

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



Instituto Nacional de Infectologia

Evandro Chagas

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

VALÉRIA RITA TEIXEIRA RIBEIRO

**ELABORAÇÃO DE GUIA E INSTRUMENTO PARA ORGANIZAÇÃO,  
FUNCIONAMENTO E AVALIAÇÃO DE FARMÁCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS NO  
BRASIL**

Rio de Janeiro

2019

VALÉRIA RITA TEIXEIRA RIBEIRO

**ELABORAÇÃO DE GUIA E INSTRUMENTO PARA ORGANIZAÇÃO,  
FUNCIONAMENTO E AVALIAÇÃO DE FARMÁCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS NO  
BRASIL**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) para obtenção do grau de Mestre.

Orientadores: Prof. Dr. Thiago Silva Torres

Prof. Dra. Luana M. S. Marins

Rio de Janeiro

2019

Teixeira Ribeiro, Valéria Rita.

ELABORAÇÃO DE GUIA E INSTRUMENTO PARA ORGANIZAÇÃO,  
FUNCIONAMENTO E AVALIAÇÃO DE FARMÁCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS  
NO BRASIL / Valéria Rita Teixeira Ribeiro. - Rio de Janeiro, 2019.  
99 f.; il.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Instituto Nacional de Infectologia  
Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, 2019.

Orientadora: Thiago Silva Torres.

Co-orientadora: Luana Marins.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Farmácia. 2. Ensaio Clínico. 3. Boas Práticas Clínicas. 4. Método  
Ishikawa. I. Título.

Valéria Rita Teixeira Ribeiro

**ELABORAÇÃO DE GUIA E INSTRUMENTO PARA ORGANIZAÇÃO,  
FUNCIONAMENTO E AVALIAÇÃO DE FARMÁCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS NO  
BRASIL**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Silva Torres

Coorientadora: Prof. Dra. Luana Monteiro Spindola Marins

Aprovada em / /

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Profa. Dra. Lusiele Guaraldo (Presidente e Revisora)**

INI/Fiocruz

---

**Profa. Dra. Rita Estrela**

INI/Fiocruz

---

**Prof. Dra. Jaqueline Mendes Soares**

INPI

---

**Prof. Dr. Alessandro Rodrigues (Suplente)**

INI/Fiocruz

Para Minha Família: Marido e Filhos, Mãe,  
Pai, Irmão, Cunhada e Sobrinho, meus porto-  
seguros, fontes de minhas maiores  
inspirações e felicidade.

## ***AGRADECIMENTOS***

Ao meu orientador, Professor Doutor Thiago Silva Torres, por me orientar com total dedicação por toda essa caminhada e pela paciência em todas as vezes que bati em sua porta. Agradeço por me guiar nos primeiros passos da pós-graduação. Muito obrigada por tudo!

A minha coorientadora, professora Doutora Luana Monteiro Spindola Marins, por toda a ajuda durante a realização deste trabalho e por nunca ter desistido de mim. Muito obrigada!

Desejo igualmente agradecer a todos os meus colegas do Mestrado, cujo apoio e amizade estiveram presentes em todos os momentos.

A toda equipe de farmácia do LapClin-AIDS e colegas que contribuíram e auxiliaram na elaboração do presente estudo, pela paciência, atenção e força que prestaram em momentos menos fáceis. Sem vocês esse trabalho não teria sido possível.

Ao meu amado marido Antonio, e aos meus filhos Gabriela e Rafael, por todo amor, incentivo, apoio e compreensão. Nada disso teria sentido se vocês não existissem na minha vida.

A Deus, pela dádiva de recomeçar a minha vida num momento em que achei que estivesse tudo terminado. E após isso tudo, ainda me permitir realizar tantos sonhos, por ter me dado a família que tanto sonhei, obrigada por tudo.

À minha mãe Arly, um agradecimento especial, por todas as lições de amor, companheirismo, amizade, caridade, dedicação, abnegação, compreensão e perdão que você me dá a cada dia.

Ao meu irmão Wagner, cunhada Raquel e sobrinho Vitor, sempre prontos a me apoiar em tudo nesta vida.

Ao meu pai Vicente (In Memoriam), agradeço a você por tudo o que hoje sou! Uma mulher independente, de caráter e personalidade. Se sou isso tudo é porque você me ensinou, tanto na vida quanto na minha profissão. Nunca conheci ninguém com tamanho orgulho da nossa profissão e missão de ser farmacêutico, tão honesto e íntegro.

“Farmacêuticos, em todos os tempos e lugares, trazem mesmo lições de amor às pessoas. Aliás para o Farmacêutico, amar não é apenas o verbo transitivo direto que se aprende a conjugar, nas escolas. Amar é ação, a ação de servir, a qualquer hora de qualquer dia e em qualquer lugar. É cuidar, é promover a saúde, é salvar vidas!”

Carlos Drummond de Andrade  
Poeta e Farmacêutico

Ribeiro, V.R.T. Rio de Janeiro, 2019 **Elaboração de guia e instrumento para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil**. Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

## RESUMO

**Introdução:** A Farmácia de Ensaio Clínicos deve possuir infraestrutura e procedimentos operacionais padrão que permitam o gerenciamento do produto investigacional garantindo a segurança do participante do ensaio clínico e qualidade da pesquisa. Nos últimos anos, com o aumento da complexidade dos ensaios clínicos conduzidos no Laboratório de Pesquisa Clínica em HIV/AIDS (Lapclin-AIDS) do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz) houve a necessidade da avaliação e reestruturação da Farmácia de Ensaio Clínicos. **Objetivos:** Elaborar um guia e instrumento para organização, funcionamento e avaliação de farmácias de ensaios clínicos no Brasil, contendo os requisitos mínimos para a implementação e gestão da qualidade. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de escopo da literatura para elaboração do Guia e Instrumento para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil contendo os requisitos mínimos para a implementação e gestão da qualidade. O Guia foi organizado considerando o método de Ishikawa (Método 6Ms). **Resultados:** A partir da busca realizada, foram selecionados 17 atos normativos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 3 normas do Conselho Federal de Farmácia (CFF) e 2 leis do Congresso Nacional Brasileiro. Além disso, foram utilizadas 6 resoluções ou normativas internacionais e 4 artigos científicos. No Guia proposto, os aspectos descritos para cada “M” foram: (1) Infraestrutura: recomendações para infraestrutura física da farmácia; (2) Recursos Materiais: equipamentos necessários; (3) Recursos Humanos: aspectos referentes aos farmacêuticos e outros profissionais que compõem a equipe de farmácia; (4) Produto Investigacional: aspectos referentes aos produtos utilizados em ensaios clínicos; (5) Ciclo de Assistência Farmacêutica: práticas e procedimentos que devem ser seguidos em uma Farmácia de Ensaio Clínicos de forma a assegurar a segurança dos participantes; (6) Indicadores de Qualidade: instrumentos de medida (temperatura e umidade), sua calibração e a frequência necessária. **Conclusões:** Foram obtidos dois produtos inéditos, com impacto local, pois servirá como guia para a reestruturação da Farmácia de Ensaio Clínicos do Lapclin-AIDS do INI-Fiocruz, e nacional, pois servirá como referência para outras Farmácias de Ensaio Clínicos do Brasil.

**Palavras-chave:** farmácia, ensaios clínicos, boas práticas clínicas, método Ishikawa

Ribeiro, V.R.T. Rio de Janeiro, 2019. **Preparation of Guide and Instrument for the organization, operation and evaluation of Clinical Trial Pharmacies in Brazil.** Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

## ABSTRACT

**Introduction:** The Clinical Trials Pharmacy must have standard operating infrastructure and operating procedures that enable the management of the investigational product ensuring the safety of the clinical trial participant and the quality of trial. In recent years, with the increasing complexity of clinical trials conducted at the HIV/AIDS Clinical Research Laboratory (Lapclin-AIDS) of the National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas (INI / Fiocruz), there has been a need for evaluation and restructuring of the Clinical Trials Pharmacy. **Objectives:** Preparation of guide and instrument for the organization, operation and evaluation of clinical trial pharmacies in Brazil, containing the minimum requirements for the implementation and quality management. **Methodology:** A scope literature review study was conducted to develop the Guide and Instrument for the organization, operation and evaluation of Clinical Trials Pharmacies in Brazil containing the minimum requirements for implementation and quality management. The Guide was organized considering the Ishikawa method (Method 6Ms). **Results:** Based on the search, we selected 17 documents from ANVISA, 3 from Conselho Federal de Farmácia and 2 from Brazilian National Congress. In addition, 6 international resolutions or regulations and 4 scientific articles were used. In the proposed Guide the aspects described for each “M” were: (1) Infrastructure: recommendations for pharmacy infrastructure; (2) Machinery: necessary equipment; (3) Manpower: aspects related to pharmacists and other professionals that make up the pharmacy team; (4) Investigational Product: aspects related to the products used during Clinical Trials; (5) Pharmaceutical Assistance Cycle: practices and procedures that should be followed during a Clinical Trial to ensure the safety of participants; (6) Quality indicators: measuring instruments (temperature and humidity), their calibration and the required frequency. **Conclusions:** We have obtained two new products with local impact, as it will serve as a guide for the restructuring of Lapclin-AIDS Clinical Trials Pharmacy of INI-Fiocruz, and national impact, as it will serve as a reference for other Clinical Trials Pharmacies in Brazil. **Key-words:** pharmacy, clinical trials, good clinical practice

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	Fluxograma dos atos normativos da ANVISA selecionados	17
<b>Figura 2</b>	Fluxograma dos artigos selecionados	21
<b>ANEXO 1</b>		
<b>Figura 1</b>	Ciclo de Assistência Farmacêutica	12

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Comparação entre revisões sistemáticas e revisões de escopo. Adaptado de Armstrong et al (2011).	13
<b>Tabela 2</b>	Resoluções e Normativas Brasileiras Seleccionadas	19
<b>Tabela 3</b>	Resoluções e Normativas Internacionais Seleccionadas	20
<b>Tabela 4</b>	Artigos seleccionados	21
 <b>ANEXO 1</b>		
<b>Tabela 1</b>	Principais documentos que devem ser arquivados na Farmácia de Ensaio Clínicos	14
<b>Tabela 2</b>	Definições ALCOA	15
<b>Tabela 3</b>	Definições Farmacopeicas para o acondicionamento de medicamentos	21

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ANRS</b>	Agence Nationale de Research sur Le SIDA
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>BPC</b>	Boas Práticas Clínica
<b>CEP</b>	Comitês de Ética em Pesquisa
<b>COA</b>	Certificado de Análise
<b>COC</b>	Certificado de Conformidade
<b>CFF</b>	Conselho Federal de Farmácia
<b>CONEP</b>	Comissão Nacional de Ética e Pesquisa
<b>DAIT</b>	Division of Allergy, Immunology, and Transplantation
<b>DDCM</b>	Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento
<b>Diagrama 6M's</b>	Método de IshiKawa conhecido como (Diagrama 6M's)
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EPI</b>	Equipamento de Proteção Individual
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>Fiocruz</b>	Fundação Oswaldo Cruz
<b>GCP</b>	Good Clinical Practice (Boas Práticas Clínicas)
<b>GT</b>	Grupo de trabalho
<b>HIV/AIDS</b>	Virus da Imunodeficiência Humana/ Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
<b>ICH</b>	<i>International Conference on Harmonisation (Conferência Internacional de Harmonização)</i>
<b>IST</b>	Infecções Sexualmente Transmissíveis
<b>INI</b>	Instituto Nacional de Infectologia
<b>IP</b>	Investigador Principal
<b>Lapclin-AIDS</b>	Laboratório de Pesquisa Clínica em HIV/AIDS
<b>LI</b>	Licenciamento de Importação
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>NIAID</b>	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
<b>NIH</b>	National Institute of Health
<b>PI</b>	Produto investigacional
<b>POP</b>	Procedimentos Operacionais Padrão
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	1
<b>1.1. Regulamentação em Pesquisa Clínica.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2. Legislação Sanitária Farmacêutica .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3. Papel e importância da Farmácia de Ensaio Clínicos.....</b>	<b>6</b>
<b>1.4. Laboratório de Pesquisa Clínica em HIV/AIDS (Lapclin-AIDS) .....</b>	<b>7</b>
<b>1.5. A Farmácia de Ensaio Clínicos do Lapclin-AIDS .....</b>	<b>8</b>
2. Justificativa.....	10
3. Objetivos .....	12
<b>3.1. Objetivo Geral.....</b>	<b>12</b>
<b>3.2. Objetivos Específicos .....</b>	<b>12</b>
4. Metodologia .....	13
<b>4.1. Desenho do Estudo.....</b>	<b>13</b>
<b>4.2. Busca na Literatura .....</b>	<b>13</b>
<b>4.3. Elaboração de Guia e Instrumento para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil .....</b>	<b>15</b>
5. Resultados .....	17
<b>5.1. Busca na Literatura .....</b>	<b>17</b>
<b>5.2. Guia para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil .....</b>	<b>22</b>
<b>5.2.1. Infraestrutura .....</b>	<b>22</b>
<b>5.2.2. Recursos Materiais .....</b>	<b>23</b>
<b>5.2.3. Recursos Humanos .....</b>	<b>23</b>
<b>5.2.4. Produto Investigacional .....</b>	<b>24</b>
<b>5.2.5. Ciclo de Assistência Farmacêutica.....</b>	<b>25</b>
<b>5.2.6. Indicadores de Qualidade .....</b>	<b>26</b>
<b>5.3. Instrumento para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil .....</b>	<b>26</b>
6. Discussão.....	27
7. . Conclusões .....	33
8. Desdobramentos .....	34
9. Referências .....	35
ANEXO 1 .....	46
ANEXO 2 .....	48

## 1. Introdução

Pesquisa envolvendo seres humanos, segundo a resolução CNS 466/12 é a “pesquisa que, individual ou coletivamente, tenha como participante o ser humano, em sua totalidade ou partes dele, e o envolva de forma direta ou indireta, incluindo o manejo de seus dados, informações ou materiais biológicos” (RDC CNS Nº 466/2012). De modo geral, os termos “pesquisa clínica”, “pesquisa envolvendo seres humanos” e “ensaios clínicos” são denominações para os estudos controlados nos quais os participantes podem se voluntariar, tendo a oportunidade de contribuir para o desenvolvimento científico, enquanto recebem os cuidados “state-of-art” de especialistas em cada área do conhecimento (MARINS, 2011).

A despeito destas definições, as pesquisas envolvendo seres humanos são quaisquer pesquisas que tenha como participante um ser humano; as pesquisas clínicas são geralmente consideradas estudos biomédicos ou relacionados à saúde em seres humanos conduzidas através de um protocolo bem definido e incluem tanto estudos observacionais quanto intervencionais (MARINS, 2013; Clinicaltrials.gov, 2017).

Para o desenvolvimento e registro de um novo produto para uso em seres humanos (por exemplo, medicamento ou vacina) ou produto investigacional (PI), são necessárias diversas etapas científicas, desde a síntese ou isolamento do princípio ativo, estudos pré-clínicos (testes laboratoriais e em animais), desenvolvimento do produto até os ensaios clínicos em seres humanos (FDA, 2018).

Neste contexto, um ensaio clínico é definido como qualquer estudo de pesquisa que designe prospectivamente participantes humanos ou grupos de seres humanos a uma ou mais intervenções relacionadas à saúde para avaliar os efeitos nos desfechos propostos (WHO, 2015). Os ensaios clínicos são indicados para avaliar a segurança e eficácia de: um novo produto, uma nova formulação de um mesmo produto ou associação de produtos já em uso e uma nova indicação clínica de um produto já aprovado.

Segundo a Resolução 9 de 2015 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ensaio clínico é a “pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do

medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia (RDC ANVISA 09/2015).

Os ensaios clínicos são classificados segundo seu nível de complexidade, estágio de desenvolvimento e objetivo da avaliação. De acordo com o Food and Drug Administration (FDA), agência regulatória dos Estados Unidos da América (EUA), os ensaios clínicos são classificados em:

- Fase 0: estudo exploratório envolvendo exposição humana muito limitada ao fármaco, sem objetivos terapêuticos ou de diagnóstico (por exemplo, estudos de triagem, estudos de micro dose)
- Fase 1: Estudos que geralmente são realizados com participantes saudáveis e que avaliam a segurança. Tem-se por objetivo descobrir os eventos adversos graves e frequentes do medicamento e, frequentemente, como o medicamento é metabolizado e excretado.
- Fase 2: estudos que coletam dados preliminares sobre a eficácia. Por exemplo, participantes que recebem o medicamento podem ser comparados com participantes semelhantes que recebem um tratamento diferente, geralmente uma substância inativa (placebo) ou um medicamento diferente. A segurança continua a ser avaliada e os eventos adversos a curto prazo são estudados.
- Fase 3: estudos que coletam mais informações sobre segurança e eficácia, estudando diferentes populações e diferentes dosagens e usando o medicamento em combinação com outros medicamentos.
- Fase 4: Estudos que ocorrem após a aprovação regulatória de um medicamento para comercialização. Isso inclui estudos de exigência e compromisso pós-mercado que são exigidos ou acordados pelo patrocinador. Esses estudos reúnem informações adicionais sobre a segurança, eficácia ou uso adequado de um medicamento.

As etapas de desenvolvimento de um PI requerem anos de pesquisa e desenvolvimento, além de altos custos. Durante os estudos de Fase 1, são necessários 20 a 100 participantes e 70% dos PI avançam para a Fase 2. Na Fase 2, centenas de participantes são necessários e apenas 33% dos PI avançam para a Fase 3. Nesta última etapa antes do registro, são necessários 300 a 3.000 participantes, e 25-30% dos PI avançam para registro (FDA, 2018).

Grande parte dos ensaios clínicos com PI são realizados em diversos centros de pesquisa simultaneamente, sendo conhecidos como ensaios clínicos multicêntricos. Estes estudos são comumente realizados por redes de ensaios clínicos financiadas por agências ou órgãos públicos, como por exemplo o National Institutes of Health (NIH) dos EUA ou Agência Nacional de Pesquisa em HIV/Aids (ANRS) da França, ou pela indústria farmacêutica privada.

Segundo a ANVISA, um centro de ensaios clínicos é uma organização pública ou privada, legitimamente constituída, devidamente cadastrada no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), na qual são realizados ensaios clínicos. Tais centros devem possuir estrutura que permita a realização dos ensaios clínicos de acordo com a legislação nacional e as normas de Boas Práticas Clínicas (BPC), além de atender as normas de outras agências regulatórias internacionais caso haja interesse em registrar o PI em outros países, principalmente FDA e a Agência de Medicamentos da Europa (EMA) (RDC ANVISA 09/2015).

O Documento das Américas e a Conferência Internacional de Harmonização ou International Conference of Harmonization (ICH) define BPC como padrão para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos que fornece a garantia de que os dados e os resultados relatados têm credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes do ensaio clínico estão protegidos (OPAS, 2005).

O patrocinador de um ensaio clínico multicêntrico avalia e seleciona os centros de ensaios clínicos tendo em vista a experiência dos pesquisadores e equipe envolvida, a reputação da instituição, além da estrutura do centro, o qual deve ser organizado em setores, como consultórios, laboratórios e farmácia.

### **1.1. Regulamentação em Pesquisa Clínica**

A ética em pesquisas clínica é um assunto polêmico que gera opiniões bastante conflitantes. Se por um lado, a história das pesquisas envolvendo seres humanos está repleta de abusos contra os participantes de pesquisa, por outro, os resultados dessas pesquisas geram avanços relevantes tanto para a comunidade científica, quanto para a sociedade.

Nas últimas décadas foram criadas diretrizes, regulamentos e códigos para conduzir ensaios clínicos. Esses documentos foram desenvolvidos em resposta a deslizes éticos ocorridos em estudos passados, bem como para acompanhar as modificações constantes no mundo da pesquisa clínica. Todos esses documentos representam os princípios de respeito pelas pessoas, beneficência e justiça (DECLARATION OF HELSINKI, 2008; FHI, 2011), que constituem os princípios éticos fundamentais da pesquisa em seres humanos, e são os alicerces para a condução de pesquisas éticas. Estes princípios direcionam o planejamento, a revisão, a aprovação e a condução de pesquisas clínicas.

Atualmente a pesquisa clínica é regulamentada internacionalmente por diversos documentos como Código de Nuremberg (1947), a Declaração Universal dos Direitos Humanos (1948), a Declaração de Helsinque (1964), o Acordo Internacional sobre Direitos Cívicos e Políticos (1996), as Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (1982, 1993) e as Diretrizes Internacionais para Revisão Ética de Estudos Epidemiológicos (1991), Guia para Boas Práticas Clínica – ICH (1996) e Boas Práticas Clínicas - Documento das Américas (2005).

