiu implementar um sistema de gestão da qualidade. O controle de documentos, os treinamentos e os resultados das auditorias serão rastreados e gerenciados pelo sistema de gestão da qualidade.	Não disponível
Zon et al	Descrever os requerimentos mínimos para um centro de pesquisa conduzir estudos clínicos com qualidade e os atributos de um centro	Revisão da literatura e método de consenso entre comunidade acadêmica e pesquisadores	(1) Auditoria interna; (2) Implementação de POPs ou modificação/atualização dos já existentes; (3) Registro de violações de protocolo maiores e menores; (4) Procedimentos para corrigir as deficiências e	(1) Proteção dos direitos e bem-estar dos sujeitos da pesquisa; (2) Garantia que os dados gerados são válidos e que os resultados da pesquisa podem ser usados de maneira confiável, garantindo	Cumprir os critérios mínimos do GCP garante qualidade na condução dos estudos clínicos. Contudo, alguns centros de pesquisa podem desejar incorporar atributos para exceder aos	A lista dos atributos não pretende ser exaustiva. O ideal é uma proposta de atributos que envolva métricas baseada em

de excelência	prevenir a sua recorrência; (5) Auditoria externa.	benefícios para os pacientes; (3) Garantia da adesão aos padrões do GCP.	padrões do GCP, como objetivos de desempenho e não como requerimentos.	dados de desfecho relevantes.
<p>Descrever o desenvolvimento, a utilidade e evolução do programa de garantia da qualidade do consórcio de estudos clínicos em tuberculose.</p>	<p>Estudo prospectivo de avaliação do desempenho dos centros de pesquisa clínica.</p> <p>(1) Revisão de prontuários; (2) Avaliação da adesão ao protocolo e (3) Avaliação de eventos adversos</p>	<p>(1) Garantia que os estudos clínicos são conduzidos e os dados são gerados conforme o protocolo, o GCP e os requerimentos regulatórios aplicáveis; (2) Garantia da acurácia dos dados, prevenção ou detecção de violações de protocolo.</p>	<p>O comprometimento da equipe e uma estrutura adequada para o desenvolvimento de um programa de garantia da qualidade são componentes essenciais para a condução dos estudos clínicos.</p>	<p>Não disponível</p>
<p>Consistiu em três etapas: (1) entrevista com os sujeitos da pesquisa para avaliar o grau de satisfação do serviço prestado; (2) elaboração de um plano de melhoria da qualidade baseado nos achados da entrevista; (3) entrevista com os sujeitos da pesquisa após a implementação do plano de melhoria da qualidade. Um total de 426 entrevistas foram realizadas.</p>	<p>(1) Confidencialidade dos dados e respeito com os sujeitos da pesquisa; (2) Compreensão pelo sujeito da pesquisa da natureza do protocolo, das visitas, riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados a participação no estudo; (3) Informação sobre o protocolo aos sujeitos da pesquisa; (4) Processo de consentimento realizado de maneira adequada, ou seja, se os sujeitos da pesquisa compreenderam todas as eventuais modificações no estudo; (5) Uso de linguagem acessível tanto escrita quanto verbal.</p>	<p>(1) Garantir adesão aos requerimentos regulatórios; (2) Melhorar a condução dos estudos clínicos e a satisfação dos sujeitos da pesquisa.</p>	<p>Uma melhoria no programa de melhoria da qualidade foi implementado sendo capaz de aumentar a satisfação dos sujeitos da pesquisa e a aderência aos requerimentos regulatórios. Recomenda-se que os centros de pesquisa clínica combinem dados qualitativos e quantitativos e priorizem métodos de melhoria da qualidade que facilitem a análise dos indicadores de qualidade</p>	<p>Recomenda-se que outros centros de pesquisa para prevenção do HIV, bem como os tomadores de decisão sejam consultados para o desenvolvimento de um conjunto de padrões internacionalmente reconhecido para pesquisa na área de prevenção do HIV</p>
<p>Descrever o processo de implementação do sistema de melhoria da qualidade em três centros de pesquisa</p>	<p>(1) Revisão de prontuário; (2) Revisão de 100% do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; (3) Monitorar o desempenho do estudo (taxa de recrutamento, taxa de</p>	<p>(1) Garantia da segurança dos sujeitos da pesquisa; (2) Condução adequada dos estudos clínicos, com adesão aos padrões do GCP e dados confiáveis e</p>	<p>Os centros de pesquisa clínica não devem depender apenas da garantia da qualidade realizada pelos patrocinadores/CRO.</p>	
<p>Delinear um programa de garantia da qualidade para os centros de pesquisa clínica</p>	<p>Propor um programa de garantia da qualidade</p>			

	inclusão de pacientes, taxa de randomização, taxa de falha de inclusão e taxa de descontinuação)	(3) Garantia do aprendizado da equipe.	Centros de pesquisa que possuem um programa de garantia da qualidade orientado para o cumprimento da sua missão e para o desenvolvimento de seus funcionários estão melhores preparados.	Não disponível
<p>Vizoso et al</p> <p>1) Discutir os princípios do sistema de gestão da qualidade e o processo de melhoria contínua; 2) Discutir a implementação do sistema de gestão da qualidade num centro de pesquisa</p>	<p>Descrição do desenho, implementação e avaliação do programa de melhoria da qualidade do centro de pesquisa clínica do Instituto de Ciência Clínica e Translacional do Centro de Trauma e Hospital Geral de São Francisco da Universidade da Califórnia</p>	<p>(1) Adesão aos padrões do GCP e dos requerimentos regulatórios, minimizando ou eliminando ineficiências e erros na condução dos estudos clínicos; (2) Manutenção da segurança dos sujeitos da pesquisa.</p>	<p>O desenvolvimento de um programa de gestão da qualidade é um elemento fundamental para garantir adesão ao GCP e proteger a segurança dos pacientes. Monitoria é apenas um elemento do programa de gestão da qualidade.</p>	<p>Não disponível</p>
<p>Sun et al</p> <p>Usar técnicas estatísticas para produzir um sistema de classificação confiável e consistente para avaliar a qualidade dos centros de pesquisa clínica</p>	<p>Estudo de casos/Série de casos (4 estudos)</p>	<p>Não disponível</p>	<p>Não foi identificado na literatura nenhuma metodologia que gerasse uma pontuação global para avaliar o desempenho dos centros de pesquisa. A abordagem proposta no estudo pode identificar centros com alto índice de qualidade.</p>	<p>As variáveis usadas no estudo para avaliação da qualidade dos centros de pesquisa podem ser diferentes para outras áreas terapêuticas</p>

Miskin et al	Descrever os elementos necessários para o sucesso dos centros de pesquisa clínica	Não disponível	(1) Implementação e revisão dos Procedimentos Operacionais Padrão; (2) Aderência ao protocolo; (3) Revisão de 100% do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; (4) Revisão dos prontuários, no mínimo 10% num período de tempo pré-determinado; (5) Revisão dos documentos regulatórios; (6) Procedimentos para corrigir as deficiências e prevenir a sua recorrência; (7) Auditoria interna.	(1) Melhoria da qualidade na condução dos estudos clínicos; (2) Aumento da segurança dos sujeitos da pesquisa; (3) Melhoria do resultado das visitas de monitoria; (4) Garantia da adesão aos padrões do GCP.	A criação de uma infraestrutura para melhorar a qualidade na condução dos estudos clínicos é um fator importante para o crescimento dos centros de pesquisa clínica	Não disponível
--------------	---	----------------	--	---	---	----------------

Os resultados dos elementos para o programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica estão sumarizados nas **tabelas 3 e 4**. Como teve uma variedade de elementos entre os estudos incluídos na revisão, foram identificados os mais prevalentes.