No Brasil, o sistema de regulação ética da pesquisa envolvendo seres humanos funciona como uma rede, constituído por uma instância nacional – representada pela Comissão Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP) – e por instâncias locais – compostas pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) (RDC CNS 466/2012). A condução de pesquisa clínica no Brasil requer aprovação prévia pelo CEP e, em certos casos, pela CONEP. O conjunto de normas vigentes no país, representado pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e suas correlatas para as áreas temáticas específicas, configuram como um avanço significativo para a construção de uma proposição ética que subsidie a elaboração, avaliação, implementação e difusão dos resultados de pesquisas realizadas no Brasil (BRASIL, 1996; BRASIL, 2012).

Em março de 2015, a ANVISA publicou a resolução nº 09/2015, que institui o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) em ensaios clínicos para fins de registro de um novo medicamento. A RDC 09/2015 busca harmonizar a legislação nacional com as diretrizes internacionais do setor, tendo por objetivo incentivar o desenvolvimento de pesquisas em território nacional e uma maior inserção do Brasil nos ensaios clínicos multicêntricos realizados simultaneamente em diferentes países. O patrocinador deve submeter o DDCM à ANVISA quando deseja utilizar os resultados do ensaio clínico para registro do PI no país (ANVISA, 2015).

## 1.2. Legislação Sanitária Farmacêutica

Os centros de pesquisa clínica devem possuir em sua estrutura uma Farmácia de Ensaio Clínico com a presença de ao menos um profissional farmacêutico. No Brasil, todas as atividades farmacêuticas são regidas por uma rigorosa legislação sanitária que inclui leis, portarias e resoluções.

Segundo a Lei nº 5.991/73, o conceito legal de farmácia contempla a dispensação de medicamentos de unidade hospitalar, nos termos do art. 4º, inciso X (BRASIL, 1973). Da mesma forma, a portaria Nº 4.283/2010, estabelece as diretrizes e estratégias que devem ser seguidas para organização, fortalecimento e aprimoramento das ações e serviços de farmácia no âmbito dos hospitais (BRASIL, 2010). Além disso, a RDC ANVISA 328/ 1999, “as farmácias e drogarias devem manter infraestrutura física, equipamentos, recursos humanos e procedimentos que atendam as Boas Práticas de Dispensação” (BRASIL, 1999).

A presença de responsável técnico farmacêutico é obrigatória em farmácias e drogarias no Brasil (BRASIL, 1973). Segundo o Decreto nº 793/1993 "contarão também, obrigatoriamente, com a assistência técnica de farmacêutico responsável os setores de dispensação dos hospitais públicos e privados e demais unidades de saúde, distribuidores de medicamentos, casas de saúde, centros de saúde, clínicas de repouso e similares que dispensem, distribuam ou manipulem medicamentos sob controle especial ou sujeitos a prescrição médica" (BRASIL, 1993).

Em 2014, a Lei nº 13.021 determinou que a farmácia é um estabelecimento de saúde, reiterando a obrigatoriedade da presença permanente do farmacêutico nas farmácias. Ainda de acordo com essa lei, no seu artigo I, “As disposições desta Lei regem as ações e serviços de assistência farmacêutica executados, isolada ou conjuntamente, em caráter permanente ou eventual, por pessoas físicas ou jurídicas de direito público ou privado”. Da mesma forma, o artigo XI da referida lei estabelece que é “responsabilidade do estabelecimento farmacêutico fornecer condições adequadas ao perfeito desenvolvimento das atividades profissionais do farmacêutico” (BRASIL, 2014).

O Conselho Federal de Farmácia (CFF) publicou a Resolução 509/2009 que estabelece as atribuições do farmacêutico em pesquisa clínica (CFF, 2009). Segundo o Art. 3º desta resolução, é atribuição privativa do farmacêutico atuante em pesquisa clínica:

I - Zelar pelo cumprimento da legislação sanitária e demais legislações correlatas, orientando quanto às adequações necessárias para o cumprimento das normas relativas ao recebimento, armazenamento e dispensação de medicamentos e produtos para saúde;

II - Supervisionar e/ou definir a adequação da área física, instalações, e procedimentos do local de armazenamento e dispensação de medicamentos e produtos para saúde;

III - Atuar de maneira efetiva no armazenamento, dispensação, preparo e transporte de medicamentos e/ou produtos para saúde destinados a estudos clínicos.

A legislação farmacêutica nacional estabelece diretrizes para procedimentos comumente realizados em Farmácias de Ensaio Clínicos. Dependendo da natureza do ensaio clínico desenvolvido, é necessária a preparação, dispensação e cadeia de frio do PI, e estas diretrizes podem guiar o farmacêutico, mesmo não sendo específicas para ensaios clínicos. Como exemplo, podem ser citadas a portaria 4283/2010 sobre o gerenciamento de uma farmácia hospitalar (PORTARIA Nº 4.283/2010), a RDC ANVISA 214/2006 sobre manipulação de medicamentos (RDC ANVISA Nº. 214/ 2006) e a RDC 185/2001 sobre cadeia de frios (BRASIL, 2001; BRASIL, 2013).

### **1.3. Papel e importância da Farmácia de Ensaio Clínicos**

A farmácia é um estabelecimento de saúde que existe para, dentre suas inúmeras funções, garantir a segurança dos usuários de seus serviços, devendo, portanto, manter infraestrutura física, equipamentos, recursos humanos e procedimentos que atendam as Boas Práticas de Dispensação (Lei 13021/2014). No que se refere aos Ensaio Clínicos, as farmácias de ensaios clínicos requerem procedimentos operacionais padrão (POP) e instruções de trabalho para agilizar as operações e permitir a cadeia de suprimento efetivas, cumprindo os padrões e os regulamentos federais e internacionais.

A Farmácia de Ensaio Clínicos é o local no centro de ensaios clínicos onde deve ser realizada idealmente todo o gerenciamento do PI: recebimento, armazenamento, manipulação, dispensação, retorno e quarentena. Uma estrutura adequada para a condução destes procedimentos é fundamental para minimizar erros e garantir a segurança dos participantes.

A Farmácia de Ensaio Clínicos deve também propiciar um ambiente para uma assistência farmacêutica plena e completa aos participantes de pesquisa, visando um aumento da adesão à terapia e da retenção às consultas, fundamentais em ensaios clínicos. Todos os

procedimentos realizados devem seguir a legislação farmacêutica pertinente, bem como a legislação referente a condução de Ensaio Clínicos.

#### **1.4. Laboratório de Pesquisa Clínica em HIV/AIDS (Lapclin-AIDS)**

O Instituto Nacional de Infectologia (INI) é a unidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) voltada para o desenvolvimento de pesquisa clínica e ensino em doenças infecciosas, cuja missão é “contribuir para a melhoria das condições de saúde da população brasileira, através de ações integradas de pesquisa clínica, desenvolvimento tecnológico, ensino e assistência de referência na área de doenças infecciosas”.

O Laboratório de Pesquisa Clínica em HIV/AIDS (Lapclin-AIDS) pertence ao INI-Fiocruz. Sua missão é “desenvolver projetos de pesquisa clínica em Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), Vírus da Imunodeficiência Humana/ Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (HIV/AIDS) e suas coinfeções” (INI, 2014).

O Lapclin-AIDS desenvolve e conduz ensaios clínicos em parceria com empresas farmacêuticas privadas e com as principais redes internacionais de pesquisa em prevenção e tratamento em infecções sexualmente transmissíveis (IST) e HIV/AIDS, como Aids Clinical Trials Group (ACTG), HIV Prevention Trials Network (HPTN) e HIV Vaccine Prevention Trials (HVTN), todos vinculados ao NIH. Os projetos desenvolvidos pelo Lapclin-AIDS são de grande contribuição em diversas esferas, sendo elas social, uma vez que trazem respostas que beneficiam diretamente nossa população; científica, uma vez que permitem o conhecimento de eficácia e segurança de estratégias inovadoras no contexto nacional e internacional; institucional, uma vez que levam ao fortalecimento dos ensaios clínicos na Fiocruz (INI, 2014).

A história do Lapclin-AIDS teve início em 1998 com um estudo caso-controle retrospectivo para investigar polimorfismos genéticos em pacientes infectados com HIV que desenvolveram hipersensibilidade após o tratamento com Abacavir. Desde então, o Lapclin-AIDS conduziu mais de 100 ensaios clínicos, participando de diversos estudos de desenvolvimento de novos antirretrovirais, muitos dos quais hoje são essenciais na terapia antirretroviral combinada: dolutegravir, tenofovir, darunavir, etravirina, tipranavir, rilpivirina, entricitabina/tenofovir (Truvada®), atazanavir, lopinavir/ritonavir (Kaletra®) e enfuvirtida.

Além de ser pioneiro no tratamento do HIV/Aids, o Lapclin-AIDS teve papel fundamental em estudos de prevenção do HIV. O ensaio clínico HPTN052, conduzido entre 2005-2012 com casais sorodiscordantes para HIV, foi fundamental para a máxima hoje estabelecida de “indetectável = intransmissível ou I=I”, ou seja, pessoas vivendo com HIV/Aids em tratamento antirretroviral (TAR) e carga viral indetectável não transmitem HIV para o parceiro (COHEN, 2011). O estudo START demonstrou que TAR precoce diminui o surgimento de comorbidades definidoras e não definidoras de AIDS (INSIGHT START STUDY GROUP, 2015) sendo fundamental para a mudança nas recomendações de início de TAR no Brasil. O estudo iPrEX foi um dos primeiros ensaios clínicos a demonstrar a eficácia da combinação entricitabina e tenofovir (FTC/TDF) para profilaxia pré-exposição (PrEP) oral (GRANT, 2010). O estudo demonstrativo PrEP Brasil (HOAGLAND, 2016) foi fundamental para a implementação da PrEP oral no contexto da Sistema Único de Saúde (Unaid, 2017).

### **1.5. A Farmácia de Ensaio Clínicos do Lapclin-AIDS**

O primeiro estudo conduzido no Lapclin-AIDS (1998) não necessitava de uma Farmácia de Ensaio Clínicos para sua condução por ser um estudo observacional. Em 2000, o Lapclin-AIDS começou a conduzir estudos de fase 2/3 que envolviam PI. Como não havia uma Farmácia de Ensaio Clínicos, os PI eram armazenados na farmácia central INI-Fiocruz. Com o volume crescente de estudos, em 2001, viu-se a necessidade da contratação do primeiro farmacêutico para compor a futura Farmácia de Ensaio Clínicos. Em 2003, iniciou-se o processo de preparação para a condução de estudos patrocinados pelo NIH, havendo a necessidade da estruturação da Farmácia de Ensaio Clínicos.

Em 2005 foram concluídas as obras da Farmácia de Ensaio Clínicos, que está localizada no subsolo do prédio principal do Lapclin-AIDS. O acesso se faz a partir de duas portas trancadas com câmera de segurança ligada 24 horas. Hoje, a farmácia é organizada em cinco setores: (i) recepção; (ii) administrativo; (iii) almoxarifado; (iv) consultórios; (v) área de quarentena.

A recepção é o setor de entrada da farmácia, tanto para participantes quanto para o recebimento de PI. Este setor é equipado com computadores com acesso à internet, telefone, fax, além de mesas e cadeiras para a recepcionista e farmacêuticos.

O setor administrativo é localizado em um container anexo a farmácia, dividido em duas salas: sala da chefia da farmácia e sala de reuniões. A sala da chefia é equipada com computadores com acesso a internet, telefone e impressora. A sala de reuniões é equipada com um computador com acesso a internet e uma mesa para reuniões da equipe de farmácia. Esta sala também é utilizada por monitores e auditores.

O almoxarifado é o setor no qual os PI são armazenados e preparados para dispensação. Este setor é acessado pelo setor de recepção, sendo separado por porta trancada com dois cadeados. O almoxarifado é equipado com: (i) armário com quatro portas deslizantes onde os PI e documentos dos estudos são guardados e organizados separadamente; (ii) armário onde são armazenados medicamentos fornecidos pelo Ministério da Saúde, que são fornecidos pela Central de Abastecimento Farmacêutico (CAF) da farmácia central do INI-Fiocruz; (iii) três aparelhos de ar condicionado; (iv) uma capela de fluxo laminar Veco Biosafety (Class II B); (v) três refrigeradores (2-8°C); (vi) dois freezers (-20°C).

A temperatura do almoxarifado é controlada continuamente e registrada a cada quinze minutos por dispositivos eletrônicos que são calibrados a cada seis meses. Um segundo monitoramento da temperatura é feito manualmente duas vezes ao dia. A farmácia dispõe ainda de um sistema de alarme que contata o celular dos farmacêuticos em caso de desvio de temperatura.

A farmácia possui dois consultórios, onde os farmacêuticos realizam toda a assistência farmacêutica necessária aos participantes de pesquisa: dispensação, aconselhamento, cálculos de adesão, aplicação de questionários.

O setor de quarentena é localizado no prédio anexo do Lapclin-AIDS, próximo a farmácia. Neste setor são armazenados os PI vencidos, retornados pelos participantes e não utilizados após o encerramento do ensaio clínico.

## 2. Justificativa

Nos últimos anos, o Lapclin-AIDS vem conduzindo ensaios clínicos de maior complexidade e com grande volume de participantes. Considerando que desde de 2008 o Lapclin-AIDS iniciou estudos clínicos com vacinas (ACTG A5298). Desde então, outros estudos foram conduzidos (Sm14, H1N1, HPV019), mas em nenhum deles houve a necessidade de preparação prévia do PI. Durante 2015 a 2017, o Lapclin-AIDS conduziu o estudo de Fase 2 HPTN077 que tinha por objetivo avaliar a segurança do cabotegravir de uso subcutâneo (SC) em participantes saudáveis. Para este estudo, foi necessária a compra de uma cabine de classificação Classe IIB para a preparação do PI na Farmácia de Ensaios Clínicos para os 34 participantes incluídos. Atualmente, o estudo de fase 3 (HPTN083) encontra-se em andamento e a Farmácia de Ensaios Clínicos prepara a injeção subcutânea de PI de administração bimensal para 240 participantes.

Entre 2015 e 2018, o Lapclin-AIDS conduziu o estudo ACTG A5263, o qual avaliava o uso de dois esquemas quimioterápicos de uso intravenoso (IV) no tratamento de Sarcoma de Kaposi em pacientes vivendo com HIV/Aids. Desde 2016, o laboratório conduz o primeiro estudo com anticorpos monoclonais para a prevenção do HIV (HPTN085). Os PI de ambos os estudos são preparados em bolsa de infusão e infundidos nos participantes (IV). Como a Farmácia de Ensaios Clínicos não possui área limpa controlada que permita a preparação destes produtos, uma farmácia terceirizada externa foi contratada. Isso acarretou em custo adicional ao centro, além de necessidade de cadeia de custódia com controle de temperatura do PI durante o transporte entre a Farmácia de Ensaios Clínicos e a farmácia terceirizada.

Este ano (2019), o Lapclin-AIDS iniciou a condução de um ensaio clínico de prevenção de tuberculose multirresistente (A5300B), além de ter sido selecionado para conduzir um estudo multicêntrico internacional de fase 3 para uma vacina (uso subcutâneo) para a prevenção do HIV patrocinado pelo HVTN (HVTN706). Desta forma, será necessária a compra de uma segunda cabine de classificação Classe IIB para atender a esta demanda.

A medida que aumenta o número e na complexidade dos ensaios clínicos conduzidos no Lapclin-AIDS, os procedimentos da Farmácia de Ensaios Clínicos foram adaptados, e o apoio de serviços terceirizados foi necessário. Essa terceirização acarretou em aumento de custos para as atividades desenvolvidas, além da descentralização das atividades, o que pode ser um entrave para a condução de outros ensaios clínicos no Lapclin-AIDS. Por outro lado, a

não-terceirização poderia criar uma lacuna importante no sistema da qualidade da Farmácia de Ensaio Clínicos, aumentando o risco de desvios e violações de protocolo, a diminuição da qualidade no atendimento, e principalmente a segurança dos participantes.

Contudo, percebeu-se a necessidade de avaliação e adequação da Farmácia de Ensaio Clínicos do Lapclin-AIDS, visando estabelecer melhorias para garantir uma maior eficiência e qualidade nos serviços prestados. Haja visto que há na literatura documento estruturado contemplando tanto as exigências da legislação brasileira para farmácias de pesquisa clínica, quanto as normas de agências regulatórias internacionais e de ética em pesquisa em seres humanos, torna-se fundamental a elaboração de um guia e um instrumento para a organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil.

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Elaborar um guia e um instrumento para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil contendo os requisitos mínimos para a implementação e gestão dos serviços prestados.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Revisão de escopo na literatura sobre normas nacionais e internacionais, além de artigos científicos, referentes a farmácia e pesquisa clínica.
- Sistematizar a literatura usando o método de Ishikawa
- Selecionar os conteúdos para a construção

## 4. Metodologia

### 4.1. Desenho do Estudo

Tratou-se de um estudo de revisão de escopo para elaboração do Guia e Instrumento para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil contendo os requisitos mínimos para a implementação e gestão da qualidade.

### 4.2. Busca na Literatura

Uma revisão de escopo se refere a uma revisão onde se pretende "mapear" a literatura relevante no campo de interesse. O objetivo desse mapeamento é levantar os principais conceitos de uma área de pesquisa e as principais fontes e evidências disponíveis àquele respeito (ARKSEY & O'MALLEY, 2005). Segundo Armstrong et al (2011), as revisões de escopo diferem tipicamente das revisões sistemáticas de várias maneiras, conforme descrito na Tabela 1.

**Tabela 1. Comparação entre revisões sistemáticas e revisões de escopo.**

Revisão Sistemática	Revisão de Escopo
Questões de pesquisa focada com parâmetros estreitos	Questões de pesquisa geralmente amplas
Critérios de inclusão / exclusão geralmente definidos desde o início	Critérios de inclusão / exclusão podem ser desenvolvidos <i>a posteriori</i>
Filtros de qualidade frequentemente aplicados	Qualidade não é uma prioridade inicial
Extração de dados detalhada	Pode ou não envolver Extração de dados
Síntese quantitativa frequentemente realizada	Síntese mais qualitativa e tipicamente não quantitativa
Avalia formalmente a qualidade dos estudos e gera uma conclusão relacionada à questão de pesquisa	Usado para identificar parâmetros e lacunas em um corpo de literatura

Fonte adaptada: Armstrong et al, 2011.

Foi realizado uma busca sobre normas nacionais e internacionais referentes a farmácia e pesquisa clínica em sites de agências reguladoras (ANVISA, FDA, EMA), Ministério da Saúde do Brasil (MS), National Institute of Health (NIH), Organização Panamericana de Saúde (OPAS), International Conference of Harmonization (ICH) e Conselho Federal de Farmácia (CFF). O site do CFF fornece uma lista de leis sanitárias, portarias, resoluções e decretos que regem a profissão do farmacêutico. O CFF ainda é responsável por liberar normas regulamentadoras do profissional farmacêutico, através de resoluções.

Os seguintes procedimentos foram realizados para a busca de normas publicadas pela ANVISA:

- “Download” de planilha listando todos os atos normativos já publicados pela agência chamada “Estoque Regulatório Consolidado” ([ANVISA, 2019](#)). A partir dessa planilha foram realizados os seguintes filtros sequenciais para seleção das publicações de interesse:
- Filtro “status”: neste filtro foram descartados os atos classificados como “caducos” e “revogados”, mantendo os “vigentes”, “vigentes com alterações” e “não identificados”
- Filtro “macrotema”: neste filtro foram descartados “agrotóxicos”, “alimentos”, “cosméticos”, “saneantes”, “tabaco”, “insumos farmacêuticos”.
- Filtro agrupamento: foram descartados os assuntos relacionados a “alfandega”, “portos” e “aeroportos”.

Os atos normativos foram revisados por dois revisores independentes (VRTR e LMSM) em duas etapas: análise do título e análise do conteúdo. Foram incluídos atos normativos pertinentes a área de ensaios clínicos e a procedimentos de farmácia realizados em outras áreas (ex. Farmácia hospitalar e manipulação) e que podem ser aplicados em ensaios clínicos. Os resultados de cada revisão independente foram confrontados e as divergências resolvidas pela análise de um terceiro revisor (TST).

Um grupo de trabalho composto por 7 farmacêuticos com experiência em Ensaios Clínicos (VRTR, LMSM, TST, RPS, RB, GG, ACV) analisou os atos normativos e identificou os assuntos pertinentes ao Guia e Instrumento propostos. A decisão final de inclusão dos itens foi realizada através de consenso em uma reunião.

A busca por artigos foi realizada em três portais de busca – PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Web of Science - compreendendo as principais bases de dados na área da saúde: MEDLINE, LILACS, IBECs, Biblioteca COCHRANE e SciELO. Foram

considerados trabalhos em português, inglês e espanhol. As seguintes equações de busca foram utilizadas:

- **BVS:** (((ti:pharmacy))OR(ab:pharmacy))) OR((ti(pharmacist))OR(ab:(pharmacist))))AND((ti(clinical trial\*))OR(ti(clinical research)) OR(ti:(regulatory)) OR (ti:(infrastructure))OR(ti:(pharmacy legislation)))
- **PUBMED:** ((pharmacy[Title/Abstract]) OR (pharmacist[Title/Abstract])) AND ((clinical trial\*[Title]) OR (clinical research[Title]) OR (regulatory[Title]) OR (infrastructure[Title]) OR (pharmacy legislation[Title]))
- **Web of Science:** TI=(pharmacy OR pharmacist) AND T=(clinical trial\* OR clinical research OR regulatory OR infrastructure OR pharmacy legislation)

Os artigos foram selecionados por dois revisores de maneira independente (VRTR e LMSM) em duas etapas: análise do título e análise do conteúdo. Foram incluídos artigos que fossem pertinentes a área de ensaios clínicos e a procedimentos de farmácia realizados em outras áreas e que podem ser aplicados em ensaios clínicos. Os resultados de cada seleção independente foram confrontados e as divergências resolvidas pela análise de um terceiro revisor (TST).

#### **4.3. Elaboração de Guia e Instrumento para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaios Clínicos no Brasil**

A partir do resultado das buscas realizadas, foi elaborado o “Guia para organização e funcionamento de uma Farmácia que atenda a Centros de Ensaios Clínicos”. O guia foi estruturado levando em consideração o método de Ishikawa (Diagrama 6M ou Método 6Ms). O Método de Ishikawa é uma ferramenta de gerenciamento de qualidade, desenvolvida na década de 1940 pelo engenheiro japonês Kaoru Ishikawa. Nesse método, também conhecido como Diagrama 6M ou Método 6Ms, as causas e efeitos de um problema são identificados, podendo ser usado como uma ferramenta analítica no gerenciamento de projetos e no controle de qualidade (SAEGER, 2015). Este método foi escolhido para que pudessem ser hierarquizados os pontos críticos do funcionamento e gerenciamento de uma Farmácia de Ensaios Clínicos e descrevê-los de maneira prática, clara e sistematizada a fim de servir de guia para outros profissionais. O Método 6M considera que os problemas devem ser agrupados em 6 categorias ou 6Ms: Meio Ambiente, Máquinas, Mão de obra, Matéria-prima,

Método, Medição. De forma a adaptar à realidade das Farmácias de Ensaio Clínicos, estas categorias foram renomeadas:

Infraestrutura (Meio Ambiente): Nesta categoria foram agrupadas todas as áreas e setores da Farmácia de Ensaio Clínicos, incluindo segurança e espaço para dimensionamento adequado dos equipamentos.

Recursos Materiais (Máquinas): Nesta categoria foram agrupados todos os maquinários e equipamentos que devem constar em uma Farmácia de Ensaio Clínicos, com o intuito de atender as especificidades de diferentes ensaios clínicos.

Recursos Humanos (Mão de obra): Nesta categoria foram agrupados os aspectos referentes aos farmacêuticos e outros profissionais que compõem a equipe de farmácia (técnicos de farmácia ou equipe administrativa), como experiência, treinamentos e certificações.

Produto Investigacional (Matéria-prima): Nesta categoria foram adicionados itens referentes ao PI e outros materiais e medicamentos utilizados na Farmácia de Ensaio Clínicos.

Ciclo de Assistência Farmacêutica (Métodos/Procedimentos): Esta categoria está relacionada a práticas e procedimentos que devem ser seguidos em uma Farmácia de Ensaio Clínicos como todo o Ciclo de Assistência Farmacêutica, validações e revalidações recomendadas e auto inspeções.

Indicadores de Qualidade (Medição): Nesta categoria foram incluídos os instrumentos de medida (temperatura e umidade), sua calibração e a frequência necessária.

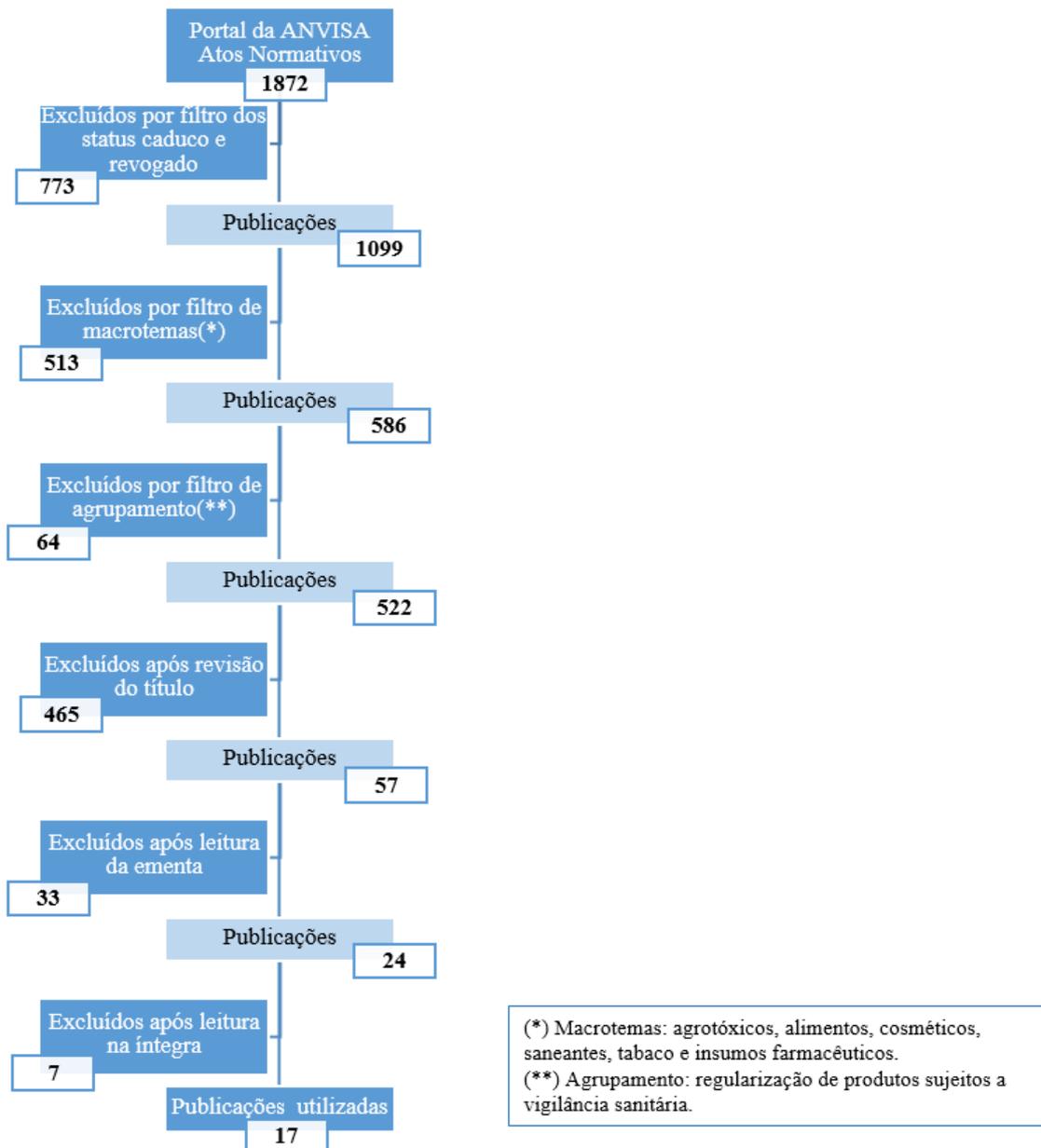
A partir das buscas realizadas e do “Guia para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil”, foi elaborado o Instrumento para servir como roteiro para implementação e autoinspeção como parte do sistema de gerenciamento da qualidade de Farmácias de Ensaio Clínicos.

## 5. Resultados

### 5.1. Busca na Literatura

A busca de atos normativos (RDCs, portarias e instruções normativas) no site da Anvisa foi realizada no dia 21/01/2019, sendo identificadas 1872 publicações. Após as exclusões e reunião com grupo de especialistas, foram selecionados 17 atos normativos (Figura 1).

**Figura 1:** Fluxograma dos atos normativos da ANVISA selecionados



Fonte: elaborado pelo autor, 2019.

A busca realizada no site do CFF ocorreu em 15/08/2019. Dentre as portarias disponíveis nesse site (19), duas portarias foram selecionadas para compor o presente trabalho; dentre as 11 leis sanitárias, 2 foram selecionadas; nenhum decreto foi selecionado. O CFF possui ainda 673 normas regulamentadoras da profissão farmacêutica, das quais, 2 foram selecionadas. As demais foram descartadas por terem sido revogadas, por se tratarem de vendas ou fabricação de medicamentos e política nacional de assistência farmacêutica, assuntos que não fazem parte do escopo do estudo.

Na Tabela 2 são listadas de forma cronológica todos os atos normativos nacionais encontrados e que foram consideradas pertinentes para a elaboração do Guia e do Instrumento. Foram selecionados 17 documentos emitidos pela ANVISA, 2 pelo CFF e 2 pelo Congresso Nacional Brasileiro.

**Tabela 2. Resoluções e Normativas Brasileiras Selecionadas**

Número	Data da Publicação	Título	Órgão Responsável
Lei nº5991	17/12/1973	Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências	Congresso Nacional
Portaria nº344	12/05/1998	Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.	MS/ SVS
RDC nº50	21/02/2002	Infraestrutura de Estabelecimentos Assistenciais de Saúde	ANVISA
Portaria nº1131GM	18/06/2002	Regulamento Técnico MERCOSUL sobre Boas Práticas de Distribuição de Produtos Farmacêuticos”	Mercosul
RDC nº220	21/09/2004	Aprovar o Regulamento Técnico de funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica	ANVISA
RDC nº204	14/11/2006	Regulamento Técnico das Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos	ANVISA
RDC nº214	12/12/2006	Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias.	ANVISA
RDC nº67	08/10/2007	Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.	ANVISA
RDC nº 81	05/11/2008	Regulamento técnico de bens e produtos importados para fins de vigilância sanitária	ANVISA
RDC nº509	29/07/2009	Regula a atuação do farmacêutico em centros de pesquisa clínica, organizações representativas de pesquisa clínica, Indústria ou outras instituições que realizem pesquisa clínica.	CFF
RDCNº44	17/08/2009	Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências.	ANVISA
RDCnº71	22/12/2009	Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos	ANVISA
RDC nº17	16/04/2010	Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.	ANVISA
RDC nº10	21/03/2011	Dispõe sobre a garantia da qualidade de medicamentos importados e dá outras providências.	ANVISA
RDC nº20	26/03/2012	Altera a Resolução RDC nº. 02, de 25 de janeiro de 2010, que dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde	ANVISA
RES. Nº 466	12/12/2012	Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e revoga as Resoluções CNS nos. 196/96, 303/2000 e 404/2008.	MS/CNS
RDC nº585	29/08/2013	Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências.	CFF
Lei nº13021	8/08/2014	Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas	Congresso Nacional
RDC nº56	8/10/2014	Dispõe sobre a Certificação de Boas Práticas para a realização de estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência de medicamentos e dá outras providências	ANVISA
RDC nº9	20/02/2015	Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.	ANVISA
RDC nº10	20/02/2015	Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil.	ANVISA
RDC nº 172	12/09/2017	Procedimentos para a importação e a exportação de bens e produtos destinados à pesquisa científica ou tecnológica e à pesquisa envolvendo seres humanos, e dá outras providências.	ANVISA
IN nº20	2/10/2017	Dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos.	ANVISA
RDC nº222	28/03/2018	Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências.	ANVISA
Farmacopeia brasileira	12/08/2019	NA	ANVISA

Fonte: elaborado pelo autor, 2019.

A busca de normas e guias internacionais foi realizada em 15/08/2019 utilizando o Google Busca, sendo selecionados seis documentos (Tabela 3).

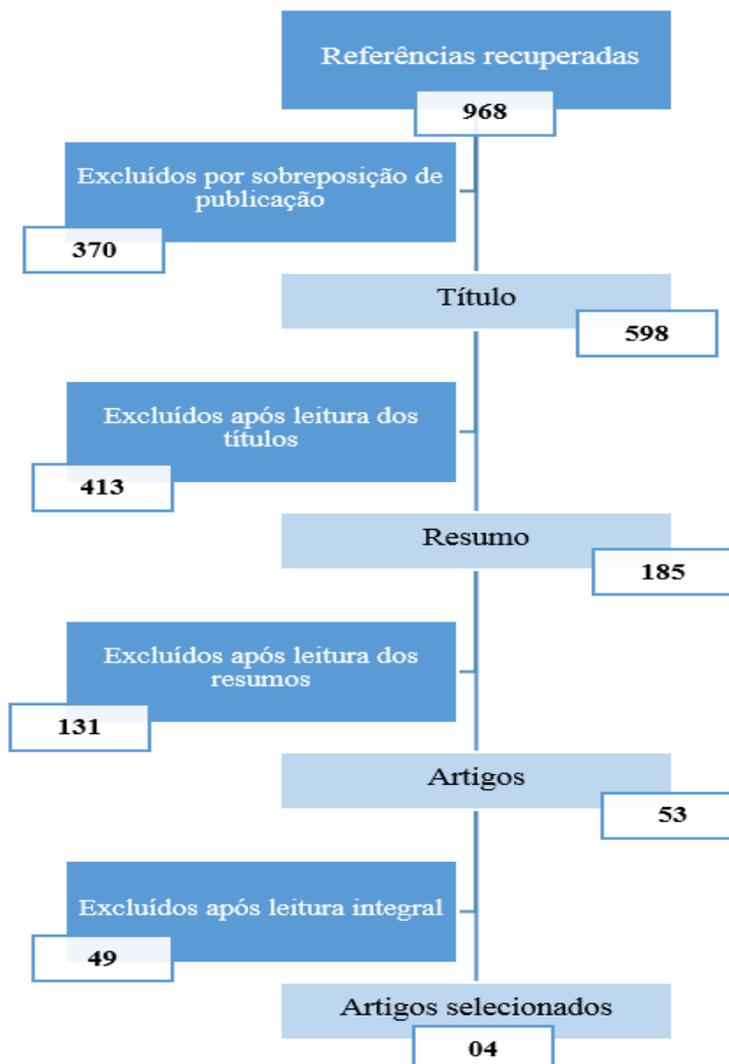
**Tabela 3. Resoluções e Normativas Internacionais Selecionadas**

<b>Data</b>	<b>Título</b>	<b>Orgão</b>	<b>País</b>
Março de 2005	Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas	OPAS	República Dominicana
Maio de 2016	Pharmacy Guidelines & Instructions for DAIT sponsored clinical trials & networks	NIAID	Estados Unidos
Junho de 2018	Pharmacy Guidelines & Instructions Manual for MTN clinical trials	NIAID	Estados Unidos
Setembro de 2014	Requirements for Pharmacy Facilities at DAIDS Supported Clinical Research Sites Conducting Trials Outside of the HIV/AIDS Clinical Trials Networks	DAIDS	Estados Unidos
Setembro de 2014	Requirements for Pharmacy Activities at DAIDS Supported Clinical Research Sites Conducting Clinical Trials Outside of the HIV/AIDS Clinical Trials Networks	DAIDS	Estados Unidos
Setembro de 2014	Requirements for Pharmacy Personnel at DAIDS Supported Clinical Research Sites Conducting Trials Outside of the HIV/AIDS Clinical Trials Networks	DAIDS	Estados Unidos

Fonte: elaborado pelo autor, 2019.

A busca por artigos científicos foi realizada em 15/08/2019, sendo identificados um total de 968 publicações e 4 documentos foram selecionados para compor este trabalho (Figura 2 e Tabela 3).

**Figura 2: Fluxograma dos Artigos Seleccionados**



Fonte: elaborado pelo autor, 2019.

**Tabela 3. Artigos Seleccionados**

Data	Título	Autor	País
2017	Infrastructure evaluation of Pharmaceutical Services in the National Health System of Minas Gerais and future directions for pharmacists	BARBOSA, Mariana Michel et al.	Ciencia e Saúde coletiva, v. 22, n. 8, p. 2475-2486, 2017.
2017	Infrastructure of pharmacies of the primary health care in the Brazilian Unified Health System: Analysis of PNAUM–Services data.	LEITE, Silvana Nair et al.	Revista de Saúde Pública, v. 51, p. 13s, 2017.
2017	National survey of comprehensive pharmacy services provided in cancer clinical trials.	KHANDOOBHAI, Anand et al.	American Journal of Health-System Pharmacy, v. 74, n. 11_S.2, p. S35-S41.
2015	Phase I (first-in-man) prophylactic vaccine's clinical trials: Selecting a clinical trial site.	MEHTA, Shantanu et al.	Perspectives in clinical research, v. 6, n. 2, p. 77, 2015.

Fonte: elaborado pelo autor, 2019.

## **5.2. Guia para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil**

Para elaboração do presente guia, as atividades executadas em uma Farmácia de Ensaio Clínicos foram agrupadas em “6Ms” de acordo com o método de Ishikawa. Nos próximos capítulos, serão discutidos de que forma, cada uma das 6 categorias descritas no Método de Ishikawa foram organizadas para descrever o guia proposto. Para tanto, o arcabouço regulatório de estabelecimentos farmacêuticos foi adaptado para a realidade de uma Farmácia de Ensaio Clínicos.

### **5.2.1. Infraestrutura**

Foram considerados como infraestrutura toda área física, espaço, local e qualidade de ar requeridos em uma Farmácia de Ensaio Clínicos. A RDC N° 44/2009 que “dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências” foi a legislação majoritariamente utilizada para compor esse item, seguida pela RDC N° 67/2007 que “dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias”. A literatura considerada relevante para compor esse item foi a seguinte:

- Barbosa, 2017
- DAIDS, 2014
- Lei 13021/2014
- Leite, 2017
- Metha, 2015
- Portaria 1131 GM /2002
- RDC ANVISA 09/2015
- RDC N° 44/2009
- RDC N° 20/2012

- RDC N°67/2007
- SBRAFH,2017

### **5.2.2. Recursos Materiais**

No item “Recursos Materiais” foram considerados todos os equipamentos, mobiliários, informática e equipamentos de proteção individual (EPI) necessários em um Farmácia de Ensaio Clínicos. A RDC N° 67/2007 foi o documento mais utilizado neste item pois continha orientações que dizem respeito a “Recursos Materiais”. Outros 11 documentos foram considerados relevantes para este item:

- Barbosa, 2017
- DAIDS, 2014
- DAIT, 2016
- PORTARIA1131GM/2002
- RDC N° 204/2006
- RDC N° 214/2006
- RDC N° 220/2004
- RDC N° 222/2018
- RDC N° 67/2007
- RDC N°7/2010
- RDCN°20/2012
- SBRAFH, 2017

### **5.2.3. Recursos Humanos**

Como “Recursos Humanos” foi considerada a mão de obra, a qualificação necessária e treinamentos. Para esse item, foram utilizadas o referencial teórico, das quais a RDCN°67/2007 e a RDCN°44/2009 foram as que mais continham pontos a serem considerados para esse item.

- DAIT, 2016
- LEI 13021/2014
- LEI FEDERAL 5991/73
- LEI6360/1976
- OPAS,2005
- RDC CFF 509,2009
- RDC CNS N°466/2012
- RDC17/2010
- RDC220/2004
- RDC CFF 585/2013
- RDC CNS 338/2004
- RDC N°44/2009
- RDC N°67/2007
- RDC N°9/2015
- SBRAFH,2017

#### **5.2.4. Produto Investigacional**

Neste item foi abordado o que é o produto investigacional em si, sua fabricação, validade e rotulagem. Os Procedimentos e Ciclo de Assistência Farmacêutica relacionados ao PI estão descritos em um capítulo específico. Serviram de material teórico para referenciar esse item a seguinte literatura:

- Barbosa,2017
- DAIT, 2016
- Lei N° 6360/1976
- OPAS,2005
- PORTARIA N°1131GM/2002
- RDC N° 172/2017
- RDC N° 204/2006
- RDC N° 220/2004
- RDC N° 44/2009
- RDC N° 67/2007

- RDC N° 71/2009
- RDC N° 81/2008
- RDC N° 9/2015
- RDC N°10/2015
- RDC N°214/2006
- RDC10/2011

### **5.2.5. Ciclo de Assistência Farmacêutica**

Neste item, a referência DAIT, 2016 foi a mais empregada. A seguir lista com as referências utilizadas para a construção deste item:

- RDC N °220/2004
- RDC N° 204/2006
- DAIT, 2016
- RDC N° 67/2007
- RDC N° 44/2009
- RDC N° 71/2009
- Lei N° 13021/2014
- RDC N° 10/2011
- RDC N° 20/2012
- OPAS, 2005
- RDC N° 56/2014
- Barbosa, 2011
- DAIDS, 2014
- RDC N° 172/2017
- PORTARIA N°1131GM/2002
- RDC N° 214/2006
- Khandoobhai, 2017
- RDC N° 388/2004

### **5.2.6. Indicadores de Qualidade**

Em “Indicadores de Qualidade” foram descritos os procedimentos para mensuração e avaliação dos produtos e procedimentos. As referências usadas para compor esse item foram:

- Barbosa, 2017
- DAIDS, 2014
- DAIT, 2016
- Farmacopeia, 2019
- OPAS, 2005
- PORTARIA Nº 1131GM/2002
- RDC Nº 10/2011
- RDC Nº 67/2007
- RDC Nº09/2003

### **5.3. Instrumento para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil**

Tendo em vista o Guia elaborado, foi construído um Instrumento para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil (Anexo 2).