**Tabela 4** – Principais elementos dos programas de qualidade

<b>Elementos</b>	<b>% (n)</b>
Revisão dos dados do prontuário	56% (5)
Política para violação de protocolo	56% (5)
Implementação e revisão dos Procedimentos Operacionais Padrão	44% (4)
Auditoria interna	44% (4)
Revisão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	44% (4)
Procedimentos para corrigir as deficiências e prevenir a sua recorrência	44% (4)
Treinamento da equipe	44% (4)
Avaliação da aderência ao protocolo	33% (3)
Auditoria externa	33% (3)
Supervisão das submissões/aprovações regulatórias	22% (2)

Dos nove estudos incluídos apenas 3 (Zon et al, 2011; Brown et al, 2007 e Miskin et al, 2004) determinaram o método empregado para revisão dos dados do prontuário. Para Zon et al, os centros de pesquisa podem revisar os prontuários de forma randômica para verificar se o estudo está sendo conduzido de maneira apropriada. Brown et al sugere a revisão de 100% dos prontuários para novas coordenadoras de estudo durante o período de 90 dias e a revisão randômica para as coordenadoras de estudo mais experientes. O autor também destaca a necessidade de revisar os dados da visita de triagem e randomização para os dois primeiros pacientes incluídos nos estudos para avaliar a implementação de um novo estudo. Para Miskin et al, pelo menos 10% dos prontuários devem ser revisados num período de tempo pré-determinado.

Com relação à violação de protocolo, o estudo de Zon et al (2011) ressalta a importância de criar procedimentos para o registro e

acompanhamento das violações menores e maiores para auxiliar a equipe do estudo a implementar ações corretivas e preventivas.

O processo de aplicação do TCLE e o seu registro no prontuário são sempre apontados nas inspeções das agências reguladoras e nas auditorias como um item crítico na condução dos estudos clínicos. É muito comum ocorrerem falhas no processo de obtenção do TCLE. Dos quatro estudos que consideraram a revisão do TCLE um elemento dos programas de qualidade, dois (Brown et al, 2007 e Miskin et al, 2004) sugeriram a revisão de 100% do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo de Bahati et al, destacou o processo de reconsentimento, sendo necessário garantir que os sujeitos da pesquisa compreenderam as modificações ocorridas no estudo.

O treinamento da equipe é um elemento que permeia todo o programa de qualidade como uma forma de buscar melhorias. O estudo publicado no *Journal of Oncology Practice*, em 2008, ressalta que um programa de qualidade nunca termina, está sempre procurando por oportunidades de melhoria. Dos quatro estudos (Zon et al, 2011; autor não disponível, 2008; Brown et al, 2007 e Sun et al, 2008) que indicam o treinamento da equipe como um elemento dos programas de qualidade apenas o estudo de Brown et al menciona as áreas (documento fonte e registro de evento adverso) que devem ser realizados os treinamentos para a equipe.

O estudo de Zon et al (2008) recomenda a condução periódica de auditorias externas, além das auditorias internas, como mecanismo de prover ao centro informações sobre o programa de qualidade implementado, identificando forças e fraquezas. O estudo de Zon et al (2011) sugere a contratação de um auditor externo ou a construção de parcerias com outros centros para um auditar o programa de qualidade do outro, reduzindo, dessa maneira, os custos e promovendo a troca de experiências.

Alguns elementos apareceram nos programas, mas tiveram baixa incidência:

- Confidencialidade dos dados dos sujeitos da pesquisa, compreensão pelo sujeito da pesquisa da natureza do estudo, riscos, benefícios e eventos adversos relacionados à participação no estudo (Bahati et al, 2010);
- Avaliação de eventos adversos (Sandman et al, 2006);

- Avaliação do uso de medicação proibida no estudo (Vizoso et al, 2009);
- Aderência a medicação do estudo (Sun et al, 2008)
- Monitoramento do desempenho do estudo no centro, como: taxa de recrutamento, taxa de randomização, taxa de descontinuação e taxa de falha de inclusão (Brown et al, 2007).

No entanto, são parâmetros importantes para um programa de qualidade, não devendo ser desconsiderados pela sua baixa incidência.

Os resultados apresentados guardam relação com os achados de inspeções realizadas por agências reguladoras como o FDA, por exemplo. As principais deficiências identificadas nos centros de pesquisa clínica fora dos EUA, em 2010, foram: (1) registro dos dados no prontuário incompleto; (2) não aderência ao protocolo; (3) eventos adversos registrados de maneira incompleta, (4) contabilidade da medicação do estudo feita de forma inapropriada e (5) falhas na obtenção do TCLE.<sup>80</sup> Todos esses aspectos foram considerados elementos de um programa de qualidade, exceto a contabilidade da medicação do estudo, corroborando com os dados identificados na revisão sistemática.

Ball e Meeker-O'Connell ressaltam que no contexto global do século XXI, o custo relacionado à falta de qualidade na condução dos estudos clínicos pode ocasionar risco para os sujeitos da pesquisa, atrasos na disponibilidade de novas terapias e manejo incorreto dos eventos adversos.<sup>72</sup>

Considerando esse contexto, o advento da globalização na pesquisa clínica e o desenvolvimento de estudos mais complexos, com maior número de procedimentos faz-se necessária uma abordagem sistêmica, pró-ativa e integrada no cenário da pesquisa clínica. Para tal, é fundamental que os centros de pesquisa clínica desenvolvam seu próprio modelo de garantia da qualidade, atuando em parceria com patrocinadores e agências reguladoras, num contexto de retroalimentação das informações pertinentes a qualidade da condução dos estudos.

Um sistema de gestão da qualidade, nos dias atuais, não pode se limitar apenas a Procedimentos Operacionais Padrão (POP) e treinamento<sup>81</sup>. Durante o final dos anos 90 e início dos anos 2000, o conceito de centro de pesquisa clínica ideal foi disseminado para enfatizar o que os patrocinadores estavam

considerando como excelência. Para ser um centro de excelência os centros de pesquisa precisavam possuir as seguintes qualidades: (1) investigador e equipe qualificados e com experiência; (2) conhecimento dos padrões do GCP; (3) bom desempenho no recrutamento dos pacientes; (4) boa interação com o patrocinador; (5) aderência ao protocolo; (6) submissão dos dados com qualidade, respeitando os prazos e (7) aderência aos requerimentos regulatórios e éticos.<sup>80</sup>

Os centros de pesquisa clínica que conseguirem desenvolver programas de qualidade consistentes terão mais condições de alcançar e atender as necessidades dos patrocinadores, uma vez que poderão definir, planejar, monitorar, mensurar e melhorar continuamente a qualidade da organização, usando indicadores de desempenho para analisar as suas forças e fraquezas na condução dos estudos clínicos. Os programas de qualidade estabelecem os padrões das atividades a serem realizadas e como a organização e a equipe deverão desempenhar suas funções e responsabilidades para alcançar os objetivos da qualidade.

Um fator importante a ser considerado para o desenvolvimento de um programa de qualidade é o compromisso do gestor do centro em criar uma cultura voltada para a qualidade, envolvendo e incentivando a participação da equipe no processo de melhoria contínua da qualidade. Esse processo de comprometimento deve ser cíclico para o sucesso do programa de qualidade, uma vez que sem o envolvimento de todos não é possível promover mudanças capazes de diferenciar os centros de pesquisa em centros de excelência.