Para tanto, cada uma das orientações para organização e funcionamento de uma Farmácia de Ensaio Clínicos incluídas no “Guia para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil”, foi tabulada em itens para compor esse instrumento. Assim como no Guia, os itens e sugestões incluídos no Instrumento foram separados em seis categorias (infraestrutura, recursos materiais, recursos humanos, produto investigacional, ciclo de assistência farmacêutica e indicadores de qualidade).

## 6. Discussão

Através do presente trabalho, foram elaborados um Guia e um Instrumento para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil contendo os requisitos mínimos para a implementação e gestão da qualidade. No melhor do nosso conhecimento, este trabalho é inédito e tem impacto tanto na Farmácia de Ensaio Clínicos do Lapclin-AIDS do INI-Fiocruz quanto em outras Farmácia de Ensaio Clínicos brasileiras já estabelecidas. Ademais, este trabalho é uma importante referência para os centros de ensaios clínicos que estão começando a ser estruturados ou àqueles que ainda não implementaram sua farmácia. O Instrumento proposto pode ser utilizado como referência para os farmacêuticos na preparação da FEC para monitorias, auditorias e inspeções de agências regulatórias.

O ponto de partida deste trabalho foi a revisão de escopo, onde foi realizada uma vasta revisão na literatura sobre normas nacionais e internacionais relacionadas à área de farmácia e pesquisa clínica, além de artigos científicos. A grande maioria das normas utilizadas neste trabalho foram emitidas pela ANVISA e se referem a estabelecimentos farmacêuticos. Não há normas nacionais específicas para Farmácias de Ensaio Clínicos. Uma vez que a Farmácia de Ensaio Clínicos é um estabelecimento de saúde, as referências foram selecionadas levando em consideração os itens de normas ou artigos empregados em outros domínios farmacêuticos, mas que são similares aos procedimentos empregados em ensaios clínicos.

As normas de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (GCP/ICH), ratificadas pelo “Documento das Américas”, são a base para a condução de ensaios clínicos e isso também se aplica à Farmácia de Ensaio Clínicos. Os ensaios clínicos, para registro e comercialização de novos medicamentos são, em sua grande maioria, estudos internacionais e multicêntricos onde estão envolvidos diversos países. Neste sentido, os ensaios clínicos devem seguir padrões globais e harmonizados que cumpram os requisitos das agências regulatórias nos países nos quais se quer registrar. As agências regulatórias, por sua vez, tendem a adotar diretrizes padronizadas. No início da década de 1990, a União Europeia, Japão e Estados Unidos se reuniram para compor a Conferência Internacional sobre Harmonização de requisitos técnicos para o registro de produtos farmacêuticos para uso humano, comumente conhecido como Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH). As Boas Práticas Clínicas do ICH (GCP-ICH) representam um padrão internacional harmonizado para o projeto, realização, monitoramento e emissão de relatórios de pesquisa

clínica de medicamentos experimentais. Desta forma, FDA e a EMA estão comprometidos com o alinhamento global de padrões regulatórios sólidos no desenvolvimento de medicamentos, ambos participando e adotando as diretrizes do Conselho Internacional para Harmonização (Kashoki, 2019). O mesmo se aplica ao Pharmaceuticals and Medical Devices Agency do Japão (PMDA). Pelo fato dos países sul-americanos não fazerem parte da ICH, em 2005, viu-se a necessidade de se criar um Guia de Boas Práticas Clínicas para o continente através do Documento das Américas. O Documento das Américas da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), possui como signatários Brasil, Chile, Costa Rica, Cuba, Estados Unidos, Venezuela, México, Argentina, Comunidade do Caribe. Em 2019, A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi eleita para ocupar a última vaga disponível no Comitê Gestor do ICH passando a ter poder decisório junto a esse órgão. Em face do exposto, pode se dizer que os documentos GCP-ICH e Documento das Américas representam os requisitos de Boas Práticas Clínicas harmonizados mundialmente seguidos.

O resultado das buscas na literatura brasileira confirmou que não existe no Brasil nenhum guia nem instrumento para estruturação e implementação das atividades de uma Farmácia de Ensaio Clínicos. Por outro lado, independentemente se exista ou não regulamentação específica de pesquisa clínica, é de responsabilidade ética do farmacêutico a garantia de que seus procedimentos são sólidos, que os usuários, neste caso, os participantes da pesquisa, estejam protegidos e que os estudos estejam sendo conduzidos de modo seguro e eficaz (PHILLIPS, 1999). Desta forma, independente do trabalho do farmacêutico ser dentro do contexto de um ensaio clínico, é necessário que o mesmo esteja atualizado e seguindo a legislação nacional. Neste sentido, o trabalho de consolidar o arcabouço regulatório pertinente em forma de um guia, norteando o farmacêutico de ensaios clínicos sobre como implementar uma Farmácia de Ensaio Clínicos ou um sistema de qualidade para gerenciamento da mesma é de grande valia para que o mesmo garanta a precisão e a integridade dos dados da pesquisa e principalmente a segurança do participante.

O Guia Instrumento para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil foi organizado através da metodologia de 6M. Esta forma de organização para Farmácia de Ensaio Clínicos é inovadora, e permitiu a identificação dos pontos críticos para a adequação e implementação destes estabelecimentos.

No item Infraestrutura, foi descrita a estrutura física e organizacional de uma Farmácia de Ensaio Clínicos. A infraestrutura deve levar em conta as especificidades dos ensaios clínicos conduzidos e o custo-benefício. Muitos centros de ensaios clínicos no Brasil estão

inseridos em instituições públicas, onde há restrições orçamentárias. Alguns setores são essenciais, como área de armazenamento com temperatura controlada, sala de dispensação e área administrativa. O espaço físico deve ser suficiente para armazenamento dos PI e dos documentos de forma que fiquem organizados e separados por estudo, uma vez que um centro de pesquisa clínica em geral conduz diversos ensaios clínicos concomitantemente. Estudos que demandem preparação de PI estéreis requerem estrutura de área limpa. Contudo, o custo de implementação e manutenção destas áreas é alto, além de ser necessário equipe qualificada. Deste modo, estudos de custo-efetividade devem ser conduzidos para decidir entre a implementação destas áreas e a terceirização deste serviço por estabelecimentos especializados.

Os Recursos Materiais são essenciais para o funcionamento de uma Farmácia de Ensaio Clínicos. É necessário que aos equipamentos sejam de marca confiável e que atendam as especificidades dos procedimentos requeridos. A automatização dos processos, como por exemplo, controle de temperatura contínuo ou uso de sistema eletrônico de prontuário, são essenciais para agilizar o serviço do farmacêutico. Contudo, um plano back-up deve sempre estar em vigor, caso haja falhas nestes sistemas de forma a garantir a segurança dos dados.

O cerne da Recursos Humanos de uma Farmácia de Ensaio Clínicos é o profissional farmacêutico. O farmacêutico pode desempenhar um papel fundamental nos ensaios clínicos realizados e contribuir de diferentes formas no processo de pesquisa. O farmacêutico pode usar sua experiência e colaborar diretamente em aspectos farmacêuticos, como composição de medicamentos e indicações de supervisão, dosagem, administração, contraindicações, efeitos adversos e interações de PI. Além disso, os farmacêuticos podem ajudar a garantir a segurança dos seres humanos e seus direitos, que são protegidos principalmente pelos CEPs locais. Para qualquer uma dessas funções, o farmacêutico deve estar familiarizado com o protocolo de pesquisa, o TCLE, a brochura do investigador e os procedimentos operacionais padrão do centro de pesquisa, que incluem requisitos regulamentares, éticos e legais.

Não há uma norma nacional que deixe clara a obrigatoriedade do farmacêutico ou de uma farmácia em um centro de ensaios clínicos. Essa lacuna ocorre pelo fato de não haver na resolução CNS 466/12 e nem das resoluções complementares, principalmente a RDC 251/97, nenhuma menção ao profissional farmacêutico no que diz respeito ao recebimento, armazenamento e dispensação de PI. É bem verdade que tanto o GCP/ICH quanto "Documento das Américas" citam o farmacêutico, porém segundo esses documentos, suas funções podem ser exercidas por outro profissional "Quando permitido/exigido, o

pesquisador/instituição pode/deve designar alguns ou todos os deveres do pesquisador/instituição para a responsabilização pelo(s) produto(s) da pesquisa no(s) local(is) do ensaio clínico a um farmacêutico apropriado ou outro indivíduo adequado que esteja sob a supervisão do pesquisador/instituição" (GCP/ICH 4.6.1; Documento das Américas 5.7.2) “ "O pesquisador, ou uma pessoa designada pelo pesquisador/instituição, deve explicar o uso correto do(s) produto(s) da pesquisa a cada sujeito e deve verificar, em intervalos apropriados para o ensaio clínico, que cada sujeito está seguindo as instruções apropriadamente”." (GCP/ICH 4.6.5 e Documento das Américas 5.7.6).

Por outro lado, segundo a Legislação Brasileira, principalmente no que se refere a Lei nº 5.991/73, art. 15, é exigida a presença de responsável técnico farmacêutico nas farmácias e drogarias e segunda essa lei, o conceito legal de farmácia contempla a dispensação de medicamentos de unidade hospitalar, nos termos do art. 4º, inciso X. A necessidade de farmacêutico também está contemplada no Decreto nº 793/1993, segundo o qual “contarão também, obrigatoriamente, com a assistência técnica de farmacêutico responsável os setores de dispensação dos hospitais públicos e privados e demais unidades de saúde, distribuidores de medicamentos, casas de saúde, centros de saúde, clínicas de repouso e similares que dispensem, distribuam ou manipulem medicamentos sob controle especial ou sujeitos a prescrição médica.” Mais especificamente em relação à Pesquisa Clínica, em 2009 o CFF publicou a Resolução 509/09 que estabelecem as funções do farmacêutico que atua em centros de pesquisa clínica, organizações representativas de pesquisa clínica, Indústria ou outras instituições que realizem pesquisa clínica. Porém como esse conselho rege apenas os profissionais farmacêuticos, não abrangendo as demais classes, até o momento, essa resolução não teve "voz", pois os responsáveis pelos centros não a acatam. Na prática, a realidade é que não é obrigatória a presença do farmacêutico nos centros de pesquisa clínica, salvo quando o patrocinador exige (geralmente estudos patrocinados por redes internacionais de fomento, já que seguem as orientações dos órgãos regulatórios internacionais – FDA e EMA, por exemplo). A justificativa para isso é que, a exemplo dos dispensários, os centros poderiam deter medicamentos exclusivamente para uso investigacional, fornecidos pelo patrocinador e que isso era autorizado pela ANVISA mediante o Comunicado Especial. Desta forma, pelo fato desses medicamentos serem destinados (sob receita) aos participantes de pesquisa, sem finalidade comercial ou ambulatorial, não haveria a obrigatoriedade da assistência de profissional farmacêutico. Como a legislação brasileira exige a presença de farmacêutico nas

unidades de dispensação, é mister que os centros de pesquisa clínica brasileiros obedeçam às legislações brasileiras para esse tipo de questão.

A Matéria-prima principal nos ensaios clínicos é o produto investigacional (PI). O PI pode ser de diferentes formas farmacêuticas, vias de administração e ter diferentes especificações armazenamento. É de suma importância que o farmacêutico tenha conhecimento da brochura do investigador ou da bula do PI antes do início do ensaio clínico. Isso permite o planejamento quanto ao espaço na área de armazenamento, controle de temperatura e umidade, o prepara do produto e a dispensação adequada. O farmacêutico também deve ter conhecimento da apresentação e etiquetagem primária dos PIs. Casos as etiquetas sejam em outra língua, é necessário a re-etiquetagem dos frascos com etiquetas em português contendo todas as informações requeridas pela ANVISA.

O item “Procedimentos e Ciclo de Assistência Farmacêutica” do Guia proposto é chave pois descreve todos os procedimentos do cuidado do PI, desde a requisição ao patrocinador ao destino final do PI. Todo o cuidado com PI deve ter como objetivo principal a manutenção da segurança dos participantes e a confidencialidade, tendo em vista os principais marcos éticos em pesquisa em seres humanos, como a Código de Nuremberg, a Declaração de Helsinque e o Relatório de Belmont. Os dados obtidos devem ser tratados com cuidado e coletados de forma fidedigna e que mantenha a confidencialidade. Isso é essencial em ensaios clínicos, pois os resultados servirão de subsídios para o registro de um novo medicamento ou forma de administração. Isso também se aplica as etapas de preparação e a dispensação do PI. Uma preparação ou dispensação em dose errada ou ainda uma baixa adesão à terapia impactam consideravelmente os resultados de um ensaio clínico, além da segurança do participantes. Isso corrobora a necessidade da presença do profissional farmacêutico em todos os ensaios clínicos, além da estruturação adequada de uma Farmácia de Ensaios Clínicos.

Por fim, no item “Indicadores da Qualidade” foram incluídos os instrumentos de medida, além da calibração e frequência das medidas. Como já exposto para Recursos Materiais, é essencial que as marcas escolhidas atendam as especificidades do procedimento proposto e que estejam dentro do orçamento do centro de ensaios clínicos.

Este estudo tem limitações. A fim de se realizar o levantamento sobre a legislação nacional e internacional pertinente a condução de ensaios clínicos em sites de agências reguladoras (ANVISA, FDA, EMA), instituições governamentais no âmbito nacional e internacional, Ministério da Saúde (MS), Conferência Internacional de Harmonização (International Conference on Harmonisation ou ICH), National Institutes of Health (NIH),

legislação brasileira referente a infraestrutura de farmácias e artigos científicos, foi necessário que se recorresse aos respectivos sites. Com exceção da ANVISA, nenhum dos sites consultados possuía uma tabela com o arcabouço regulatório consolidado. A não existência de uma plataforma ou portal de busca que compreenda os principais órgãos regulatórios brasileiros pode ter deixado de contemplar alguma legislação específica. No entanto, a estratégia de busca usada foi elaborada de forma a otimizar a obtenção da literatura.

## 7. . Conclusões

- A busca na literatura foi eficaz para a construção de um Guia e um Instrumento inéditos para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil.
- Dois produtos foram obtidos a partir da sistematização da literatura e identificação de pontos críticos deste trabalho: “Guia para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil” e “Instrumento para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil”.
- O impacto deste trabalho é local, pois servirá como guia para a reestruturação da Farmácia de Ensaio Clínicos do Lapclin-AIDS do INI-Fiocruz, e nacional, pois servirá como referência para outras Farmácias de Ensaio Clínicos do Brasil.

## **8. Desdobramentos**

- Nossos resultados referentes a revisão de escopo, destacam a utilidade do uso do “Guia para organização, funcionamento e avaliação de farmácias de ensaios clínicos no Brasil”, bem como do “Instrumento para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil” para guiar os farmacêuticos na estruturação de uma Farmácia de Ensaio Clínicos bem como para se preparar para monitorias, auditorias e inspeções de agências regulatórias.
- Estudos para validação do instrumento para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil são necessários.
- O uso do Instrumento para organização, funcionamento e avaliação de Farmácias de Ensaio Clínicos no Brasil” para avaliação da Farmácia de Ensaio Clínicos do Lapclin-AIDS no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz) pode ser útil para identificação de pontos de melhoria e proposta de adequação da infraestrutura da mesma.

## 9. Referências

ARKSEY, Hilary; O'MALLEY, Lisa. Scoping studies: towards a methodological framework. *International journal of social research methodology*, v. 8, n. 1, p. 19-32, 2005.

BARBOSA, Cristiane Moraes et al. A importância dos procedimentos operacionais padrão (POPs) para os centros de pesquisa clínica. *Rev Assoc Med Bras [Internet]*, v. 57, n. 2, p. 134-5, 2011.

BARBOSA, Mariana Michel et al. Infrastructure evaluation of Pharmaceutical Services in the National Health System of Minas Gerais. *Ciencia & saude coletiva*, v. 22, n. 8, p. 2475-2486, 2017.

BARGAJE, Chitra. Good documentation practice in clinical research. *Perspectives in clinical research*, v. 2, n. 2, p. 59, 2011.

BRASIL, M. S. Farmacopéia brasileira. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº. 509, de 29 de julho de 2009. Regula a atuação do farmacêutico em centros de pesquisa clínica, organizações representativas de pesquisa clínica, Indústria ou outras instituições que realizem pesquisa clínica.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. *Diário Oficial da república Federativa do Brasil*. Brasília, 23.set.1997.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004. Aprova Política Nacional de Assistência Farmacêutica.

BRASIL. Decreto nº 793 de 5 de Abril de 1993. Altera os Decretos nºs 74.170, de 10 de junho de 1974 e 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamentam, respectivamente, as Leis nºs 5.991, de 17 de janeiro de 1973, e 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Diário Oficial da república Federativa do Brasil. Brasília, DF, 06.abr.1993. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1993/decreto-793-5-abril-1993-336589-publicacaooriginal-1-pe.html>. Acesso em: 04.out.2017.

BRASIL. Lei Federal nº 13.021 de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Diário Oficial da república Federativa do Brasil. Brasília, DF, 11 ago. 2014. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1000&pagina=1&data=1/08/2014>. Acesso em: 28.set. 2017.

BRASIL. Lei Federal nº 5.991 de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos, correlatos e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 19 dez. 1973. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L5991.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm). Acesso em: 04.out. 2017.

BRASIL. Lei Federal nº 6.360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº. 214, de 12 de Dezembro de 2006. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 18. Dez. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 03.mar. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 328, de 22 de julho de 1999. Dispõe sobre requisitos exigidos para a dispensação de produtos de interesse à saúde em farmácias e drogarias. Diário Oficial da república Federativa do Brasil. Brasília, DF, 26 jul. 1999. Disponível em: [http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao\\_sanitaria/328.pdf](http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/328.pdf). Acesso em: 28.set. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa nº4 de 11 de maio de 2009. Dispõe sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas. Diário Oficial da república Federativa do Brasil. Brasília, DF, 12 mai. 2009. Disponível em: [http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in\\_04\\_-\\_2009\\_-\\_anvisa.pdf](http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in_04_-_2009_-_anvisa.pdf). Acesso em: 28.set. 2017

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa nº20 de 02 de outubro de 2017. Dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos. Diário Oficial da república Federativa do Brasil. Brasília, DF, 03 out. 2017. Disponível em: [http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in\\_04\\_-\\_2009\\_-\\_anvisa.pdf](http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in_04_-_2009_-_anvisa.pdf). Acesso em: 04.out. 2017

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº. 214, de 12 de Dezembro de 2006. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 18. Dez. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 03.mar. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 328, de 22 de julho de 1999. Dispõe sobre requisitos exigidos para a dispensação de produtos de interesse à saúde em farmácias e drogarias. Diário Oficial da

república Federativa do Brasil. Brasília, DF, 26 jul. 1999. Disponível em: [http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao\\_sanitaria/328.pdf](http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/328.pdf). Acesso em: 28.set. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa nº4 de 11 de maio de 2009. Dispõe sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas. Diário Oficial da república Federativa do Brasil. Brasília, DF, 12 mai. 2009. Disponível em: [http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in\\_04\\_-\\_2009\\_-\\_anvisa.pdf](http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in_04_-_2009_-_anvisa.pdf). Acesso em: 28.set. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa nº20 de 02 de outubro de 2017. Dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos. Diário Oficial da república Federativa do Brasil. Brasília, DF, 03 out. 2017. Disponível em: [http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in\\_04\\_-\\_2009\\_-\\_anvisa.pdf](http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in_04_-_2009_-_anvisa.pdf). Acesso em: 04.out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº. 214, de 12 de Dezembro de 2006. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 18. Dez. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 03.mar. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 328, de 22 de julho de 1999. Dispõe sobre requisitos exigidos para a dispensação de produtos de interesse à saúde em farmácias e drogarias. Diário Oficial da república Federativa do Brasil. Brasília, DF, 26 jul. 1999. Disponível em: [http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao\\_sanitaria/328.pdf](http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/328.pdf). Acesso em: 28.set. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa nº4 de 11 de maio de 2009. Dispõe sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas. Diário Oficial da república Federativa do Brasil. Brasília, DF, 12 mai. 2009. Disponível em: [http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in\\_04\\_-\\_2009\\_-\\_anvisa.pdf](http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in_04_-_2009_-_anvisa.pdf). Acesso em: 28.set. 2017

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa nº20 de 02 de outubro de 2017. Dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos. Diário Oficial da república Federativa do Brasil. Brasília, DF, 03 out. 2017. Disponível em: [http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in\\_04\\_-\\_2009\\_-\\_anvisa.pdf](http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in_04_-_2009_-_anvisa.pdf). Acesso em: 04.out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº. 214, de 12 de Dezembro de 2006. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 18. Dez. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 03.mar. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 328, de 22 de julho de 1999. Dispõe sobre requisitos exigidos para a dispensação de produtos de interesse à saúde em farmácias e drogarias. Diário Oficial da república Federativa do Brasil. Brasília, DF, 26 jul. 1999. Disponível em: [http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao\\_sanitaria/328.pdf](http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/328.pdf). Acesso em: 28.set. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa nº4 de 11 de maio de 2009. Dispõe sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas. Diário Oficial da república Federativa do Brasil. Brasília, DF, 12

mai. 2009. Disponível em: [http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in\\_04\\_-\\_2009\\_-\\_anvisa.pdf](http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in_04_-_2009_-_anvisa.pdf). Acesso em: 28.set. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa nº20 de 02 de outubro de 2017. Dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos. Diário Oficial da república Federativa do Brasil. Brasília, DF, 03 out. 2017. Disponível em: [http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in\\_04\\_-\\_2009\\_-\\_anvisa.pdf](http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in_04_-_2009_-_anvisa.pdf). Acesso em: 04.out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 50, de 21 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº14 de novembro de 2006. Dispõe sobre o Regulamento técnico das Boas Práticas de Distribuição e fracionamento de insumos farmacêuticos.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº81, DE 5 de novembro de 2008. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Bens e Produtos Importados para fins de Vigilância Sanitária.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 67, DE 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 71, de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para rotulagem de medicamentos.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº10, de 21 de março de 2011. Dispõe sobre a garantia da qualidade de medicamentos importados e dá outras providências.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 172, DE 8 de setembro de 2017. Dispõe sobre os procedimentos para a importação e a exportação de bens e produtos destinados à pesquisa científica ou tecnológica e à pesquisa envolvendo seres humanos, e dá outras providências.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 20, DE 26 de março de 2012. Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 56, de 8 de outubro de 2014. Dispõe sobre a Certificação de Boas Práticas para a realização de estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência de medicamentos e dá outras providências.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RESOLUÇÃO nº 222, de 28 de março de 2018. Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa nº20 de 2 de outubro de 2017. Dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 204, de 14 de novembro 2006. Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 220, de 21 de setembro 2004. Regulamento Técnico de Funcionamento para os Serviços de Terapia Antineoplásica.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde (CNS). Resolução nº 196/96 de 16 de outubro de 1996. Normas para pesquisas em seres humanos. Diário Oficial da república Federativa do Brasil. Brasília, 10.out.1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de Rede de Frios. Brasília, DF,2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de rede de frio do Programa Nacional de Imunizações. 2013.

Clinical trials.gov, 2017. Learn About Clinical Studies. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>. Acesso em: 03.out.2017.

COHEN, Myron S. et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. New England journal of medicine, v. 365, n. 6, p. 493-505, 2011.

DECLARATION OF HELSINK– - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2008. Disponível em: <http://www.wma.net/30publications/10policies/b3/>. Acesso em: 19.sep.2017.

DINIZ, Débora; GUILHEM, Dirce; SCHÜKLENK, Udo. Ética em Pesquisa: Experiência de treinamentos em países sul-africanos. Traduzido por Ana Terra Mejia, Déboa Diniz e Lara de Paula. Brasília: LetrasLivres: UnB, 2005.

Disponível BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 4.283, de 30 de dezembro 2010. Aprova as diretrizes e estratégias para organização, fortalecimento e aprimoramento das ações e serviços de farmácia no âmbito dos hospitais. Diário Oficial da república

Federativa do Brasil. Brasília, DF, 30 dez. 2010. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Portaria%204283%20de%2030%20de%20dezembro%20de%202010.pdf>. Acesso em: 28.sep. 2017.

Division of AIDS (DAIDS) Clinical Research Pharmacy and Study Products Management, 2014. Disponível em <https://www.niaid.nih.gov/research/daids-clinical-research-pharmacy-and-study-products-management> Acesso em 29/jun2019.

ECA Academy. What are the regulatory Definitions for “Ambient”, “Room Temperature” and “Cold Chain”? [citado 1º de dezembro de 2018]. Disponível em: <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/what-are-the-regulatory-definitions-for-ambient-room-temperature-and-cold-chain##targetText=Controlled%20room%20temperature%3A%20The%20temperature,and%20during%20shipping%20are%20allowed>.

FDA. Step 3: Clinical Research. 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>. Acesso em: 10.jul.2019.

FHI, Currículo de Treinamento de Pesquisa Ética, 2011. Disponível em: <http://http://www.fhi.org/sp/RH/Training/trainmat/ethicscurr/retcpo.htm>. Acesso em: 19.sep.2017.

GRANT, Robert M. et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New England Journal of Medicine*, v. 363, n. 27, p. 2587-2599, 2010.

HOAGLAND, Brenda Regina de Siqueira et al. Conhecimento, interesse, decisão sobre o uso e adesão precoce à profilaxia pré-exposição (PrEP) entre homens que fazem sexo com homens (HSH) e mulheres transexuais (Trans) participantes no estudo PrEP Brasil. 2016. Tese de Doutorado.  
<http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Portaria%204283%20de%2030%20de%20dezembro%20de%202010.pdf>. Acesso em: 28.sep. 2017.

INI. Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e AIDS. 2014. Disponível em: <https://www.ini.fiocruz.br/pt-br/dst.html>. Acesso em: 15. Set.2017.

INSIGHT START STUDY GROUP. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 9, p. 795-807, 2015.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH). Guideline for Good Clinical Practice. 1996

KHANDOOBHAI, Anand et al. National survey of comprehensive pharmacy services provided in cancer clinical trials. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 74, n. 11\_Supplement\_2, p. S35-S41, 2017.

LA, Hyen-Oh et al. Current status and future directions for clinical trials pharmacy. *YakugakuZasshi*, v. 131, n. 6, p. 969-975, 2011.

LEITE, Silvana Nair et al. Infrastructure of pharmacies of the primary health care in the Brazilian Unified Health System: Analysis of PNAUM–Services data. *Revista44aúdeade publica*, v. 51, p. 13s, 2017.

MARINS, L.M.S. 2013. Pesquisa envolvendo Seres Humanos: Homens ou Ratos? Disponível em: <https://www.portaleducacao.com.br/conteudo/artigos/enem/pesquisa-envolvendo-seres-humanos-homens-ou-ratos/30347>. Acesso em: 03.out. 2017

MARINS, L.M.S. Pesquisa Clínica, 2011. Disponível em: <http://oncoinfo.blogspot.com.br/2011/10/>. Acesso em: 04.out. 2017.

MEHTA, Shantanu; GOYAL, Vishal; SINGH, Kavita. Phase I (first-in-man) prophylactic vaccine's clinical trials: Selecting a clinical trial site. *Perspectives in clinical research*, v. 6, n. 2, p. 77, 2015.

MTN (Microbicide Trials Network. Pharmacy Guidelines and Instructions Manual for MTN Clinical Trials. Disponível em: [https://mtnstopshiv.org/sites/default/files/mtn\\_pharmacy\\_guidelines\\_v3.pdf](https://mtnstopshiv.org/sites/default/files/mtn_pharmacy_guidelines_v3.pdf). Acessado em: 02/12/2019

NIAID. Instructions for Dait-Sponsored Clinical trials & networks, 2016 Disponível em <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/pharmacy.pdf>. Acesso em 29jun2019

NISHIOKA, Sérgio de Andraem; SA, Paula Frassinetti Guimarães de. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 52, n. 1, Feb. 2006.

PHILLIPS, Marjorie Shaw. Clinical research: ASHP guidelines and future directions for pharmacists. American journal of health-system pharmacy, v. 56, n. 4, p. 344-346, 1999.

SAEGER, A. De. The Ishikawa Diagram: Identify Problems and Take Action (First Edit): 50minutes. 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR. Padrões mínimos para farmácia hospitalar. 2007.

UNAIDS. Brazil begins PrEP roll-out on World AIDS Day. Disponível em <https://www.who.int/hiv/mediacentre/news/brazil-prep/en/>. Acesso em 02.dez.2019.

WHO. Step 3: Clinical Trials. 2015. Disponível em [https://www.who.int/topics/clinical\\_trials/en/](https://www.who.int/topics/clinical_trials/en/). Acesso em: 10.jul.2019

WONG, Kam Cheong. Using an Ishikawa diagram as a tool to assist memory and retrieval of relevant medical cases from the medical literature. 2011.

## **ANEXO 1**

### **GUIA PARA ORGANIZAÇÃO, FUNCIONAMENTO E AVALIAÇÃO DE FARMÁCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS NO BRASIL**

## Lista de Ilustrações

<b>Figura 1</b>	Ciclo de Assistência Farmacêutica para Ensaios Clínicos	<b>12</b>
-----------------	---	-----------

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b>	Principais documentos que devem ser arquivados na Farmácia de Ensaios Clínicos	<b>14</b>
<b>Tabela 2</b>	Definições ALCOA	<b>15</b>
<b>Tabela 3</b>	Definições Farmacopeicas para o acondicionamento de medicamentos	<b>21</b>

## Lista de Abreviaturas

<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>BPC</b>	Boas Práticas Clínica
<b>COA</b>	Certificado de Análise
<b>COC</b>	Certificado de Conformidade
<b>DAIT</b>	Division of Allergy, Immunology, and Transplantation
<b>Diagrama 6M's</b>	Método de IshiKawa conhecido como (Diagrama 6M's)
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EPI</b>	Equipamento de Proteção Individual
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GCP</b>	Good Clinical Practice (Boas Práticas Clínicas)
<b>ICH</b>	<i>International Conference on Harmonisation (Conferência Internacional de Harmonização)</i>
<b>IP</b>	Investigador Principal
<b>LI</b>	Licenciamento de Importação
<b>NIAMD</b>	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
<b>NIH</b>	National Institute of Health
<b>PI</b>	Produto investigacional
<b>POP</b>	Procedimentos Operacionais Padrão
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## **SUMÁRIO**

1-Introdução	1
2-Infraestrutura	2
3-Recurso Materiais	5
3.1-Mobiliário	5
3.2- Sistemas Computadorizados	5
3.3- Cadeia de frio	6
3.4- Capela de fluxo laminar	6
3.5- Gerador	7
3.6-Segurança	7
3.7- Equipamento de Proteção Individual (EPI)	8
3.8- Outros equipamentos	8
3.9- Manutenção equipamentos	8
4- Recursos Humanos	9
4.1- Licença	9
4.2. Treinamentos	9
5- Produto Investigacional	10
6- Ciclo de Assistência Farmacêutica	11
6.1- Documentação	13
6.2- Procedimento Operacional Padrão (POP)	15
6.3- Requisição	16
6.4- Transporte	16
6.5- Importação	17
6.6- Recebimento	17
6.7- Armazenamento	17
6.8- Preparação	18
6.9- Atendimento farmacêutico	18
6.10- Contabilidade	19
6.11- Procedimentos de Quarentena	19
6.12- Retorno/Destruição	20
7- Indicadores de Qualidade	20
7.1-Controle de Estoque	20
7.2-Temperatura	20

7.3 Umidade	22
7.4 Calibração	22
7.5 Sistema de Alarme de Temperatura	22
7.6 Monitoramento, auditorias e inspeções	23

## 1. Introdução

A Farmácia de Ensaio Clínicos é um estabelecimento de saúde, portanto, também deve ser entendida conforme disposto na Lei 13.021/2014, como “uma unidade de prestação de serviços destinada a prestar assistência farmacêutica, assistência à saúde e orientação sanitária individual e coletiva, na qual se processe a manipulação e/ou dispensação de medicamentos magistrais, oficinais, farmacopeicos ou industrializados, cosméticos, insumos farmacêuticos, produtos farmacêuticos e correlatos”. Segundo a Resolução CNS nº 338/2004:

*“Assistência Farmacêutica trata de um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletivo, tendo o medicamento como insumo essencial e visando o acesso e ao seu uso racional. Este conjunto envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, bem como a sua seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, na perspectiva da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população (Resolução CNS nº 338/2004)”*

Neste âmbito, o farmacêutico é responsável por garantir a segurança dos usuários de seus serviços, o que inclui infraestrutura física, equipamentos, monitorização, recursos humanos, matéria prima e procedimentos que atendam as Boas Práticas de Dispensação. Para tanto, o farmacêutico de Ensaio Clínicos deve estabelecer diversas atividades dentro do Ciclo de Assistência Farmacêutica, desde a requisição do produto investigacional (PI) até a sua disposição final, seja ela dispensação ao participante ou destruição.

Segundo a RDC ANVISA Nº 9 de 2015, “Um centro de pesquisa para ensaios clínicos deve possuir instalações adequadas à condução do protocolo, no tocante à estrutura física, equipamentos, instrumentos e recursos humanos, e serem também condizentes à população do ensaio clínico”. Neste sentido, a Farmácia de Ensaio Clínicos, precisa ser bem estruturada, com iluminação adequada, e deve ser organizada em áreas definidas. Adicionalmente, a Farmácia de Ensaio Clínicos deve contar com equipamentos (detalhes na sessão recursos

materiais) e instalações adequados para garantir a segurança de qualquer pessoa que armazene, prepare, administre, empacote, destrua ou entre em contato com os PI que possam representar um risco químico, físico, mutagênico, carcinogênico ou outro risco potencial (DAIDS, 2014).

Para elaboração do presente guia, as atividades executadas em uma Farmácia de Ensaio Clínicos, além dos parâmetros necessários para seu funcionamento, foram classificadas de acordo com o método dos 6Ms de Ishikawa em: Infraestrutura (meio-ambiente), Recursos Humanos (mão-de-obra), Recurso Materias (máquina), Produto Investigacional (matéria prima), Ciclo de Assistência Farmacêutica (método) e Indicadores de Qualidade (medição).

## **2. Infraestrutura**

Em um centro de pesquisa que conduz ensaios clínicos, todo o gerenciamento do produto investigacional, desde a requisição até a disposição final (retorno ao patrocinador ou destruição) deve ser realizado na Farmácia de Ensaio Clínicos. Desta forma, a fim de minimizar erros e garantir a segurança dos participantes dos estudos, é imprescindível que a infraestrutura esteja em conformidade com os padrões regulatórios nacionais e internacionais (DAIDS, 2014).

A farmácia deve ser construída e localizada em local que facilite a manutenção, limpeza e todas as operações que nela são realizadas (Portaria nº 1131GM/2002). As superfícies internas (piso, paredes e teto) devem ser lisas, revestidas de material resistente e impermeáveis com cantos arredondados, em perfeitas condições, resistentes aos agentes sanitizantes e facilmente laváveis. Os tetos rebaixados devem ser selados para evitar contaminação (RDC ANVISA N°44/2009, RDC ANVISA N° 67 /2007, SBRAFH, 2017).

O farmacêutico deve estar presente durante o horário de funcionamento da farmácia, a qual deve ter acesso limitado aos funcionários, permanecendo trancada quando a equipe da farmácia não estiver presente e um sistema eficiente de segurança. O acesso aos PI e registros de produtos de estudo devem ser limitados a somente pessoal da farmácia (Lei 13021/2014, DAIDS, 2014). Para tanto, espera-se que uma Farmácia de Ensaio Clínicos tenha sistema de segurança que garanta que esses requisitos sejam cumpridos, como por exemplo, câmeras de segurança, portas com cadeado ou senha para abertura, entre outros.

Como em outros estabelecimentos de saúde, a Farmácia de Ensaio Clínicos deve ser mantida limpa para que sejam minimizados riscos tanto aos funcionários quanto aos participantes das pesquisas (RDC ANVISA N° 44/2009). Deve-se garantir que alimentos, bebidas ou objetos não sejam guardados nas áreas alheias ao setor (RDC ANVISA N° 20/2012). Um controle de nível de contaminação ambiental do ar e das superfícies, deve ser realizado através de parâmetros estabelecidos (RDC ANVISA N°67/2007).

Com relação ao espaço físico, a farmácia deve ser composta por áreas ou salas que permitam o seguinte: (1) atividades administrativas; (2) armazenamento; (3) preparação do produto investigacional ou medicamentos concomitantes e paramentação; (4) vestiário e sanitários; (5) lavagem de utensílios; (6) depósito de material de limpeza controle; (7) dispensação; (8) controle de qualidade (RDC ANVISA N° 67 /2007, RDC ANVISA N°50/2002). Adicionalmente, a farmácia deverá contar com um ambiente privativo para a gerência (SBRAFH, 2017), além de uma sala de espera para os participantes dos estudos (LEITE, 2017, BARBOSA, 2017).

A área de atividades administrativas deve ser um local seguro dedicado ao armazenamento de documentos do estudo, protegido contra fogo, água, pragas, extremos de temperatura e umidade (MEHTA, 2015). Essa sala deve estar equipada com todo mobiliário necessário para uma organização e serviço eficientes. A área administrativa deve ser separada de todas as outras áreas, não devendo ter circulação de pessoas (LEITE, 2017, SBRAFH, 2017, RDC ANVISA N°44/2009), garantindo que os farmacêuticos e outros funcionários da farmácia possam trabalhar com conforto e eficiência, minimizando erros (DAIDS, 2014).

A área de armazenamento deve ter uma área de recepção e inspeção que corresponda de 1 a 10% da área para armazenagem (RDC ANVISA N°50/2002). Além disso, esta área deve ter capacidade suficiente para assegurar a estocagem e quarentena do PI e outros medicamentos. Essa área deve permitir a realização das atividades diárias, possuindo uma ampla bancada e iluminação adequada para assegurar a qualidade dos medicamentos (LEITE, 2017, Lei 13021/2014, RDC ANVISA N° 67/2007, Portaria 3916/1998, DAIT, 2016, SBRAFH, 2017, RDC ANVISA N°44/2009, Portaria 1131GM,2002). A temperatura e a umidade devem ser controladas e compatíveis com os medicamentos armazenados (RDC ANVISA N° 67/2007, Portaria 1131GM,2002 RDC ANVISA N° 204/2006).

Os PI injetáveis devem ser realizadas com técnicas assépticas (DAIT, 2016) em áreas classificadas com capelas de fluxo laminar. As áreas de manipulação devem ser de uso exclusivo a medicamentos estéreis ou medicamentos citotóxicos (SBRAFH, 2017). Para áreas

que são exclusivas para preparação de antineoplásicos com mais de uma cabine de fluxo laminar, deve-se ter uma área mínima de 5 m<sup>2</sup> por cabine (RDC ANVISA N° 220/ 2004, SBRAFH, 2017). As áreas de manipulação de produtos estéreis, devem ser projetadas, construídas ou adaptadas segundo padrões técnicos, contando com uma infraestrutura adequada às operações desenvolvidas de forma a assegurar a qualidade das preparações (RDC ANVISA N°67/2007, SBRAFH, 2017, RDC ANVISA N°214/2006). Esta área deve possuir sistema de iluminação, ventilação e exaustão (RDC ANVISA N°204/2006) e não deve possuir pia e ralos, mesmo que sifonado (RDC 204/2006, SBRAFH, 2017, RDC ANVISA N°67 /2007). Além disso, o sistema de tratamento de ar deve ser adequado tanto aos produtos manipulados, quanto às operações realizadas e ao meio ambiente (RDC ANVISA N°17/2010). A pressurização da área de manipulação deve ser negativa em relação ao ambiente adjacente (RDC ANVISA N° 67/2007) e a entrada deve ser feita exclusivamente através de antecâmara (vestiário de barreira ou área de paramentação) (SBRAFH, 2017, RDC ANVISA N° 67/2007). A sala de paramentação deverá ser ventilada, com ar filtrado, com pressão inferior à da sala de manipulação e superior à área externa (RDC ANVISA N° 214/ 2006). Após a prestação de cada serviço deverá ser realizado novo procedimento de limpeza da cabine de fluxo laminar (RDC ANVISA N°44/2009, RDC ANVISA N°67/2007). A sanitização das áreas classificadas constitui aspecto particularmente importante e por isso devem ser utilizados mais de um tipo de desinfetante, com alternância periódica (RDC ANVISA N° 214/2006). Por fim, deve ser estabelecido um programa de monitoramento ambiental, para garantir a qualidade microbiológica da sala de manipulação (RDC ANVISA N° 214/ 2006).