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), considerando que diversos centros de pesquisa conduzem estudos clínicos seguindo os padrões do GCP, publicou em 2008, um artigo propondo atributos de excelência para os centros de pesquisa clínica interessados em exceder os padrões mínimos do GCP.<sup>82</sup> A criação de um programa de qualidade aparece como um dos atributos dos centros de pesquisa clínica de excelência. Brown e Ball corroboram com essa idéia salientando que um programa de qualidade é o componente que diferencia os centros de pesquisa clínica de excelência dos demais.<sup>83</sup>

Segundo Jones, Jester e Casey diversas redes de estudos clínicos já estão exigindo programas de qualidade a todos os centros participantes, independente do seu tipo ou tamanho, antes de iniciar o estudo.<sup>80</sup>

O estudo publicado por Sandman et al sobre garantia da qualidade no consórcio de estudos clínicos de tuberculose teve a participação de 28 centros de pesquisa e propôs o uso de um programa de garantia da qualidade prospectivo contemplando avaliações quantitativas de desempenho dos centros.<sup>84</sup>

A experiência do consórcio de estudos clínicos de tuberculose foi utilizada em cinco estudos com inclusão de aproximadamente 6.000 pacientes. O programa foi constituído por quatro níveis de responsabilidade distintos, cada um com suas funções delimitadas.

- (1) **Comitê da Qualidade;**
- (2) **Monitoria e centro de suporte;**
- (3) **Gerência de dados**
- (4) **Programa de qualidade dos centros de pesquisa clínica.**

O Comitê de qualidade desenvolveu um instrumento de avaliação da qualidade dos centros de pesquisa clínica. As avaliações foram realizadas duas vezes por ano e os centros participantes tinham que cumprir as metas pré-estabelecidas. Aqueles centros que não atingissem as metas tinham que desenvolver um plano de ação traçando os objetivos para alcançá-las.<sup>84</sup>

Segundo Sandman et al, esse tipo de metodologia pode ser aplicada a outras áreas terapêuticas como uma ferramenta para implementar melhorias na condução dos estudos.<sup>84</sup>

Um outro exemplo de programa de garantia da qualidade é o da rede de estudos clínicos do Instituto Nacional de Abuso de Drogas. Tal programa combinou atividades a nível local e nacional com foco em centros de pesquisa clínica com pouca experiência na área. O patrocinador de todos os estudos conduzidos na rede foi o Instituto Nacional de Abuso de Drogas e participaram 160 centros de pesquisa.<sup>85</sup>

A rede de estudos clínicos implementou 21 protocolos entre o período de 2001 a 2005. Destes, 18 eram ensaios clínicos randomizados, com a inclusão de mais de 6.000 pacientes.

O modelo de garantia da qualidade baseou-se em três níveis de responsabilidade: (1) **centro de pesquisa clínica local**, atuando como referência regional para outros centros da região; (2) **Centro de pesquisa clínica coordenador**, responsável pelo desenvolvimento do protocolo, TCLE,

procedimentos do estudo, revisão dos relatórios de monitoria, entre outras; (3) **Monitores independentes** contratados pelo Instituto Nacional de Abuso de Drogas com funções semelhantes dos centros de pesquisa clínica a nível local, mas conduzindo menos visitas de monitoria.<sup>85</sup>

A experiência de ter monitores locais facilitou a comunicação com os centros de pesquisa da região na resolução de problemas, na identificação precoce de potenciais violações de protocolo fazendo os monitores a nível central focarem seu tempo em problemas mais complexos e na avaliação de tendências dos centros de pesquisa. Além disso, os autores apontaram como positivo a supervisão dos estudos clínicos em múltiplos níveis aumentando a chance de identificar achados não reportados, mas por outro lado, observou-se que houve redundância no monitoramento, à nível local e nacional, de algumas atividades. A recomendação dos autores do artigo foi combinar as responsabilidades do centro coordenador e da coordenação nacional para um processo mais dinâmico e efetivo.<sup>85</sup>

Visando atender aos objetivos desse estudo foi elaborado um programa de qualidade sistêmico, num contexto que prevê retroalimentação das informações e integração entre os níveis de atuação do programa. O principal objetivo desse programa é melhorar a qualidade na condução dos estudos clínicos, sendo pró-ativo na identificação de potenciais problemas com custos menores que as práticas tradicionais de monitoria e supervisão dos estudos clínicos. **(Anexo 4)**

Ambos os modelos de garantia da qualidade no contexto de rede de estudos clínicos descritos acima parecem que podem ser aplicado em outras áreas terapêuticas, como é o caso da RNPCC. Algumas adequações foram realizadas considerando a realidade brasileira. Cabe ressaltar que o programa foi proposto para condução de ensaios clínicos randomizados, uma vez que a complexidade e logística nesses estudos são maiores do que nos estudos translacionais e epidemiológicos.

#### **4.3 Comparação dos padrões das Boas Práticas Clínicas e da ISO 9001:2008**

A ISO 9001:2008 tem como objetivo primário a satisfação dos clientes, enquanto o GCP tem como finalidade garantir a segurança e o bem-estar dos sujeitos da pesquisa, bem como a credibilidade dos dados.

A **tabela 5** ilustra os principais requisitos da ISO 9001:2008 que complementam os padrões do GCP e o valor agregado da incorporação da ISO 9001:2008 nos centros de pesquisa clínica.

**Tabela 5 - Comparação entre os padrões da ISO 9001:2008 e do GCP**

ISO 9001:2008	GCP	Valor agregado com a ISO 9001:2008
Requisitos	Requisitos	
Identificação dos processos da organização	NA	1. Gestão da qualidade baseada em processos minimiza barreiras entre os departamentos da organização 2. Melhoria no fluxo de trabalho dos departamentos
Manual da Qualidade	Documentos Essenciais para a condução dos estudos clínicos	O Manual está disponível para toda a organização
Necessidade de procedimentos escritos para cumprir os requisitos da norma	Todas as atividades devem ser documentadas conforme os Procedimentos Operacionais Padrão (POP)	Padronização dos requisitos da norma auxilia na gestão da qualidade e do centro
Estabelecer registros para prover evidência de conformidade com os requisitos	Documento fonte (prontuário, exames, etc) é a fonte primária de registro de todos os dados do estudo	Possuir registros do cumprimento dos requisitos da norma, ex: registro da análise crítica da Alta Direção, registros das auditorias internas, etc
Política e objetivos da qualidade elaborados pela Direção	NA	Envolvimento de todos os colaboradores na realização dos objetivos da qualidade
Análise crítica pela Alta Direção do SGQ da organização	NA	Avaliação de oportunidades para melhoria e necessidades de mudança no SGQ
Prover treinamento para atingir as competências necessárias Avaliar a eficácia das ações executadas	Equipe do estudo deve ser adequadamente treinada	Avaliação dos treinamentos realizados fornece subsídios para adaptar os treinamentos as reais necessidades da organização
Comunicação eficaz com os clientes para informar a situação dos projetos e avaliar o seu nível de satisfação	NA	Obter informações através da pesquisa de satisfação sobre as necessidades dos clientes
Auditoria interna	Auditoria interna realizada apenas pelo patrocinador	Auditoria interna realizada pelos centros
Indicadores da qualidade para verificar a capacidade da organização em alcançar resultados planejados	NA	Instrumentos de mensuração criados para melhor avaliar o SGQ
Estabelecimento de procedimentos para o controle de não conformidades	Não conformidades devem ser registradas e resolvidas	NA
Definir ações preventivas de acordo com os resultados do monitoramento de todas as áreas da organização	NA	Estabelecimento de ações preventivas para evitar potenciais não conformidades e aumentar a melhoria contínua.

Conforme apresentado na tabela acima, a incorporação dos requisitos da ISO 9001:2008 trouxe benefícios para os centros de pesquisa clínica que desejam se diferenciar como centros de excelência. A implementação de procedimentos de mensuração da satisfação dos clientes, o desenvolvimento da política da qualidade e de indicadores da qualidade, a criação de um comitê de avaliação da qualidade e a criação e planejamento de auditorias internas são algumas atividades que promovem um círculo virtuoso de melhoria contínua dos processos, levando a satisfação dos clientes.<sup>86</sup>

Fàbregas-Fernández, Montoya, Lozano, et al demonstraram que um centro de pesquisa, desenvolvimento e inovação farmacêutica obteve melhoria nos processos, com redução de erros no gerenciamento da documentação dos projetos, aumento da satisfação dos clientes e aumento do número de não conformidades após a implementação da ISO 9001:2008. O estudo salienta que em 2006, trinta e duas não conformidades foram identificadas, ao passo que, em 2008 foram identificadas sessenta e quatro. Esse aumento, não significa que a qualidade piorou, mas sim que, não conformidades foram detectadas mais facilmente para serem corrigidas e prevenidas. Tais autores também ressaltam que a ISO 9001:2008 permite um melhor monitoramento das atividades a fim de implementar melhorias contínuas, priorizando os objetivos da organização.<sup>87</sup>

Guerra destaca que o processo de certificação baseado nos requisitos da ISO 9001:2008, de maneira geral, ainda é pouco utilizado no campo da pesquisa clínica, uma vez que, até o momento, só é exigido dos centros de pesquisa clínica, como padrão de qualidade científica e ética a conformidade com as diretrizes das Boas Práticas Clínicas.<sup>88</sup>

Segundo Guerra à ISO 9001:2008 não se contrapõem as diretrizes do GCP. Pelo contrário, ambas as normas se complementam, implicando no aumento da satisfação e fidelidade dos clientes internos (profissionais do centro) e externos (pacientes e patrocinadores, de qualquer natureza), no aumento da motivação dos profissionais, maior competitividade e organização do trabalho, redução das deficiências e retrabalho e redução dos custos devido à má qualidade nas atividades desempenhadas.<sup>88</sup> Dessa maneira, constitui uma estratégia a convergência de ambos os padrões para garantir excelência nos serviços prestados, conforme ilustra a **figura 12** abaixo.



**Figura 12** – Convergência dos padrões da ISO 9001:2008 e do GCP

Fonte: Elaboração própria

Segundo Fábregas-Fernández, Montoya, Lozano, et al qualidade é um elemento essencial para o sucesso e produtividade das organizações, inclusive para centros de pesquisa e desenvolvimento. Contudo, um sistema de qualidade deve ser flexível, autossustentado e, sobretudo agregar valor para o trabalho, criando uma cultura inovativa nos centros de pesquisa.<sup>87</sup>

Considerando essa perspectiva e tendo em vista o papel do INCA na gestão da RNPCC, a implementação do Sistema de Gestão da Qualidade da ISO 9001:2008 na Coordenação de Pesquisa Clínica e Incorporação Tecnológica, especificamente na Área Representativa para Pesquisa Clínica (ARPC) pode torná-la mais ágil e, sobretudo mais qualificada para coordenar os estudos da rede.

O conceito de qualidade adotado pela norma ISO 9001:2008, voltado a atender as necessidades dos clientes é ainda pouco utilizado no âmbito dos centros de pesquisa clínica. Segundo Cherrington (1997) o conceito de qualidade em pesquisa clínica refere-se à conformidade com os requerimentos, ou seja, conformidade com as diretrizes do GCP e as legislações nacionais aplicáveis. Isso significa que as atividades da qualidade se enquadram ainda dentro da perspectiva da garantia da qualidade.<sup>89</sup>

Vizoso, Couey e McDonald e Schnurr (2012) ressaltam a importância de diferenciar os enfoques da garantia da qualidade e da gestão da qualidade para condução dos estudos clínicos, pois muitas vezes, são utilizados como sinônimos, de forma errônea. A garantia da qualidade envolve atividades de monitorias e auditorias e estão voltadas para a verificação dos fatos após terem ocorrido, atuando na identificação e correção de erros. Embora os erros identificados sejam corrigidos, essa abordagem limita-se a correção, não sendo implementados procedimentos para prevenção dos erros. Centros de pesquisa clínica com não conformidades aos requerimentos podem ocasionar num aumento dos custos para os patrocinadores, atraso no término do estudo e não aceitação dos dados por parte das agências regulatórias para comercialização dos produtos.<sup>90, 91</sup>

A gestão da qualidade é uma abordagem estruturada e sistemática para o gerenciamento organizacional, buscando melhorar de forma contínua a qualidade dos produtos e/ou serviços. Baseia-se num conjunto de princípios e objetivos da qualidade a serem alcançados, sendo mensurados e avaliados para implementação de melhorias nos processos. Wool destaca a necessidade de se ter uma nova concepção da qualidade dos centros de pesquisa clínica, indo além da adesão aos padrões do GCP, realização de POP e treinamento. É necessário incorporar uma cultura organizacional voltada para a qualidade, valorizando a melhoria contínua, as necessidades dos clientes, programas de educação e o envolvimento e o comprometimento de todos, sobretudo, da alta direção.<sup>81</sup>

Embora as instâncias éticas e sanitárias em pesquisa clínica no Brasil ainda não exijam um certificado de gestão da qualidade para os centros de pesquisa clínica, como evidência de garantia do atendimento aos requisitos da qualidade, a implementação criteriosa de tais requisitos poderá elevar a eficácia e a eficiência das instituições de pesquisa na realização de sua

missão. Isso deve-se ao fato de conduzir a instituição a maior organização e padronização dos processos, elevando o monitoramento dos resultados por meio de indicadores de desempenho, reduzindo custos e retrabalho da equipe.

A ARPC com a certificação da ISO 9001 poderá fornecer apoio e capacitação aos centros de pesquisa clínica da RNPCC que queiram certificar-se na norma, visto que, desde 2009, a ANVISA para emitir o certificado de Boas Práticas Clínicas aos centros de pesquisa requer a implementação de um sistema de garantia da qualidade.

Em síntese, o processo de implementação da ISO 9001: 2008 tem um custo para as organizações, portanto, deve ser planejado e conduzido de maneira apropriada para produzir os resultados desejados. Embora algumas organizações voltadas à pesquisa clínica já tenham implementado a ISO 9001:2008, como CRO e indústrias farmacêuticas e, também já seja recomendada na literatura à implementação em centros de pesquisa clínica, ainda são necessários mais estudos na área para responder a perguntas do tipo: qual o impacto da implementação da norma ISO 9001:2008 na melhoria da qualidade dos centros de pesquisa clínica, de forma a produzir dados mais confiáveis e aumentar a proteção dos sujeitos da pesquisa? A implementação da ISO 9001:2008 nos centros de pesquisa clínica é custo-efetivo?

## 5. Conclusão

O INCA, como gestor da rede, tem o papel de desenhar e conduzir estudos clínicos de relevância para a população brasileira, com qualidade e eficiência, protegendo a segurança dos sujeitos da pesquisa e aumentando a aderência aos padrões do GCP e das legislações nacionais.

Esse foi o primeiro estudo no Brasil e na América Latina a propor elementos para o desenvolvimento de um programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica. A criação de programas de qualidade nos centros de pesquisa clínica vem sendo uma perspectiva cada vez mais considerada e recomendada para alcançar êxito na condução dos estudos clínicos, tendo em vista o esgotamento, os custos elevados e a ineficiência do modelo atual de garantia da qualidade realizado, na maioria das vezes, apenas pelos patrocinadores. Os centros de pesquisa clínica, sendo o lócus da condução dos estudos clínicos, precisam ter uma participação mais ativa no sistema de qualidade, atuando em parceria com os patrocinadores e órgão reguladores, numa perspectiva pró-ativa.