O vestiário pode ser no mesmo espaço que os sanitários, desde que não tenha acesso à sala de manipulação ou armazenamento. As instalações devem ter lavatórios com torneiras que dispensem o contato com as mãos, sabonetes líquidos e antisséptico, recursos para secagem das mãos, lixeira com tampa e pedal, além de toalhas descartáveis (RDC ANVISA N°214/2006, RDC ANVISA N°67/2007, SBRAFH, 2017). Em Farmácias com área de preparação de injetáveis, é essencial que haja uma área ou local para lavagem de utensílios, que deverá ter despirogenização e separada das demais. Uma área deve ser destinada para depósito de material de limpeza (RDC ANVISA N°67/2007, RDC ANVISA N° 214 /2006).

Na área de dispensação, o atendimento deve ser individualizado garantindo a privacidade e o conforto dos participantes, devendo possuir dimensões, mobiliário e infraestrutura compatíveis com as atividades (RDC ANVISA N° 44/2009).

### **3. Recurso Materiais**

Nesta categoria foram agrupados todos os equipamentos, mobiliários, informática e equipamentos de proteção individual (EPI) necessários para garantir a qualidade do serviço prestado numa Farmácia de Ensaio Clínicos. Por exemplo, em serviços que contêm prontuário eletrônico, dispensação via sistema informatizado ou preenchimento de fichas clínicas eletrônicas, computadores ligados a rede de internet são imprescindíveis. A estrutura dos equipamentos deve permitir que os mesmos sejam limpos e assim mantidos (RDC ANVISA N°67/2007).

#### 3.1 Mobiliário

Uma Farmácia de Ensaio Clínicos deve ter mobiliário adequado para suprir a variedade de atividades realizadas para os estudos conduzidas pela mesma (DAIDS, 2014). Todo o mobiliário deve ser construído de material liso, impermeável, facilmente lavável e que não libere partículas, e que seja passível de desinfecção pelos agentes normalmente utilizados (RDC ANVISA N°214/2006, RDC ANVISA N°67/2007).

Os armários para armazenamento do PI devem ser resistentes, fechados com chave ou outro dispositivo que ofereça segurança (RDC ANVISA N° 67/2007).

Quando apropriado, os recipientes de armazenamento deverão ser identificados com símbolo internacional de acordo com o risco que ofereçam, como por exemplo, risco biológico, acrescido da inscrição de “perfurocortante” e os riscos adicionais, químico ou radiológico (RDC ANVISA N°222/2018).

#### 3.2 Sistemas Computadorizados

Nos últimos anos, a internet tem sido utilizada como ferramenta imprescindível no cotidiano. Da mesma forma, na pesquisa clínica, é cada vez mais crescente o uso de sistemas informatizados e online tanto para inclusão de participantes, dispensação de medicamentos (através de sistemas como Interactive Web Response System – IWRS), comunicação com a equipe (através de uso de e-mails ou aplicativos de mensagens), preenchimento de formulários para capturar as informações do estudo (como por exemplo preenchimento de RedCap, Fichas Clínicas Eletrônicas, Imedidata), de modo que o uso de computadores com acesso à internet tem sido fundamental para a condução de um ensaio clínico.

Os sistemas computadorizados devem ter controles suficientes para impedir o acesso, mudanças não autorizadas e omissões de dados, além de sistema de recuperação de dados no caso de falhas que resultem na perda de registros (RDC ANVISA N°204/2006).

### 3.3 Cadeia de frio

As condições de armazenamento são cruciais no manejo de PI, o qual deve ser mantido na faixa de temperatura apropriada para preservar a integridade, estabilidade e eficácia dos produtos do estudo para cada protocolo (DAIT, 2016).

Um sistema de ar condicionado deve ser implementado na área de armazenamento para manter os medicamentos em temperatura ambiente (15-30°C) (Barbosa, 2017), principalmente no Brasil, onde as temperaturas são elevadas durante grande parte do ano. Os procedimentos para controle de temperatura serão melhor explorados na sessão “indicadores de qualidade”.

Os refrigeradores e freezers devem ser de uso exclusivo para guarda do PI e outros medicamentos utilizados em ensaios clínicos. O refrigerador é utilizado para manter produtos de 2-8°C, enquanto que o freezer pode ser de -20 ° a -70°C. Ambos devem ter tamanho e capacidade suficientes para armazenar os PI que devem ser mantidos congelados. Estes equipamentos devem ter conexão exclusiva para evitar sobrecarga de energia elétrica e facilitar o seu controle (Portaria 1131GM/2002).

A farmácia deverá contar com termômetros (ambiente, refrigeradores, freezers e transporte) e higrômetros. Poderá contar ainda com balanças, pHmetro e quaisquer outros equipamentos que se façam necessários para condução dos ensaios clínicos executados (SBRAFH, 2017).

Adicionalmente, deverá possuir sistemas de alerta, que possibilitem detectar defeitos no equipamento do ar condicionado, para seu rápido conserto (Portaria 1131GM/2002)

### 6.1 3.4 Capela de fluxo laminar

Em Farmácias de Ensaio Clínicos que realizam ensaios clínicos onde há manipulação de PI, um equipamento fundamental é a capela de fluxo laminar. Existem dois tipos de capela de fluxo laminar, vertical e horizontal, cada uma com suas particularidades. A escolha da capela apropriada deve levar em consideração o tipo de material que será manipulado e deverão ser avaliadas para prestar o melhor serviço.

A capela de fluxo laminar vertical, além de fornecer um ambiente asséptico para a preparação do produto, confere proteção ao farmacêutico manipulador (DAIT, 2016).

A capela de fluxo horizontal é aquela que proporciona um local asséptico para a preparação dos produtos, mas pode ocorrer o risco de exposição ao manipulador ou qualquer pessoa que esteja na sala (DAIT, 2016).

As capelas devem ser ligadas no mínimo 30 minutos antes do início do trabalho de manipulação. É recomendável que o sistema de filtração de ar do fluxo laminar permaneça ligado por 30 minutos após a conclusão da manipulação não seja desligado ao término do trabalho, a menos que, após a sua parada, seja providenciada a limpeza e desinfecção do gabinete (RDC ANVISA N°214/2006, RDC ANVISA N°220/2004).

A estrutura dos equipamentos deve visar a minimização dos riscos de erro e permitir que os mesmos sejam efetivamente limpos e assim mantidos para que seja evitada a contaminação cruzada, o acúmulo de poeiras e sujeira e, de modo geral, qualquer efeito negativo sobre a qualidade da manipulação (RDC ANVISA N°214/2006). Toda vez que houver um reparo ou até mesmo um deslocamento, uma validação se faz necessária, segundo a literatura essa validação se faz necessária num período semestral (RDC ANVISA N°67/200

#### 6.1 3.5 Gerador

A Farmácia de Ensaio Clínicos deve ter um equipamento de emergência para proteger os PI armazenados em temperatura ambiente ou refrigerados/congelados, no caso de interrupção ou falha do sistema elétrico (DAIDS, 2014). Desta forma, deverão existir tomadas ligadas ao gerador em número igual ao de freezers, geladeiras e lâmpadas de segurança (SBRAFH, 2017)

#### 3.6 Segurança

A Farmácia de Ensaio Clínicos deverá ter sistemas, equipamentos para combate a incêndio, conforme legislação específica, e o acesso aos extintores e mangueiras deverão estar livres e dentro do prazo de validade (RDC ANVISA N°67/2007).

Como já discutido anteriormente, uma Farmácia de Ensaio Clínicos deve possuir um sistema de segurança que apenas a equipe de farmácia tenha acesso aos PI, como por exemplo, câmeras de segurança e portas com cadeado ou senha para abertura.

#### 3.7 Equipamento de Proteção Individual (EPI)

Os Equipamento de Proteção Individual (EPI) deverão ser disponibilizado e acordo com as atividades desenvolvidas na Farmácia de Ensaio Clínicos (RDC ANVISA N°7/2010, RDC ANVISA N°20/2012). A escolha dos EPI deverá levar em conta as atividades desenvolvidas pelo farmacêutico, por exemplo, caso a Farmácia de Ensaio Clínicos trabalhe com manipulação de injetáveis, EPI como luvas, máscara de segurança, jaleco serão necessários. Da mesma forma, se o farmacêutico trabalha com atendimento a portadores de tuberculose, se faz necessária a proteção biológica com o uso de uso de respiradores.

Em caso de necessidade de manipulação, deverão ser usados: a) dois pares de luvas (tipo cirúrgica) de látex estéreis, com punho longo e sem talco; b) avental longo ou macacão de uso restrito à sala de manipulação, com baixa permeabilidade, frente fechada, com mangas longas e punho elástico (RDC ANVISA N°67/2007, RDC ANVISA N°220/2004).

### 3.8 Outros equipamentos

A Farmácia de Ensaio Clínicos, deverá contar com outros equipamentos como telefones, mesas, impressoras.

Também se faz necessário bebedouros (BARBOSA, 2017) para os funcionários e participantes de estudos, principalmente em procedimentos de DOT (tratamento diretamente observado) e estudos de farmacocinética. Um sistema de distribuição da água garante que não haja contaminação microbiana (RDC ANVISA N°214/2006, RDC ANVISA N°67/2007). São realizados testes físico-químicos e microbiológicos da água purificada, no mínimo mensalmente, com o objetivo de monitorar o processo de obtenção de água (RDC ANVISA N°67/2007).

### 3.9 Manutenção equipamentos

A farmácia deverá ter registro por escrito das manutenções preventivas e corretivas realizadas. Etiquetas com datas referentes à última e à próxima verificação deverão estar afixadas nos equipamentos (RDC ANVISA N°220/2004, RDC ANVISA N°204/2006, DAIT, 2016). Quando os equipamentos e/ou instrumentos estão com defeito, em desuso ou inadequados ao uso devem ser imediatamente identificados, consertados ou retirados das áreas (RDC ANVISA N°204/2006, DAIT, 2016). As normas e rotinas da manutenção e da utilização da Cabine de Segurança Biológica e dos Equipamentos de Proteção Individual deverão ser escritas e revisadas anualmente (RDC ANVISA N°214/2006).

## **4. Recursos Humanos**

O pesquisador principal de um ensaio clínico deve ter formação médica ou dentista e deve ser responsável por todas as atividades referentes ao estudo, inclusive a gestão do PI (OPAS,2005). Para que o farmacêutico possa realizar os procedimentos de gerenciamento do PI em um Ensaio Clínico, é necessário que o investigador principal delegue esta responsabilidade, o que não o isenta da responsabilidade final. As instruções da DAIDS são claras quanto à necessidade do farmacêutico na gerência do medicamento para os Ensaios Clínicos patrocinados por este órgão (DAIDS, 2016). De acordo com a legislação nacional, uma farmácia deve contar com recursos humanos e materiais necessários que garantam o bem-estar do participante da pesquisa, devendo o farmacêutico possuir capacidade profissional adequada para desenvolver sua função no projeto proposto (RDC CNS N° 466/2012, SBRAFH, 2017).

Os farmacêuticos deverão ser instruídos e incentivados a reportar ao seu superior (investigador principal) imediato qualquer condição de risco relativa ao produto, ambiente, equipamento ou pessoal (RDC ANVISA N°67/2007). Os farmacêuticos devem fazer um rodízio de trabalho quando necessário (RDC ANVISA N°67/2007).

#### 4.1 Licença

Na Farmácia de Ensaios Clínicos, um farmacêutico deve ser responsável técnico da farmácia (RDC CFF 509/09). Ele e os demais farmacêuticos deverão obedecer às regras estabelecidas pelos conselhos federal e regional de farmácia, observando a legislação sanitária vigente, tanto as nacionais quanto as internacionais. O farmacêutico responsável delegará algumas atribuições para outros farmacêuticos. Todos deverão estar inscritos no Conselho Regional de Farmácia (CRF) de seu estado (RDC ANVISA N°44/2009, DAIT, 2016, Lei 5991/73, Lei 6360/19

#### 6.1 4.2 Treinamentos

De acordo com o CFF, os farmacêuticos devem receber formação e desenvolvimento profissional e sempre que necessário o farmacêutico deve fornecer informação sobre medicamentos à equipe de saúde (RDC CFF N° 585/2013). De acordo com a RDC ANVISA N°20/2012, os farmacêuticos devem elaborar e implementar um programa de educação continuada para os profissionais envolvidos nas atividades da Farmácia de Ensaios Clínicos e devem fazer registro de todos os treinamentos (RDC ANVISA N°20/2012). Os farmacêuticos devem desenvolver ações assistenciais e técnico-científicas, contribuindo para a qualidade e

racionalidade do processo de utilização dos medicamentos e de outros produtos para a saúde e para a humanização da atenção ao participante (PORTARIA N° 4.283/ 2010).

Com relação à legislação de Pesquisa Clínica, além do conhecimento das atividades farmacêuticas, o farmacêutico deve receber treinamento sobre os protocolos de ensaios clínicos, proteção de seres humanos e Boas Práticas Clínicas (DAIT, 2016 OPAS,2005).

O farmacêutico deve receber ainda treinamento em atividades específicas, como por exemplo cadeia de custódia de medicamentos e preparação de medicamentos injetáveis. Os farmacêuticos que trabalham em área limpa para preparação de injetáveis devem receber treinamento específico quanto ao risco de contaminação, quanto a áreas de manipulação de materiais altamente ativos, tóxicos e infecciosos ou sensibilizantes, contaminação cruzada, dos produtos do estudo, de técnicas assépticas (RDC ANVISA N°17/2010, DAIT, 2016).

Todos os cursos e treinamentos dos funcionários devem ser documentados com as seguintes informações: (1) descrição das atividades de capacitação realizadas; (2) data da realização e carga horária; (3) conteúdo ministrado; (4) trabalhadores treinados e suas respectivas assinaturas; (5) identificação e assinatura do profissional, equipe ou empresa que executou o curso ou treinamento; e (6) resultado da avaliação (RDC ANVISA N° 44/2009).

## **5. Produto Investigacional**

De acordo com a ANVISA, produto sob investigação (ou Produto Investigacional – PI) é todo medicamento experimental, placebo, comparador ativo ou qualquer outro produto a ser utilizado em um ensaio clínico (RDC ANVISA N°9/2015).

O PI deve ser fabricado de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF), codificados e rotulados de forma a proteger o mascaramento, se aplicável, e devem ser caracterizados como produtos sob investigação clínica (RDC ANVISA N°9/2015). Cada lote de PI deverá vir acompanhado do Certificado de Análise (CoA) e Certificado de Conformidade (CoC) emitido pelo fabricante.

As etiquetas devem conter informações que atendam às exigências regulatórias aplicáveis (OPAS, 2005). De acordo com a ANVISA, as etiquetas devem ser escritas em português e devem conter as seguintes informações (RDC ANVISA N°71/2009):

- Nome do patrocinador,
- Forma farmacêutica, número de unidades dispensadas, nome do produto e concentração;
- Número do lote ou código de identificação do produto;

- Número do ensaio clínico;
- Número de identificação do participante no estudo;
- Instruções para uso;
- Condições de armazenamento;
- Validade;
- Nome, endereço e telefone da farmácia;
- Data da dispensação
- “USO EXCLUSIVO EM ENSAIOS CLÍNICOS”
- “MANTER FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS”

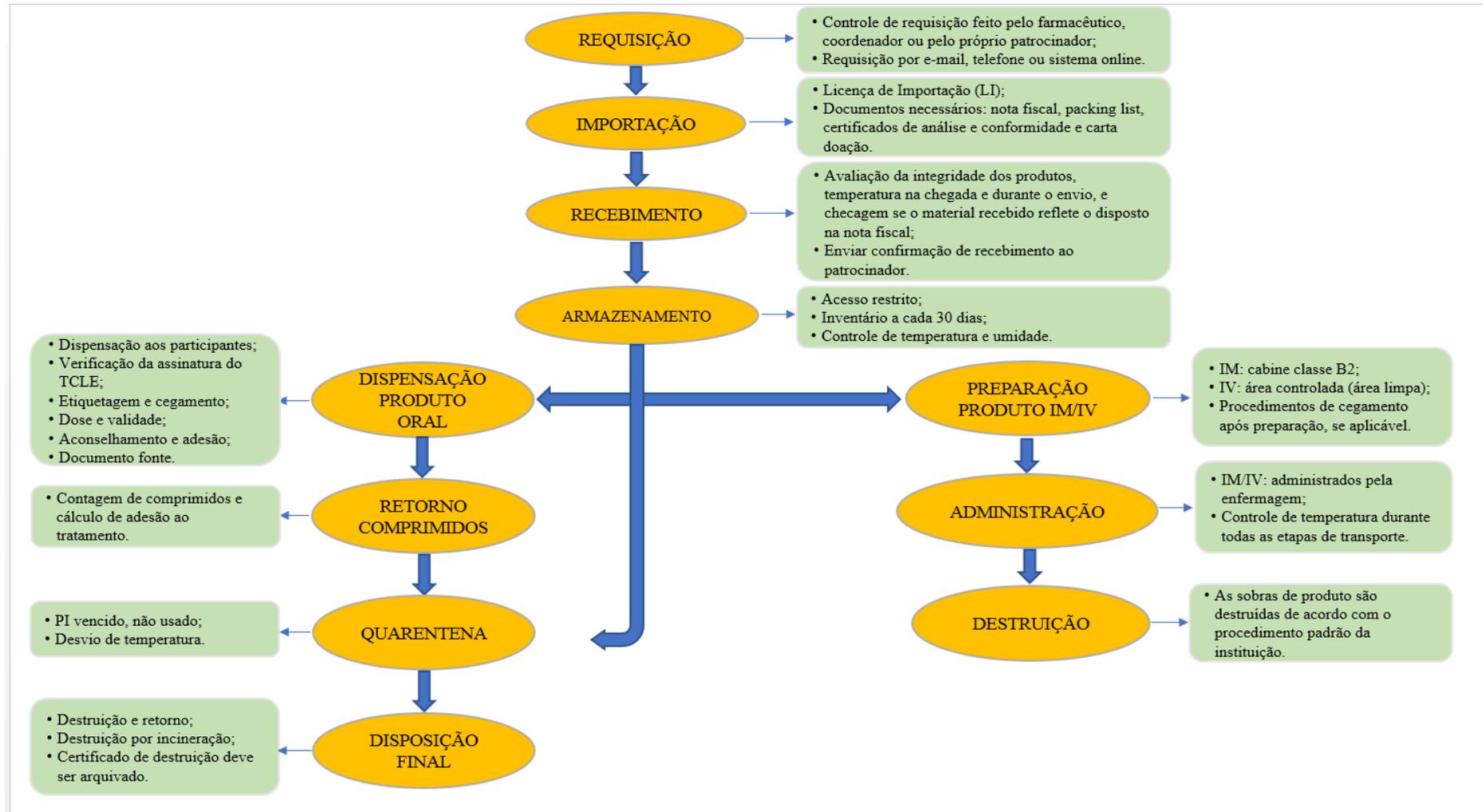
Até onde conhecemos, não existe legislação específica que trate de re-rotulagem, porém, a LEI No 6.360, de 23/09/76, estabelece que medicamentos não poderão ter rótulos ou embalagens que induzam a erro, portanto, é prática em Farmácia de Ensaio Clínicos que as etiquetas sejam colocadas no frasco de modo a cobrir a validade anterior evitando que o participante se confunda. Da mesma forma, após a re-rotulagem, é feita uma dupla checagem por outro farmacêutico, certificando que todos os frascos disponíveis para dispensação foram re-rotulados. O farmacêutico também deverá avisar o patrocinador assim que completou o processo de re-rotulagem de todos os frascos armazenados. Esta comunicação deverá ser arquivada nos arquivos do estudo.

Em caso de extensão da validade de um produto em investigação que será dispensado diretamente a um participante ou designado, o farmacêutico deverá re-rotular imediatamente os frascos com a nova validade assim que for notificado pelo patrocinador (RDC ANVISA N°214/2006, RDC ANVISA N° 67/2007).

## **6. Ciclo de Assistência Farmacêutica**

Neste item serão detalhados todos os procedimentos, práticas, instruções que norteiam as ações em Farmácias de Ensaio Clínicos, além de toda a descrição da Ciclo de Assistência Farmacêutica para Ensaio Clínicos, desde a requisição do PI até a destinação final.

**Figura 1. Ciclo de Assistência Farmacêutica para Ensaios Clínicos**



Fonte: elaborado pelo autor, 2019.

## 6.1 Documentação

Segundo a Legislação brasileira referente a Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos, toda a documentação constitui parte essencial do sistema da qualidade e devem estar facilmente disponíveis (RDC ANVISA N°204/2006). A farmácia deverá possuir estrutura organizacional documentada, com as atividades de gerenciamento definidas em seu organograma. (RDC ANVISA N°20/2012). O mesmo pode ser aplicado a Farmácias de Ensaio Clínicos e deve estar relacionada com todos os aspectos do funcionamento destes estabelecimentos.