A revisão sistemática, que selecionou nove estudos, mostrou que a implementação de programas de qualidade nos centros de pesquisa clínica é uma proposta nova no cenário da pesquisa clínica.

A proposta apresentada neste estudo tem a intenção de nortear o INCA no desenvolvimento de um programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica da rede que possa aumentar a confiabilidade dos dados e a eficiência na condução dos estudos, fortalecendo assim a condução de estudos no âmbito da RNPC. Os estudos fornecem subsídios para o desenvolvimento de um programa de qualidade robusto nos centros de clínica e elementos que poderão ser utilizados na construção de uma metodologia para certificação da qualidade dos centros de pesquisa clínica, o que não existe até o presente momento.

O estudo apresentou limitações. A busca na base de dados não incluiu a base privada EMBASE, o que pode ter ocasionado a não inclusão de estudos desenvolvidos na Europa. As restrições de idioma (português, inglês e espanhol) podem ter levado a perdas, ainda que a busca inicial nas bases não tivesse qualquer filtro relacionado.

Mesmo considerando essa limitação, os resultados encontrados na revisão sistemática e documental sugerem a necessidade de uma mudança no papel dos

centros de pesquisa na promoção da qualidade dos estudos clínicos, que deverá ser amplamente discutida entre os atores da pesquisa clínica.

## 6. Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Sung NS, Crowley WF, Genel M, Salber P, Sandy L, Sherwood LM, et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise. JAMA. 2003; 289 (10): 1278-1287.
- <sup>2</sup> Pesquisa clínica em câncer. Rede Câncer. 2010; (12): 20-4.
- <sup>3</sup> European Medicines Agency. EMEA. [acesso em 2012 maio 30]. Disponível em: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- <sup>4</sup> Drug Discovery and development: Understanding the R&D process [Internet]. 2007. [acesso em 2012 jan 23]. Disponível em: [www.innovation.org](http://www.innovation.org)
- <sup>5</sup> Brasil, Ministério da Saúde. **Resolução nº 251/97**, de 07 de agosto de 1997. Norma complementar para a área temática especial de novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos. Diário Oficial da União. 1997 set. 23. p. 1-8.
- <sup>6</sup> Interfarma. Inovação e Pesquisa Clínica no Brasil. São Paulo: 2010.
- <sup>7</sup> Stober M. Multinational Clinical Trials: breaking language and cultural barriers. Appl Clin Trials. 2003; 12 (9): 24–30.
- <sup>8</sup> Kline D. Clinical trials in Latin America. DataEdge. 2001
- <sup>9</sup> Rodrigues D, Kesselring G. Clinical trials in Brazil. The Monitor. 2008; 22 (2): 75-8.
- <sup>10</sup> Nishioka SA. Regulação da pesquisa Clínica no Brasil: Passado, presente e futuro. Prat. hosp. 2006; 48: 17-26.
- <sup>11</sup> ClinicalTrials.gov [acesso em 2012 maio 21]. Disponível em: [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)
- <sup>12</sup> Zago MA. A pesquisa clínica no Brasil. Ciênc. saúde coletiva. 2004; 9 (2): 363-374
- <sup>13</sup> Quality assurance and educational standards for clinical trial sites. J. oncol. pract. 2011; 4 (6):280-2.

<sup>14</sup> Kleppinger CF, Ball LK. Building quality in clinical trials with use of a quality systems approach. *Clin. infect. dis.* 2010; 51 Suppl 1:111-6.

<sup>15</sup> Getz K. Protocol design trends and their effect on clinical trial performance. *Raj Pharma.* 2008: 315-6.

<sup>16</sup> Brasil. ANVISA. Instrução Normativa nº 4 de 11 de maio de 2009. Dispõe sobre o guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas. 2009 maio.11. p. 1-19

<sup>17</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 12, de 13 de dezembro de 2011. Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil.* 2011 dez.15; Seção 1. p. 99

<sup>18</sup> Freeman C, Soete L. *The economics of industrial innovation.* London: Pinter, 1997.

<sup>19</sup> Schumpeter J. *Teoria do desenvolvimento econômico.* Brasil: Nova Cultural, 1988.

<sup>20</sup> Cassiolato JE, Britto JN, Vargas MA. Arranjos Cooperativos e Inovação na Indústria Brasileira. In: De Nigri JA, Salerno MS. *Inovações, Padrões Tecnológicos e Desempenho das Firms Industriais Brasileiras.* Brasília: IPEA, 2005.

<sup>21</sup> Freeman C. The national system of innovation in historical perspective. *Cambridge Journal of Economics.* 1995; 19 (1): 5-24.

<sup>22</sup> Financiadora de estudos e projetos. *Manual de Oslo: Proposta de diretrizes para coleta e interpretação de dados sobre inovação tecnológica.* 2004: 1-136.

<sup>23</sup> Lastres HMM, Ferraz JC. Economia da informação, do conhecimento e do aprendizado. In: Lastres HMM, Albagli S. *Informação e globalização na era do conhecimento.* Rio de Janeiro: Campus; 1999.

<sup>24</sup> Sbragia R, Stal E, Campanário MA, Andreassi T. *Inovação: como vencer esse desafio empresarial.* São Paulo: Clio editora, 2006.

<sup>25</sup> Freeman C. National system of innovation in historical perspective. *Cambridge Journal of Economics.* 1995; 19: 5-24

<sup>26</sup> Freeman C, Perez C. structural crisis of adjustment: business cycles and investment behavior. In: Dosi G et al. technical change and economic theory. London: Pinter,1988.

<sup>27</sup> Gadelha CAG. O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. Ciênc. saúde coletiva. 2003; 8 (2): 521-535.

<sup>28</sup> Gadelha CAG. Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial. Rev Saúde Pública. 2006; 40: 11-23.

<sup>29</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Mais Saúde: direito de todos: 2008-2011. 4.ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.

<sup>30</sup> Klevorick AK, Levin RC, Nelson RR, Winter SG. On the sources and significance of interindustry differences in technological opportunities. Research Policy. 1995; 24: 185-205.

<sup>31</sup> Gadelha CAG. Desenvolvimento e saúde. Valor Econômico. 2012 set 21.

<sup>32</sup> Gadelha CAG, Maldonado JMSV, Vargas MA, Barbosa P. Complexo econômico-Industrial da saúde. Relatório final do projeto PIB: Perspectiva do Investimento no Brasil. IE – UFRJ/IE- Unicamp - BNDS

<sup>33</sup> Pavel P, Pavit K. The nature and economic importance of national innovations systems. Paris: STI review, n.14, 1994

<sup>34</sup> Albuquerque E, Cassiolato JE. As especificidades do Sistema de Inovação do Setor Saúde. Revista de Economia Política. 2002; 22 (4): 134-151.

<sup>35</sup> Gadelha CAG. O complexo industrial da saúde: desafios para uma política de inovação e desenvolvimento. In: Buss PM, Temporão JG, Carvalheiro JR. Vacinas, soros e imunizações no Brasil. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2005.

<sup>36</sup> Tigre PB. Gestão da Inovação: A economia da tecnologia no Brasil. Rio de Janeiro: Campus-Elsevier, 2006.

<sup>37</sup> Mazzali L, Costa VMHM. As formas de organização em rede: configuração e instrumento. Revista de Economia Política. 1997; 17 (4): 121-139.

<sup>38</sup> Britto JN. Cooperação interindustrial e redes de empresas. In: Kupfer D, Hasenclever L. Economia industrial: Fundamentos teóricos e práticas no Brasil. Rio de Janeiro: Campus; 2002.

<sup>39</sup> Britto JN. Características estruturais e *modus-operandi* das redes de firmas em condições de diversidade tecnológica [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1999.

<sup>40</sup> Lundavall BA. Innovation as an interactive process: from user-producer interaction to the national system of innovation. In: Dosi G et al. Technical change and economic theory. United kingdom: Pinter Publishers, 1988.

<sup>41</sup> Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Rede Nacional de Pesquisa Clínica do Brasil: respostas e redução da dependência estrangeira. Rev.saúde pública. 2010; 44 (33): 575-8.

<sup>42</sup> Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Rede Nacional de Unidades de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. 48 p.

<sup>43</sup> Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Rede Nacional de Pesquisa Clínica. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 108 p.

<sup>44</sup> Krieger EM. Perspectivas da medicina translacional. Folha de São Paulo. 2010 fev 18; Caderno Opinião. A:3.

<sup>45</sup> Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Sobre o instituto [Internet]. Rio de Janeiro. [acesso em 2012 jan 12]. Disponível em: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)

<sup>46</sup> Ferreira C. Redes de Pesquisa com Foco em Câncer: Base para Pesquisa Clínica e Inovação em Fármacos de Interesse do SUS. 2010

<sup>47</sup> Gurgel GD, Vieira. MMF. Qualidade total e administração hospitalar: explorando disjunções conceituais. Ciênc. saúde coletiva. 2002; 7 (2): 325-334.

<sup>48</sup> Garvin DA. Gerenciando a qualidade: a visão estratégica e competitiva. Rio de Janeiro: Qualitymark, 2002.

<sup>49</sup> Luzón MDM, Peris FJ, González T. Gestão da Qualidade e desenho das organizações: Teoria e estudo de casos. Madri: Pearson Educación, 2001.

<sup>50</sup> Shewhart JA. The economic control of quality manufactured product. Milwaukee: ASQC, 1981.

<sup>51</sup> Feigenbaum AV. Controle de Qualidade Total. São Paulo: Makron Books, 1994.

<sup>52</sup> Crosby PB. Zero Defects. Quality Progress. 1992

<sup>53</sup> Deming WE. Quality, productivity and competitive position. Boston: MIT Press, 1982

<sup>54</sup> Turchi LM. Qualidade Total: Afinal, do que estamos falando? Brasília: IPEA, 1997.

<sup>55</sup> Campos VF. TQC – Controle da Qualidade Total no estilo japonês. Minas Gerais: INDG Tecnologia e Serviços, 2004.

<sup>56</sup> Reeves CA, Bednar DA. Defining quality: alternatives and implications. The academy of Management Review. 1994; 19 (3): 419-445.

<sup>57</sup> Juran JM. Planejando para a qualidade. São Paulo: Makron Books, 1993.

<sup>58</sup> Carpinetti LCR. Gestão da qualidade: conceitos e técnicas. São Paulo: Atlas, 2012.

<sup>59</sup> Pearson Education do Brasil. Gestão da Qualidade. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2011.

<sup>60</sup> Associação Brasileira de Normas Técnicas. ABNT ISO 9001:2008 – Sistemas de gestão da qualidade – Requisitos. Rio de Janeiro, 2008.

<sup>61</sup> Carpinetti LCR, Miguel PAC, Gerolamo MC. Gestão da Qualidade ISO 9001:2008: princípios e requisitos. São Paulo: Atlas, 2011.

<sup>62</sup> Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR ISO 9000:2005: Sistemas de gestão da qualidade - Fundamentos e vocabulário. Rio de Janeiro, 2005. 35p.

<sup>63</sup> Ludke M, André MEDA. Pesquisa em educação: Abordagens qualitativas. São Paulo: EPU; 1986

<sup>64</sup> Clarke M, Oxman AD, editores. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1 [updated June 2000]. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000. [acesso em 2012 fev 08]. Disponível em: [www.cochrane.dk/cochrane/handbook/hanbook.htm](http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/hanbook.htm)

<sup>65</sup> Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. UK: University of York: 2009.

<sup>66</sup> Jadad AR, Moher D, Klassen TP. Guides for reading and interpreting Systematic Reviews - II. How Did the Authors Find the Studies and Assess Their Quality? Arch Pediatr Adolesc Med. 1998; 152: 812- 17.

<sup>67</sup> Manual para a Boa Prática Clínica. Versão harmonizada tripartite (USA, Europa e Japão) elaborada pela Conferência Internacional de Harmonização. Janeiro, 1997

<sup>68</sup> Perlman D. Ethics in clinical research: a history of a human subject protections and practical implementation of ethical standards. Socra. 2004: 37-41.

<sup>69</sup> EU Directive Clinical Trial. 2001-20- EC. 2001. [ acesso em 2012 jun 18]. Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

<sup>70</sup> Organização Panamericana de Saúde. Documento das Américas [Internet]; 2005. [acesso em 2012 fev 15]. Disponível em: [www.opas.org.br](http://www.opas.org.br).

<sup>71</sup> Blanchard A. Clinical research in Latin America: an updated overview on rules and regulations. The monitor. 2012; 26 (5): 27-32.

<sup>72</sup> Ball L, Meeker-O'Connell A. Building quality into clinical trials: a regulatory perspective. The monitor. 2011; 25 (7): 11-6.

<sup>73</sup> Schiemann P, Widler B, Roenicke V. Quality management and compliance: a fundamentally new approach. The monitor. 2010; 24 (3): 41-7.

- <sup>74</sup> Crossland N. Compliance with GCP at the investigator site – are the lessons being learnt? *Good Clinical Practice Journal*. 2000; 7 (3): 22-5.
- <sup>75</sup> Lorstad MH. From “too much, too late” to “right first time”: quality guru Deming’s advice for clinical trials. *Drug inf j*. 2000; 34: 1319-1328.
- <sup>76</sup> Usher RW. Phrma bioreserach monitoring committee perspective on acceptable approaches for clinical trial monitoring. *Drug inf j*. 2010; 44: 477-483.
- <sup>77</sup> Eisenstein E, Collins R, Cracknell B. et al. Sensible approaches to reducing clinical trials costs. *Clin Trials*. 2008; 5: 75-84.
- <sup>78</sup> Pierce CH. Common GCP violations and site mistakes: how to avoid them. *The monitor*. 2012; 26 (5): 55-9.
- <sup>79</sup> Lousana G, Accetturi C. Resolução 196/96 CNS/MS – Entre o discurso e a ação. Rio de Janeiro: Revinter, 2009.
- <sup>80</sup> Jones CT, Jester PM, Casey BD. Quality process at the clinical research site. *The Monitor*. 2012; 26 (5): 47-53.
- <sup>81</sup> Wool L. Intertwining quality management systems with metrics to improve Trial quality. *The monitor*. 2012; 26 (4): 29-35.
- <sup>82</sup> Zon R, Meropol NJ, Catalano RB, Schilsky RL. American Society of Clinical Oncology statement on minimum standards and exemplary attributes of clinical trial sites. *J.clin.oncol*. 2008; 26(15): 2562-7.
- <sup>83</sup> Brown PW, Ball MP. Revolutionizing the role of quality assurance in clinical trials. *Drug inf j*. 2007; 41: 331-342.
- <sup>84</sup> Sandman L, Mosher A, Khan A, Tapy J, et al. Quality assurance in a large clinical trials consortium: the experience of the tuberculosis trials consortium. *J Oncol Practice*. 2006; 27: 554-560.
- <sup>85</sup> Rosa C, Campbell A, Kleppinger C, Sampson R, Tyson C, Mamay-Gentilin S. Quality assurance of research protocols conducted in the community: The National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network Experience. *Clin Trials*. 2009; 6 (2): 151-161.
- <sup>86</sup> Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR ISO 9001:2008: Sistemas de gestão da qualidade - Requisitos. Rio de Janeiro, 2005. 28p.