A Farmácia de Ensaio Clínicos deve manter toda documentação referente à farmácia e aos protocolos que ela conduz arquivados em segurança. Todos os registros da farmácia deverão estar acessíveis apenas ao pessoal da farmácia, aos monitores autorizados ou aos auditores do órgão regulatório (ANVISA, FDA, EMA) (DAIT, 2016). Na Tabela 1 são listados alguns documentos que devem ser arquivados na farmácia. As especificações e as respectivas referências farmacopeias, Codex ou outras fontes de consulta, oficialmente reconhecidas, deverão estar disponíveis na farmácia (RDC ANVISA N°67/2007).

Os arquivos deverão ser organizados na fase inicial de cada ensaio clínico e mantidos atualizados periodicamente. Assim que o pesquisador principal, os co-investigadores, o coordenador do estudo ou os membros da equipe de Assuntos Regulatórios receberem novos documentos, eles deverão fornecer aos farmacêuticos uma cópia deles.

Importante salientar que o Farmacêutico deve manter sigilo sobre a identidade dos participantes, dos documentos da farmácia e dos registros de contabilidade do PI.

**Tabela 1. Principais documentos que devem ser arquivados na Farmácia de Ensaio Clínicos**

<b>Documentos Gerais:</b>
Procedimento Operacional Padrão (POP) dos procedimentos gerais
Lista de assinatura dos farmacêuticos
Plano de Farmácia
Formulários de Temperatura e Umidade
Certificados de Calibração
Certificados de Manutenção
<b>Documentos Específicos por Protocolo:</b>
Protocolo
Cartas de Emendas
Manual de Operações (MOP)
Procedimento Operacional Padrão (POP)
Lista de assinaturas dos Prescritores Autorizados
Lista de PIs
Bulas ou brochuras do PI

Fonte: elaborado pelo autor, 2019.

Os documentos essenciais deverão ser retidos até ao menos dois anos após a última aprovação de uma solicitação de comercialização ou que ao menos dois anos tenham se passado desde a descontinuação formal do desenvolvimento (OPAS, 2005). Os documentos que são aprovados, deverão ser assinados e datados pelo Responsável Técnico ou pessoa por ele autorizada (RDC ANVISA N°67/2007). A documentação referente ao gerenciamento das tecnologias em saúde deve ser arquivada, em conformidade com o estabelecido em legislação específica vigente ou na ausência desta por um prazo mínimo de 5 (cinco) anos, para efeitos de ações de vigilância sanitária (RDC ANVISA N°20/2012).

O FDA estabeleceu os principais atributos para uma boa documentação sob a forma do acrônimo ALCOA. Posteriormente, esses atributos foram adaptados pela OMS e também pela EMA que adicionou novos termos para descrever os requisitos para a qualidade de um documento fonte (BARGAJE, 2011). A Tabela 2 descreve como os dados devem ser documentados de acordo com o acrônimo original ALCOA.

**Tabela 2. Definições ALCOA**

Atribuível	Deve ser facilmente verificável quem foi o profissional responsável pela entrada dos dados.
Legível	Os dados não devem conter rasuras e devem ser escritos de maneira legível
Contemporâneo	As informações devem ser documentadas no momento que o evento ocorreu.
Original	O documento fonte para determinado dado é sempre o primeiro local onde a informação foi registrada.
Acurado	Os dados devem ser registrados de maneira acurados e consistentes, de modo que represente os fatos do modo como ocorreram.

Fonte: elaborado pelo autor, 2019.

Todos os documentos impressos não devem ser rasurados. Qualquer alteração no documento deve ser feita com um traço simples por cima da informação anterior e adicionando-se a alteração em um local próximo. O profissional que realizar as correções deve rubricá-las e datá-las e não deve mascarar os registros originais. Os patrocinadores podem fornecer orientações aos pesquisadores e/ou representantes designados sobre a elaboração das correções de acordo com o estudo (DAIT, 2016).

### 6.2 Procedimento Operacional Padrão (POP)

Segundo o “Documento das Américas” (2005), Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) são “Instruções detalhadas e escritas para assegurar uniformidade na execução de uma função específica”. Os POPs devem ser redigidos para descrever como são feitos os procedimentos essenciais na condução de ensaios clínicos, incluindo, mas não se limitando a, procedimentos clínicos, regulatórios e ligados à administração do centro e da equipe. O estabelecimento de POPs para a condução de ensaios clínicos é de extrema importância para estabelecer e padronizar os processos realizados durante a condução dos estudos, servindo de base para treinamento, garantindo a rastreabilidade e qualidade dos procedimentos (BARBOSA, 2011).

O farmacêutico deverá ter instruções detalhadas e por escrito que regem as operações da farmácia, para a realização dos ensaios clínicos, para garantir a conformidade com todas as leis e regulamentos aplicáveis (DAIDS, 2014).

A farmácia deve ter POPs escritos que governem todo o Ciclo de Assistência Farmacêutica incluindo o (1) recebimento, (2) armazenamento, (3) processo de inventário, (4) prestação de contas, (5) manutenção de registros, (6) preparação, (7) distribuição, (8) rotulagem, (9) manuseio, (10) distribuição e (11) disposição final dos produtos do estudo (DAIT, 2016). Com relação ao uso de EPI, a Farmácia de Ensaio Clínicos deve ter um POP específico que oriente os funcionários quanto ao (1) uso, (2) manutenção, (3) conservação e (4) descarte dos EPI. Adicionalmente, a Farmácia de Ensaio Clínicos também deverá contar com POPs escritos para a realização da verificação dos equipamentos, POPs para rotulagem, embalagem de produtos manipulados (RDC ANVISA N°67/2007) e quaisquer outros que sejam necessários para a execução das atividades da Farmácia de Ensaio Clínicos.

### 6.3 Requisição

O farmacêutico é responsável por realizar o pedido dos PIs sempre que necessário, incluindo o cálculo do quantitativo de PI suficiente para os participantes do estudo por um período a ser estipulado.

Geralmente é o patrocinador ou empresa contratada (Organização Representativa de Pesquisa Clínica – ORPC ou CRO) o responsável por todo trâmite de importação de PIs. Porém, nos casos onde o investigador exerce o papel de Patrocinador-Investigador, a Instituição onde o ensaio clínico está sendo realizado é a responsável por todo trâmite regulatório para importação dos PIs. Nesses casos, o processo de importação deve seguir as resoluções vigentes.

### 6.4 Transporte

Quando houver transportes de PI, que geralmente é feito por meio de uma empresa de transporte contratada pelo patrocinador, temperatura e umidade devem ser registradas continuamente, por equipamento calibrado, com comprovação que o PI foi mantido dentro das condições de armazenamento preconizadas. O monitoramento da umidade é facultativo quando justificadas tecnicamente (RDC ANVISA N° 10/2011).

O envio de produtos em investigação pela farmácia de ensaios para outros centros de pesquisa, quando aplicável, é realizado de acordo com o POP específico de cada estudo.

### 6.5 Importação

Em caso de PI proveniente do exterior (importação), os produtos em investigação só serão enviados ao centro após aprovado o Licenciamento de Importação (LI) (RDC ANVISA 81/2008, RDC ANVISA 172/2017).

### 6.6 Recebimento

Todos os PI enviados pelo patrocinador ou designado deverão ser recebidos na Farmácia de Ensaio Clínicos por pessoa treinada, sendo de responsabilidade do farmacêutico confirmar as especificações dos produtos recebidos (integridade física da embalagem; as informações de identificação, a correspondência entre o pedido e o documento de entrada) (RDC ANVISA N° 204/2006) e manter registros de análises e características de amostras de lotes de PI (OPAS, 2005, DAIDS, 2014).

O Farmacêutico deverá verificar se a temperatura durante o envio esteve em conformidade com as especificações do PI. Caso o farmacêutico verifique que o PI não foi transportado adequadamente, o patrocinador deverá ser contatado antes do estoque ser atualizado. Neste caso, o material recebido deve ficar em quarentena, até que o patrocinador informe sobre o destino do material.

O Farmacêutico deverá sempre comunicar o recebimento dos PIs e guardar os documentos de entrega dos medicamentos e/ou nota fiscal enviado pelo patrocinador. Para os protocolos que utilizam frascos ou kits de medicamentos numerados, deverá ser verificado a sequência numérica que consta no documento de entrega é a mesma impressa nos frascos ou kits. Após recebimento e conferência, comunicar ao patrocinador de acordo com a instrução de cada protocolo clínico (e-mail, fax, sistema eletrônico, etc). Para os protocolos que utilizam sistema de alocação de frascos via telefone ou internet, providenciar a entrada da remessa no sistema imediatamente após a conferência. O farmacêutico sempre será o responsável por verificar a integridade de todos os produtos sob investigação recebidos na Farmácia de Ensaio Clínicos.

### 6.7 Armazenamento

O armazenamento dos produtos deve ser realizado em condições adequadas de temperatura, umidade e iluminação, de acordo com as instruções do fabricante, de forma a não afetar, direta ou indiretamente, a identidade e a qualidade do produto, não devendo estar em contato direto com o chão ou parede (BARBOSA, 2017, RDC ANVISA N°204/2006, OPAS, 2005, RDC ANVISA N°67/2007). Os PIs devem ser armazenados na Farmácia de Ensaios Clínicos, com acesso restrito a equipe de Farmácia, e devem ser organizados por ensaios clínicos.

A distribuição dos produtos dentro dos equipamentos frigoríficos deverá permitir a livre circulação de ar frio entre as diversas embalagens contidas no mesmo (Portaria 1131GM,2002 CFF). As entradas e saídas de produtos de qualquer equipamento frigorífico devem ser programadas antecipadamente, visando a diminuir ao máximo as variações internas de temperatura (Portaria 1131GM,2002 CFF). As eventuais perdas de produtos deverão ser escrituradas e lançadas nos controles de estoques.

#### 6.8 Preparação

Em casos de dispensação de produtos manipulados, também é necessário que se siga as legislações específicas. Neste sentido, a manipulação do PI deve ser realizada com técnica asséptica, seguindo procedimentos escritos e validados, de acordo com a legislação vigente (RDC ANVISA N°67/ 2007, RDC ANVISA N°214/2006).

#### 6.9 Atendimento farmacêutico

Como etapas do atendimento farmacêutico, inclui-se: (1) checagem assinatura termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), dispensação; (2) verificação prescrição; (3) dispensação; (4) atenção farmacêutica (Lei 13021/14, Barbosa, 2017, RDC ANVISA N° 67/2007, OPAS2005, KHANDOOBHAI, 2017). Todos os procedimentos realizados pelo farmacêutico durante a visita devem ser registrados no prontuário do participante.

Cada participante elegível para um estudo deverá assinar o TCLE antes de qualquer procedimento. O farmacêutico tem que garantir que o participante assinou o TCLE antes de dispensar o PI. Para garantir que a assinatura do TCLE seja realizada previamente a dispensação do PI é necessária a descrição deste fluxo em um POP específico para cada estudo. Uma forma de assegurar este procedimento seria o arquivamento de uma cópia do TCLE assinado pelo participante nos arquivos de farmácia.

Os participantes devem apresentar uma prescrição assinada ao farmacêutico para receberem o PI. Apenas prescritores delegados pelo investigador principal podem assinar prescrições de PI. As prescrições deverão ser entregues ao participante quando ele é registrado ou randomizado para receber o tratamento do estudo, em cada visita de rotina, em caso de mudança de tratamento, ou em caso de visita de final de estudo (end of trial). É função do farmacêutico verificar se a assinatura do prescritor autorizado condiz com a assinatura do documento de delegação de responsabilidades.

A dispensação do PI é uma etapa chave no atendimento farmacêutico. O farmacêutico pode dispensar o PI diretamente ao participante ou a um membro da equipe, conforme o POP ou procedimento do estudo. O farmacêutico deverá sempre checar se os demais medicamentos dispensados (“*background regimen*” ou outros medicamentos concomitantes) estão em conformidade com os procedimentos do estudo e se não há interações medicamentosas. As informações referentes ao PI dispensado (lote, validade, número dos frascos, quantidade dispensadas) devem ser registradas primariamente no documento fonte, que pode ser a prescrição ou o prontuário do participante. A prescrição deve ser sempre em duas vias, pois uma fica com o participante e a outra é arquivada na farmácia (DAIT, 2016). Toda modificação na dose do PI ou medicamentos concomitantes que o Farmacêutico não achar adequada deverão ser checadas com o prescritor. Os medicamentos em estudo podem ser dispensados a pessoas autorizadas pelos participantes (parentes, amigos).

O Farmacêutico deverá realizar procedimentos de atenção farmacêutica, o que inclui o aconselhamento de adesão. O farmacêutico é responsável por orientar o participante sobre o uso ou administração do PI, visando a garantir a eficácia, a segurança da terapêutica prescrita e o sucesso do Ensaio Clínico (DAIT, 2016, RDC ANVISA N°67/2007, RDC ANVISA N°44/2009, Lei 13021/2014 Leis Sanitárias, KHANDOOBHAI, 2017, RDC CNS N°388/2004).

#### 6.10 Contabilidade

O Farmacêutico deve manter registros por escrito completos (registros de contabilidade) de todos os PIs utilizados em cada estudo e dispensados ao participante. Os PIs armazenados são contados mensalmente a fim de comparar com os registros de contabilidade (Inventário Mensal). A quantidade de PI em estoque deverá ser igual à quantidade referente aos registros de contabilidade. Os formulários de contabilidade devem ser específicos para cada estudo (DAIT, 2016; OPAS, 2005).

### 6.11 Procedimentos de Quarentena

Todos os PIs retornados e vencidos devem ser mantidos em quarentena até alocação final (retorno ao patrocinador ou destruição), ou seja, devem ser separados do estoque ativo e com identificação de quarentena. O PI deve ser mantido em quarentena em caso de desvio de temperatura e o patrocinador deverá ser informado imediatamente. Os PIs mantidos sob refrigeração (refrigerador ou freezer) deverão ser mantidos na temperatura de armazenamento, mas separados do estoque ativo, com identificação. Os produtos em quarentena poderão ser retornados ao estoque ativo caso autorizado pelo patrocinador.

### 6.12 Retorno/Destruição

Os participantes deverão retornar os PIs diretamente ao farmacêutico. Caso ele(a) esteja hospitalizado(a), parentes, amigos ou outros profissionais de saúde podem devolver os medicamentos ao farmacêutico. O farmacêutico irá contabilizar por número de frascos ou número de comprimidos/cápsulas e deverá agendar uma visita de monitoria para conferência. Após a monitoria, o farmacêutico deverá: (1) agendar a destruição dos PIs com uma empresa especializada ou (2) agendar o retorno dos PIs ao patrocinador. Toda documentação de destruição será arquivada em arquivos específicos na farmácia (OPAS, 2005).

## **7. Indicadores de Qualidade**

O Farmacêutico de Ensaios Clínicos deverá ter planos de controle de qualidade para ajudar a garantir que o participante do estudo receba o tratamento e a dose corretos do medicamento, dose biológica, vacina ou radiofármaco, conforme definido pelo protocolo (RDC CNS N° 338/2004, RDC ANVISA N°67/2007, DAIT, 2016).

Em Indicadores de Qualidade são abordados como uma Farmácia de Ensaios Clínicos mensura a qualidade dos seus procedimentos e mantém a integridade do PI.

### 7.1 Controle de Estoque

A farmácia deverá realizar o controle de estoque dos PIs registrando as entradas e saídas de cada um deles (RDC ANVISA N°67/2007). Deverá ser realizado inventário mensal no local, além do registro de uso por cada participante e o retorno ao patrocinador ou disposição alternativa dos PIs (OPAS, 2005).

## 7.2 Temperatura

A Temperatura ambiente da Farmácia de Ensaios Clínicos deve ser mantida adequada para preservação, integridade, estabilidade e eficácia dos produtos do estudo para cada protocolo (DAIDS, 2014, RDC ANVISA N°67/2007). Idealmente o registro de temperatura deve ser realizado de duas maneiras diferentes, uma manualmente (DAIT, 2016, Portaria 1131GM, 2002) e outra através de registro de dados gravados continuamente.

Os valores recomendáveis para os parâmetros físicos (por exemplo, de temperatura) deverão estar de acordo com a NBR 6401 (RESOLUÇÃO-RE N° 09/2003). Dependendo do país, existem diferentes definições regulatórias para “ambiente”, "temperatura ambiente" e "cadeia de frio". Segundo a Farmacopeia brasileira (FB, 5ª ed, 2019), as condições de temperatura são definidas conforme os termos a seguir: em congelador (entre -20 °C e 0 °C); em refrigerador (entre 2 °C e 8 °C); local fresco (entre 8 °C e 15 °C); local frio (abaixo de 8 °C); temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C), local quente (30 °C e 40 °C) e calor excessivo (acima de 40 °C). Na Tabela 3 são listadas as definições farmacopeicas para cada país (ECA Academy, 2018).

**Tabela 3. Definições Farmacopeicas para o acondicionamento de medicamentos**

Condicionamento	Farmacopeia Europeia	OMS	Farmacopeia Americana (USP)	Farmacopeia Japonesa	Farmacopeia Brasileira
Congelado	>-15°C	-20°C	-	-	-20 °C - 0 °C
Refrigerado	2°C – 8°C	-	-	-	2°C- 8°C
Frio	8°C – 15°C	2°C – 8°C	<8°C	1°C – 15°C	-
Local fresco	8°C – 15°C	8°C – 15°C	8°C – 15°C	-	8 °C e 15 °C
Temperatura Ambiente	15°C – 25°C	15°C – 25°C	Temperatura predominante na área de trabalho	1°C – 30°C	15 °C e 30 °C
Temperatura Ambiente Controlada	-	-	20°C – 25°C excursões entre 15 ° C e 30 ° C são permitidas	-	-

Fonte: Farmacopéia brasileira, 2019.

Independentemente das diferentes definições, a área de armazenamento deve respeitar as condições de temperatura determinadas para cada PI, de acordo com a bula, brochura do

investigador ou protocolo do estudo. O farmacêutico deve sempre seguir estes documentos e atentar para a presença de diferentes PIs com diferentes estabilidades.

A temperatura deverá ser checada diariamente, sendo comumente checada duas vezes ao dia pelos farmacêuticos, pela manhã (logo que se inicia o expediente) e à tarde (antes de finalizar o expediente), de segunda a sexta-feira. As temperaturas máxima e mínima deverão ser registradas em um formulário específico (DAIT, 2016).

O registro contínuo pode ser realizado por dispositivos eletrônico ou data loggers. A temperatura deve ser registrada a cada 5-15 minutos, 24 horas por dia. O aparelho deve ser verificado diariamente para detecção de desvio de temperatura. Os dados registrados pelo data logger deverão salvos eletronicamente e uma vez por semana impressos e arquivados na farmácia.

### 7.3 Umidade

Um controle de umidade na mesma periodicidade da temperatura deve ser realizado a fim garantir integridade dos PIs (DAIT, 2016). Segundo as normas brasileiras, a umidade de uma sala de armazenamento deverá ser mantida entre 40% a 65%. O valor máximo de operação deverá ser de 65%, com exceção das áreas de acesso que poderão operar até 70% (RESOLUÇÃO-RE N° 09/2003). Para as leis internacionais, a umidade relativa deverá estar entre 40% e 70%.

### 7.4 Calibração

A calibração de termômetros, termohigrômetros e data loggers deverá ser realizada a cada 6 meses por empresa especializada e os certificados de calibração deverão ficar arquivados na Farmácia. Todos os termômetros devem ter precisão de  $\pm 1$  °C (DAIT, 2016).

### 7.5 Sistema de Alarme de Temperatura

Os freezers e refrigeradores da farmácia deverão ser equipados com um sistema de alarme que deve possuir registrados os números dos telefones celulares dos Farmacêuticos. Caso a faixa de temperatura programada seja ultrapassada, os telefones serão acionados imediatamente. O sistema de alarme deverá estar ligado sete dias por semana durante 24 horas por dia, o que garante controle contínuo da faixa de temperatura do local de armazenamento. Este sistema torna-se importante em ocasiões em que a farmácia está fechada (à noite, durante feriados e fins de semana) e em caso de falha de energia ou quando um equipamento para de

funcionar (refrigeradores, freezers e ar condicionado). O gerador de energia deverá ser acionado após 15 segundos. Caso haja falha elétrica ou o gerador não seja acionado, poderá ocorrer desvio de temperatura. Neste caso, o alarme deverá ser acionado e um dos farmacêuticos deverá comparecer a Farmácia imediatamente para verificar a ocorrência. Em seguida, o farmacêutico deverá contatar por telefone os responsáveis pela manutenção dos equipamentos.

#### 7.6 Monitoramento, auditorias e inspeções

A Farmácia de Ensaios Clínicos poderá passar por inspeções de agências reguladoras (ANVISA, FDA, EMA), além de monitorias e auditorias promovidas pelo patrocinador. No caso de achados de não conformidade, os mesmos deverão ser respondidos e ações corretivas deverão ser implementadas (RDC ANVISA N° 67/2007) e os documentos guardados (OPAS, 2005).