<sup>87</sup> Fàbregas-Fernández A, Montoya EG, Lozano PP, Suñé-Negre JM, Ticó JR, Miñarro M. Quality assurance in research: incorporating ISO9001:2000 into a GMP quality management system in a pharmaceutical R+D+I center. *Accred Qual Assur.* 2010; 15: 297-304.

<sup>88</sup> Guerra SA. Estándares de calidad em lós ensayos clínicos: ISO 9001-Buena Práctica Clínica. *Rev Cubana Farm.* 2005; 39 (3).

<sup>89</sup> Cherrington N. Quality and the investigator. Achieving quality in clinical trials is all about teamwork and communication. *Good Clinical Practice Journal.* 1997; 4: 12-5.

<sup>90</sup> Vizoso H, Couey P, McDonald M. A primer on Good Clinical Practice and continuous quality improvement in clinical research. *The monitor.* 2009; 23 (6): 23-8.

<sup>91</sup> Schnurr B. Risk-based quality management: a practical approach. *The monitor.* 2012; 26: 19-23.

<sup>92</sup> EndNote X1. Software Carlsbad, CA: Thomson ResearchSoft; 2007.

## **ANEXOS**

### **ANEXO 1 - Formulário de extração dos dados**

- **Número do artigo:**
- **Número da referência:**

#### **INFORMAÇÃO GERAL**

- Data da extração dos dados
- Título do artigo
- Autores
- Ano da publicação
- País do estudo
- Área Terapêutica

#### **CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS**

- Objetivos
- Metodologia
- Elementos adotados nos programas de qualidade
- Impacto dos programas de qualidade na condução dos estudos clínicos
- Conclusão
- Limites

## **ANEXO 2 - Estudos incluídos na revisão**

Zon R, Cohen G, Smith Dee Anna, Baer A. Part 2: Implementing clinical trials: a review of the attributes of exemplary clinical Trial sites. *J Oncol Practice*. 2011; 7: 61-4.

Quality assurance and educational Standards for clinical trial sites. *J Oncol Practice*. 2008; 4(6): 280-2.

Zon R, Meropol NJ, Catalano RB, Schilsky RL. American Society of Clinical Oncology statement on minimum standards and exemplary attributes of clinical trial sites. *J.clin.oncol*. 2008; 26 (15): 2562-7.

Sandman L, Mosher A, Khan A, Tapy J, et al. Quality assurance in a large clinical trials consortium: the experience of the tuberculosis trials consortium. *J Oncol Practice*. 2006; 27: 554-560.

Bahati PN, Kidega W, Ogutu H, Odada J, et al. Ensuring quality of services in HIV prevention research settings: findings from a multi-center quality improvement pilot in East Africa. *AIDS Care*. 2010; 22: 119-125.

Brown PW, Ball MP. Revolutionizing the role of quality assurance in clinical trials. *Drug inf j*. 2007; 41: 331-342.

Vizoso H, Couey P, McDonald M. A primer on Good Clinical Practice and continuous quality improvement in clinical research. *The monitor*. 2009; 23 (6): 23-8.

Sun J, W J, L G. Evaluation of the quality of investigative centers using clinical ratings and compliance data. *Contemp. clin. trials*. 2008; 29: 252-8.

Miskin B, Neuer A. Quality assurance for the investigative site. *Appl Clin Trials*. 2004; 13 (11): 52-8.

### **ANEXO 3 - Estudos excluídos na revisão**

Bhatt A. Quality of clinical trials: a moving target. *Perspect Clin Res.* 2011; 2 (4): 124-8.

Hospital has unique marriage of research Center and QI team. *HealthCare Benchmarks and Quality Improvement.* 2010.

Polson AM. The research team, calibration and quality assurance in clinical trials in periodontics. *Annals of periodontology.* 2007; 2: 75-82.

Friederichs E, Spitzer SG. Bach R. Efficacy and quality in clinical trials. *Arzneim-Forsch Drug Res.* 1994; 44 (2): 182-4.

Baer A, Bechar N, Cohen G, Devine S. Basic steps to building a research program. *J Oncol Practice.* 2010; 6: 45-7.

Mwangoka GW, Burgess B, Aebi T, Sasi P, et al. The Ifakara Health Institute's Bagamoyo Research and Training Center. *International Health.* 2009; 1: 85-90.

Guerra SA. Estándares de calidad em lós ensayos clínicos: ISO 9001 – Buena Práctica Clínica. *Rev Cubana Farm.* 2005; 39 (3)

Wolf DC, Katz S, Safdi MA, Sandler RS, et al. Site organization and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11 Suppl 1: 29-33.

Schmitt CM. Clinical research. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2002; 12: 395-419.

Cherrington N. Quality and the investigator. Achieving quality in clinical trials is all about teamwork and communication. *Good Clinical Practice Journal.* 1997; 4:12-5.

Warden D, Rush J, Trivedi M, Ritz L, et al. Quality improvement methods as applied to a multicenter effectiveness trial – START\*D. *J Oncol Practice.* 2005; 26: 95-112.

Minnick A, Kleinpell RM, Micek W, Dudley D. The management of a multisite study. *J prof nurs.* 1996; 12: 7-15.

Fernández AF, Montoya EG, Lozano PP, Suñe-Negre JM, et al. Quality assurance in research: incorporating ISO 9001:200 into a GMP quality management system in a pharmaceutical R+D+I center. *Accred Qual Assur.* 2010; 15: 297-304.

Crossland N. Compliance with GCP at the investigator site; are the lessons being learnt? *Good Clinical Practice Journal.* 2000; 7 (3): 22-5.

Rosa C, Campbell A, Kleppinger C, Sampson R, et al. Quality assurance of research protocols conducted in the community: the National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network experience. *Clin Trials.* 2009; 6 (2): 151-161.

Kleppinger CF, Ball LK. Building quality in clinical trials with use of a quality systems approach. *Clin. infect. dis.* 2010; 51 Suppl 1:111-6.

Sather MR, Raisch DW, Haakenson CM, Buckelew JM, et al. Promoting good clinical practices in the conduct of clinical trials: experiences in the Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program. *Control. clin. trials.* 2003; 24: 570-584.

Knatterud G, Rockhold FW, George SL, Barton FB, et al. Guidelines for quality assurance in multicenter trials: a position paper. *Control. clin. trials.* 1998; 19: 477-493.

Schmidt JH, Gebauer M, Gorbauch T. Clinical quality management in a medical department of a multinational pharmaceutical company: an enhanced approach to quality. *Pharmazeutische industrie.* 2005; 67 (5): 523-6.

Strause LG, Vogel JR. The clinical research triad: how can we ensure quality in out-sourced clinical trials? *Qual. manage. health care.* 1999; 7 (3): 23-30.

## ANEXO 4 - Programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica da RNPCC

Níveis de atuação	Funções
<b>Nível Central (INCA)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Desenvolvimento do protocolo e emendas, se aplicável;</li><li>- Selecionar os centros de pesquisa participantes;</li><li>- Elaborar Procedimentos Operacionais Padrão</li><li>- Capacitar o time do estudo no protocolo;</li><li>- Desenvolver a CRF do estudo;</li><li>- Submeter relatórios as agências reguladoras;</li><li>- Desenvolver manuais de procedimentos operacionais;</li><li>- Conduzir visitas de iniciação;</li><li>- Realizar treinamento do protocolo e CRF para equipe dos centros;</li><li>- Realizar treinamento e reciclagem da equipe do estudo em GCP/Documento das Américas;</li><li>- Desenvolver um plano de monitoria, considerando os tipos de desenho de estudo;</li><li>- Realizar visitas de auditoria - 1x/ano nos centros mais experientes e 2x/ano em centros de pesquisa novos;</li><li>- Desenvolver controles de qualidade dos dados (Revisar os dados na CRF dos primeiros pacientes incluídos e prover <i>feedback</i> para os centros)</li><li>- Manter organizado e atualizado os documentos essenciais do estudo;</li><li>- Preparar dossiê regulatório às instâncias reguladoras;</li><li>- Realizar análise dos dados;</li><li>- Avaliar o desempenho dos centros participantes 2x/ano, baseando-se no cumprimento das metas pré-estabelecidas;</li><li>- Desenvolver indicadores de qualidade para avaliação dos centros;</li><li>- Apoiar a implementação de métodos para melhorar a qualidade dos centros;</li></ul>

### Níveis de atuação

### Funções

- Apoiar a implementação dos programas de qualidade nos centros participantes;
- Aplicar a gestão da qualidade baseada em risco;
- Participar do desenvolvimento do protocolo e suas atualizações;
- Identificar potencias centros de pesquisa;
- Elaborar POP;
- Treinar a equipe dos centros nos padrões de GCP/ Documento das Américas e protocolo;
- Participar das visitas de iniciação com o INCA;
- Realizar as visitas de encerramento do estudo;
- Realizar as visitas de monitoria, conforme estabelecido no plano de monitoria desenvolvido pelo INCA;
- Realizar relatório de monitoria e encaminhar para avaliação do INCA;
- Avaliar junto com o INCA o desempenho dos centros participantes;
- Apoiar os centros participantes na implementação de ações corretivas e preventivas para solucionar deficiências;
- Apoiar a implementação dos programas de qualidade nos centros de pesquisa;
- Fornecer *feedback* ao INCA sobre andamento dos estudos nos centros a cada 2 meses;

### Nível Regional (Centro de pesquisa clínica responsável pelos centros de uma determinada região do país)

### Níveis de atuação

### Funções

- Conduzir o protocolo conforme delineado;
- Possuir infra-estrutura e instalações adequadas para conduzir o estudo;
- Preencher a CRF do estudo no prazo estabelecido pelo INCA;
- Conduzir o estudo conforme o GCP e legislações nacionais;
- Manter atualizado e organizado o arquivo do investigador;
- Recrutar o número de pacientes acordado com o INCA
- Implementar estratégias de recrutamento
- Implementar um programa de qualidade

### Nível Local (Centros de pesquisa clínica participantes dos estudos)

---

## Elementos do programa de qualidade para os centros de pesquisa clínica da RNPCC

---

### GERAIS

#### 1. Cultura voltada para a qualidade

- Compromisso da direção do centro em buscar a melhoria contínua;
- Envolvimento e adesão de toda a equipe nas práticas para melhorar a qualidade na condução dos estudos;
- Incentivar o alcance das metas e objetivos da qualidade

#### 2. Política e objetivos da qualidade

- Descrever a política e os objetivos da qualidade a serem alcançados pela equipe;
- Avaliar periodicamente os resultados alcançados

#### 3. Indicadores de produtividade e qualidade

- Identificar os indicadores de produtividade e qualidade relevantes para o centro de pesquisa;
- Estabelecer metas de desempenho;
- Analisar criticamente, com a direção do centro, os resultados alcançados
- Estabelecer ações de melhoria

---

### ESPECÍFICOS

#### 1. Dados registrados nos prontuários

- Selecionar, de forma randômica, os estudos e os sujeitos da pesquisa a serem avaliados (nessa avaliação inclui os eventos adversos e medicações concomitantes)
- Avaliar se os dados registrado no prontuário estão completos, atualizados e assinados

#### 2. Violações de protocolo

- Revisar as cartas de acompanhamento das monitorias a fim de identificar as violações de protocolo;
- Manter um registro das violações de protocolo ocorridas nos estudos clínicos;
- Criar mecanismos com a equipe para evitar a ocorrência de violações de protocolo

#### 3. Procedimentos Operacionais Padrão (POP)

- Elaborar POP;
- Treinar a equipe nos POPs;

- Revisar periodicamente os POPs

#### **4. Auditoria interna**

- Estabelecer os procedimentos e a periodicidade da condução das auditorias internas
- Treinar os auditores

#### **5. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

- Verificar se todos os elementos estão presentes no TCLE;
- Revisar 100% dos TCLEs aplicados, bem como o registro no prontuário
- Verificar se a última versão do TCLE foi assinada;
- Verificar se o TCLE foi aplicado antes da realização dos procedimentos do estudo;
- Verificar se o TCLE foi preenchido corretamente;
- Verificar se foi necessária a presença de testemunha imparcial ou representante legal no processo
- Avaliar a compreensão dos sujeitos da pesquisa quanto a natureza do estudo, procedimentos, riscos e benefícios;
- Avaliar a necessidade de mecanismos de controle de qualidade no momento da realização da aplicação do TCLE

#### **6. Ações Corretivas e Preventivas**

- Estabelecer ações corretivas e preventivas para os principais procedimentos realizados nos estudos clínicos;
- Avaliar periodicamente com a equipe do estudo a efetividade das ações implementadas

#### **7. Treinamento da equipe**

- Estabelecer um robusto programa de treinamento em Boas Práticas Clínicas /Documento das Américas, determinando a periodicidade para renovação do certificado;
- Criar reuniões de discussão do andamento do estudo entre os membros do estudo;
- Capacitar os novos membros da equipe nos padrões do GCP/Documento das Américas e no protocolo

#### **8. Recebimento, armazenamento, contabilidade e destruição da medicação do estudo**

- Verificar as condições de armazenamento das medicações do estudo;
- Criar uma rotina para gerenciamento do estoque;
- Manter atualizado e completo os registros de contabilidade e dispensação da medicação do estudo;
- Possuir um plano de contingência para a farmácia;
- Realizar o cálculo de adesão da medicação para os estudos com medicação oral;
- Verificar as prescrições médicas da pesquisa clínica

### **9. Evento Adverso Sérió (SAE)**

- Avaliar se os eventos adversos sérios foram reportados ao patrocinador dentro de 24h;
- Verificar se o registro do SAE no prontuário foi feito de maneira adequada;
- Verificar se foi realizado o acompanhamento do SAE e o relato ao patrocinador e ao CEP;
- Estabelecer um prazo para submissão do SAE ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

### **10. Documentos essenciais**

- Treinar os novos membros da equipe antes de realizarem qualquer procedimento do estudo e manter registro dos treinamentos;
- Delegar novos membros da equipe após a realização dos treinamentos de GCP e do protocolo;
- Revisar o arquivo do investigador periodicamente;
- Manter registro do fluxo de documentos regulatórios (TCLE, emenda, protocolos, etc) encaminhados ao CEP;
- Possuir mecanismos de dupla conferência para submissão do dossiê regulatório ao CEP;
- Manter mecanismo de gerenciamento dos relatórios semestrais ao CEP

### **11. Auditoria externa**

- Avaliar a possibilidade da realização de auditorias externas

### **12. Avaliar o grau de satisfação dos clientes internos e externos (profissionais do centro, pacientes, patrocinadores)**

- Realizar pesquisa de satisfação dos clientes periodicamente
  - Avaliar os resultados e implementar melhorias nos processos de trabalho
-