## 8 Referências Bibliográficas:

BARBOSA, Cristiane Moraes et al. A importância dos procedimentos operacionais padrão (POPs) para os centros de pesquisa clínica. Rev Assoc Med Bras [Internet], v. 57, n. 2, p. 134-5, 2011

BARBOSA, Mariana Michel et al. Infrastructure evaluation of Pharmaceutical Services in the National Health System of Minas Gerais. Ciencia & saude coletiva, v. 22, n. 8, p. 2475-2486, 2017.

BARGAJE, Chitra. Good documentation practice in clinical research. Perspectives in clinical research, v. 2, n. 2, p. 59, 2011.

BRASIL, M. S. Farmacopéia brasileira. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº. 509, de 29 de julho de 2009. Regula a atuação do farmacêutico em centros de pesquisa clínica, organizações representativas de pesquisa clínica, Indústria ou outras instituições que realizem pesquisa clínica.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº. 585, de 29 de agosto de 2013 Ementa: Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº. 585, de 29 de agosto de 2013 Ementa: Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da república Federativa do Brasil. Brasília, 13.jun.2013. Disponível em: <http://cep.ufsc.br/files/2010/06/Reso466.pdf>. Acesso em 03 oct. 2017.

BRASIL. Lei Federal nº 13.021 de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Diário Oficial da república Federativa do Brasil. Brasília, DF, 11 ago. 2014 Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1000&pagina=1&data=11/08/2014>. Acesso em: 28.set. 2017.

BRASIL. Lei Federal nº 5.991 de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos, correlatos e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 19 dez. 1973 Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L5991.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm). Acesso em: 04.out. 2017.

BRASIL. Lei Federal nº 6.360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 214, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2006.. *Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias.*

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº. 214, de 12 de Dezembro de 2006. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 18. Dez. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 03.mar. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 328, de 22 de julho de 1999. Dispõe sobre requisitos exigidos para a dispensação de produtos de interesse à saúde em farmácias e drogarias. Diário Oficial da

república Federativa do Brasil. Brasília, DF, 26 jul. 1999. Disponível em: [http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao\\_sanitaria/328.pdf](http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/328.pdf). Acesso em: 28.set. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 50, de 21 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº14 de novembro de 2006. Dispõe sobre o Regulamento técnico das Boas Práticas de Distribuição e fracionamento de insumos farmacêuticos

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº81, DE 5 de novembroOVEMBRO DE 2008. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Bens e Produtos Importados para fins de Vigilância Sanitária.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 67, DE 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providência

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 71,de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para rotulagem de medicamentos

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº10, de 21 de março de 2011. Dispõe sobre a garantia da qualidade de medicamentos importados e dá outras providências

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 172, DE 8 de setembro de 2017. Dispõe sobre os procedimentos para a importação e a exportação de bens e produtos destinados à pesquisa científica ou tecnológica e à pesquisa envolvendo seres humanos, e dá outras providências

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 20, DE 26 de março de 2012. Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RESOLUÇÃO nº 222, de 28 de março de 2018. Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 204, de 14 de novembro 2006. Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 220, de 21 de setembro 2004. Regulamento Técnico de Funcionamento para os Serviços de Terapia Antineoplásica

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 4.283, de 30 de dezembro 2010. Aprova as diretrizes e estratégias para organização, fortalecimento e aprimoramento das ações e serviços de farmácia no âmbito dos hospitais. Diário Oficial da república Federativa do Brasil. Brasília, DF, 30 dez. 2010. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Portaria%204283%20de%2030%20de%20dezembro%20de%202010.pdf>. Acesso em: 28.sep. 2017.

Division of AIDS (DAIDS) Clinical Research Pharmacy and Study Products Management, 2014 Disponível em <https://www.niaid.nih.gov/research/daids-clinical-research-pharmacy-and-study-products-management> Acesso em 29/jun2019

DAIT. Instructions for Dait-Sponsored Clinical trials & networks, 2016 Disponível em <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/pharmacy.pdf> Acesso em 29jun2019

Documento das Américas (Organização Panamericana de Saúde) OPAS, 2005

FDA. Step 3: Clinical Research. 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>. Acesso em: 10.jul.2019

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH). Guideline for Good Clinical Practice. 1996

KHANDOOBHAI, Anand et al. National survey of comprehensive pharmacy services provided in cancer clinical trials. American Journal of Health-System Pharmacy, v. 74, n. 11\_Supplement\_2, p. S35-S41, 2017.

LEITE, Silvana Nair et al. Infrastructure of pharmacies of the primary health care in the Brazilian Unified Health System: Analysis of PNAUM–Services data. Revista de saude publica, v. 51, p. 13s, 2017.

MEHTA, Shantanu; GOYAL, Vishal; SINGH, Kavita. Phase I (first-in-man) prophylactic vaccine's clinical trials: Selecting a clinical trial site. Perspectives in clinical research, v. 6, n. 2, p. 77, 2015.

MTN (Microbicide Trials Network. Pharmacy Guidelines and Instructions Manual for MTN Clinical Trials. Disponível em: [https://mtnstopshiv.org/sites/default/files/mtn\\_pharmacy\\_guidelines\\_v3.pdf](https://mtnstopshiv.org/sites/default/files/mtn_pharmacy_guidelines_v3.pdf). Acessado em: 02/12/2019

SBRAFH (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR). Padrões mínimos para farmácia hospitalar. 2007.

What are the regulatory Definitions for “Ambient”, “Room Temperature” and “Cold Chain”?  
- ECA Academy [Internet]. [citado 1º de dezembro de 2018]. Disponível em: <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/what-are-the-regulatory-definitions-for-ambient-room-temperature-and-cold-chain###targetText=Controlled%20room%20temperature%3A%20The%20temperature,and%20during%20shipping%20are%20allowed.>

WHO. Step 3: Clinical Trials. 2015. Disponível em [https://www.who.int/topics/clinical\\_trials/en/](https://www.who.int/topics/clinical_trials/en/). Acesso em: 10.jul.2019

WONG, Kam Cheong. Using an Ishikawa diagram as a tool to assist memory and retrieval of relevant medical cases from the medical literature. 2011.

## **ANEXO 2**

### **INSTRUMENTO PARA ORGANIZAÇÃO, FUNCIONAMENTO E AVALIAÇÃO DE FARMÁCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS NO BRASIL**

## **Introdução**

Este “INSTRUMENTO PARA ORGANIZAÇÃO, FUNCIONAMENTO E AVALIAÇÃO DE FARMÁCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS NO BRASIL” foi construído tendo como referência o “GUIA PARA ORGANIZAÇÃO, FUNCIONAMENTO E AVALIAÇÃO DE FARMÁCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS NO BRASIL”.

O presente instrumento fornece um roteiro para que farmacêuticos planejem e organizem a estrutura de uma Farmácia de Ensaio Clínicos (FEC). O mesmo também pode servir como um roteiro de auto-inspeção para que FECs já estabelecidas avaliem seu funcionamento, bem como para que as mesmas se preparem para auditorias de autoridades regulatórias. Os objetivos dessas auto-inspeções são assegurar a qualidade dos serviços prestados e, principalmente, a segurança dos participantes de Ensaio Clínicos.

Os requisitos mínimos para o funcionamento de uma FEC estão agrupados em seis categorias: (1) Infraestrutura, (2) Recursos Materiais, (3) Recursos Humanos, (4) Produto Investigacional, (5) Ciclo de Assistência Farmacêutica e (6) Indicadores de Qualidade.

Para o preenchimento do instrumento, deve-se considerar a natureza dos ensaios clínicos conduzidos e os procedimentos realizados. Segundo a RDCNº67/2007, os critérios para a avaliação do cumprimento de itens baseiam-se no risco potencial inerente a cada item. Considera-se como:

- **IMPRESINDÍVEL (I)**: aquele que pode influir em grau crítico na qualidade, segurança e eficácia dos produtos investigacionais (PI) e na segurança dos trabalhadores;
- **NECESSÁRIO (N)**: aquele que pode influir em grau menos crítico na qualidade, segurança e eficácia dos PIs e na segurança dos trabalhadores;
- **RECOMENDÁVEL (R)**: aquele item que pode influir em grau não crítico na qualidade, segurança e eficácia dos PIs e na segurança dos trabalhadores;
- **INFORMATIVO (INF)**: aquele que oferece subsídios para melhor interpretação dos demais itens.

Os itens (I), (N) e (R) devem ser respondidos com SIM (S), NÃO (N) ou NÃO SE APLICA (NA). Uma FEC que não conduz ensaios clínicos com manipulação de injetáveis, por exemplo, não necessita de sala de manipulação. Neste caso, os itens 1.9 ao 1.12; 2.19 ao 2.22; 3.9 ao 3.13; e 5.19 ao 5.20 deverão ser respondidos com NA.

**INSTRUMENTO PARA ORGANIZAÇÃO, FUNCIONAMENTO E AVALIAÇÃO DE  
FARMÁCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS NO BRASIL**

		Relevância	S	N	NA	Referência	Observações
<b>1- Infraestrutura</b>							
1.1	A farmácia de Ensaio Clínicos (FEC) está construída e localizada em local que facilite a manutenção, limpeza e todas as operações que nela serão realizadas?	N				Portaria 1131 GM/2002	
1.2	Possui ambientes para atividades administrativas, armazenamento, dispensação, banheiro e depósito de material de limpeza, área de espera para os participantes?	INF				RDC N°44/2009, DAIDS, 2014, Metha, 2015, Barbosa, 2017	
1.3	As áreas e instalações são adequadas e suficientes ao desenvolvimento das operações?	N				RDCN°67/2007, RDCN°44/2009, DAIDS, 2014	
1.4	Os ambientes possuem superfícies internas (pisos, paredes e teto) lisas e impermeáveis, sem rachaduras, resistentes aos agentes sanitizantes e facilmente laváveis?	N				RDCN°67/07, RDCN°44/2009, SBRAFH, 2017	
1.5	A iluminação e ventilação são compatíveis com as operações e com os materiais manuseados?	N				RDCN°67/2007	
1.6	Existem ralos? São sifonados e com tampas escamoteáveis?	N				RDCN°67/2007	
1.7	Os sanitários estão localizados fora da área técnica?	R				RDCN°67/2007	
1.8	Dispõe de toalha de uso individual e descartável, detergente líquido, lixeira identificada, com pedal e tampa?	N				RDCN°44/2009	
1.9	A FEC possui Sala destinada à Paramentação (SP)?	I				RDCN°67/07	
1.10	Existe na SP ou junto a ela lavatório com provisão de sabonete líquido e antisséptico, além de recursos para secagem das mãos?	I				RDCN°67/07, RDCN°44/2009	
1.11	Os materiais de limpeza e germicidas em estoque são armazenados em área ou local especificamente designado para tal fim e identificado?	R				RDCN°67/07	
1.12	Os ambientes de armazenamento, manipulação e do controle da qualidade são protegidos contra a entrada de aves, insetos, roedores ou outros animais e poeira?	I				RDCN°67/07, RDCN°44/2009	
1.13	Possui programa de sanitização, incluindo desratização e desinsetização	I				RDCN°44/2009, RDCN°67/07	
1.14	A FEC possui equipamento de combate a incêndio? Estão dentro do prazo de validade?	N				RDCN°44/2009	

1.15	A FEC é mantida limpa para que sejam minimizados riscos tanto aos funcionários quanto aos participantes dos ensaios?	N				RDCN°44/2009	
1.16	A FEC garante que nas áreas destinadas ao recebimento, armazenagem, preparo e distribuição de medicamentos, não seja permitida a guarda e consumo de alimentos e bebidas, bem como demais objetos alheios ao setor?	R				RDCN°20/2012	
1.17	Na FEC existe controle de nível de contaminação ambiental, do ar e das superfícies?	R				RDCN°67/2007	
<b>2- Recurso Materiais</b>							
2.1	O mobiliário e as bancadas são de material liso, impermeável, facilmente lavável, que não libere partículas, e passível de desinfecção pelos agentes normalmente utilizados?	N				RDCN°214/ 2006, RDCN°67/2007	
2.2	Os armários para armazenamento do PI são resistentes, de material liso, e de fácil limpeza fechados com chave ou outro dispositivo que ofereça segurança?	I				RDCN°67/2007	
2.3	Os recipientes são identificados com símbolo internacional de risco biológico, acrescido da inscrição de PERFUROCORTANTE e os riscos adicionais, químico ou radiológico.	N				RDCN°222/ 2018.	
2.4	Existem computadores? Os sistemas computadorizados têm controles suficientes para impedir o acesso, mudanças não autorizadas e omissões de dados, além de sistema de recuperação de dados no caso de falhas que resultem na perda de registros?	N				RDCN°204/2006	
2.5	Existem sistemas de alerta, que possibilitem detectar defeitos no equipamento do ar condicionado, para seu rápido conserto?	N				Portaria 1131GM/2002	
2.6	Existem refrigeradores e freezers? São de uso exclusivo para guarda do PI?	N				Portaria 1131GM/2002, RDCN°67/07, DAIDS, 2014	
2.7	Os equipamentos têm conexão exclusiva para evitar sobrecarga de energia elétrica e facilitar o seu controle?	I				Portaria1131GM/ 2002	
2.8	Existem termômetros de transporte, Termômetro de refrigeradores e de Ambientes, Termo higrômetros?	I				SBRAFH, 2017, RDCN°67/07	
2.9	Estão devidamente calibrados?	N				RDCN°67/2007	
2.10	Existem lixeiras com tampa, pedal e saco plástico?	N				RDCN°67/2007	
2.11	Existem sistemas de purificação de água?	R				RDCN°67/2007	
2.12	As calibrações dos equipamentos e instrumentos de medição são executadas por empresa certificada, utilizando padrões rastreáveis à Rede Brasileira de Calibração?	I				RDCN°67/2007	
2.13	É realizada verificação dos equipamentos por pessoal treinado do próprio estabelecimento?	I				RDCN°67/2007	
2.14	Existem padrões de referência?	I				RDCN°67/2007	
2.15	Todos os equipamentos são submetidos à manutenção preventiva?	I				RDCN°67/2007	
2.16	Existem procedimentos operacionais de limpeza e sanitização das áreas, instalações,	I				RDCN°67/2007	

	equipamentos e materiais?						
2.17	Os equipamentos e utensílios são mantidos limpos, desinfetados e guardados em local apropriado?	N				RDCN°67/2007	
2.18	São seguidas as exigências da legislação vigente sobre gerenciamento dos resíduos?	N				RDCN°67/2007	
2.19	Na FEC existe capela de fluxo laminar?	N				DAIT, 2016	
2.20	As capelas são ligadas no mínimo 30 minutos antes do início do trabalho de manipulação?	R				RDCN°214/2006, RDCN°220/2004	
2.21	O sistema de filtração de ar do fluxo laminar permanece ligado por 30 minutos após a conclusão da manipulação?	R				RDCN°214/2006, RDCN°220/2004	
2.22	As normas e rotinas da manutenção e da utilização da Cabine de Segurança Biológica e dos Equipamentos de Proteção Individual são escritas e revisadas anualmente?	I				RDC N° 214/2006	
2.23	Existe gerador?	I				DAIT, 2016, SBRAFH, 2017	
2.24	Existe sistema de distribuição da água que garante que não haja contaminação microbiana	N				RDCN°214/2006	
2.25	Quando os equipamentos e/ou instrumentos estão com defeito, em desuso ou inadequados ao uso eles são imediatamente identificados, consertados ou retirados das áreas?	R				RDCN°204/06, DAIT, 2016	
2.26	A manutenção dos equipamentos é coordenada com a manutenção de outros equipamentos	INF				DAIT, 2016	
<b>3- Recursos Humanos</b>							
3.1	Existe farmacêutico presente? Ele está durante o horário de funcionamento da farmácia?	I				Lei Federal 5991/73; RDCN° 44/2009; Lei 13021, DAIT, 2016	
3.2	O farmacêutico responsável delega atribuições para outros farmacêuticos? Todos estão inscritos no CRF?	I				RDC 44/2009, DAIT, 2016Lei 5991-73; Lei 6360/1976	
3.3	O acesso é limitado aos funcionários? Existe um sistema eficiente de segurança?	N				Lei 13021; RDCN°67/2007, DAIT, 2016	
3.4	A FEC conta com recursos humanos necessários para garantir o bem-estar do participante de ensaios clínicos?	N				RDCN°466/2012, SBRAFH, 2017, RDCN°17/2010	
3.5	O(s) farmacêutico(s) possuem capacidade profissional adequada para desenvolver sua função no projeto proposto?	I				RDCN°466/2012, SBRAFH, 2017	

3.6	Os farmacêuticos são treinados quanto a desempenharem corretamente os procedimentos dentro de uma FEC?	I				RDC nº 44/2009, RDCCFF N° 585/2013, RDCN° 17/2010	
3.7	Os farmacêuticos elaboram, implementam programa de educação continuada para os profissionais envolvidos em todas as atividades na FEC? Fazem registro de todos os treinamentos?	INF				RDC N°20/2012; DAIT, 2016, OPAS,2005; RDCN°44/2009	
3.8	O FEC tem planos de controle de qualidade, para ajudar a garantir que o participante do estudo receba o tratamento e a dose corretos do medicamento, dose biológica, vacina ou radiofármaco, conforme definido pelo protocolo?	I				RDC CNS 338/2004, RDCN°67/2007, DAIT, 2016	
3.9	Na área ou sala de manipulação é respeitada a proibição do uso de cosméticos, jóias ou quaisquer objetos de adorno de uso pessoal, e também conversar, fumar, comer, beber, mascar, manter plantas, alimentos, bebidas, produtos fumígenos?	I				RDCN°67/2007	
3.10	Os funcionários envolvidos na manipulação estão adequadamente paramentados, utilizando equipamentos de proteção individual (EPIs)?	I				RDCN°67/2007, RDCN°17/2010, RDCN°44/2009	
3.11	A FEC realiza monitoramento das condições ambientais das áreas envolvidas no processo de manipulação?	N				RDCN°220/2004	
3.12	Existe procedimento para paramentação e higienização das mãos e antebraços antes do início da manipulação?	N				RDCN°67/2007	
3.13	São disponibilizados, em quantidade suficiente e com reposição periódica, equipamentos de proteção individual (EPIs) aos funcionários envolvidos na prestação de serviços farmacêuticos?	N				RDCN°44/2009	
<b>4- Produto Investigacional (PI)</b>							
4.1	A dispensação PI é feita mediante prescrição de profissional delegado pelo Investigador Principal para atuar no estudos?	I				RDCN°67/07, DAIT, 2016	
4.2	O recebimento do PI é realizado por pessoa comprovadamente treinada?	I				RDCN°44/2009	
4.3	O Farmacêutico confere toda documentação que deve vir acompanhada dos PIs?	N				RDCN°81/2008	
4.4	A manipulação dos PIs é executada exclusivamente sob prescrição?	I				RDC N°67/2007	
4.5	Os PIs são inspecionados visualmente para verificar a sua integridade física e/ou ausência de partículas?	I				RDCN°220/2004, RDCN°204/2006, RDCN°67/2007	

4.6	São observadas; as informações de identificação, a correspondência entre o pedido e o documento de entrada dos PIs?	R				RDCN°204/2006	
4.7	Os PIs estão armazenados sob condições que garantam a manutenção de sua identidade, qualidade, segurança, eficácia e rastreabilidade?	I				RDCN°44/2009	
4.8	No caso de importação dos PIs, tem o deferimento automático de licenciamento de importação no SISCOMEX?	N				RDC N°172/ 2017	
4.9	As entradas e saídas dos PIs de qualquer equipamento frigorífico são programadas antecipadamente, visando a diminuir ao máximo as variações internas de temperatura?	I				Portaria1131GM/2002	
4.10	Os produtos dentro dos equipamentos frigoríficos permitem a livre circulação de ar frio entre as diversas embalagens contidas no mesmo?	I				Portaria 1131GM/2002	
4.11	No caso de haver transporte dos produtos manipulados termossensíveis, são mantidos em condições de temperatura e umidades compatíveis com sua conservação?	I				RDCN°204/2006, OPAS,2005; RDCN°67/2007, RDC N°10/2011	
4.12	Existe quantidades suficientes dos PIs?	I				OPAS,2005, RDCn°9/2015, DAIT, 2016 ,RDCN°10/2015	
4.13	Os PIs estão em contato direto com o chão ou parede?	I				Barbosa, 2017	
4.14	O armazenamento de PIs devolvidos, reprovados ou recolhidos são guardados em área segregada e identificada?	R				RDCN°204/2006	
4.15	O armazenamento dos PIs é realizado em condições adequadas de temperatura, umidade e iluminação?	I				Barbosa, 2017, Portaria1131GM/2002, DAIT, 2016	
4.16	O estoque é inventariado periodicamente e qualquer discrepância, devidamente investigada, justificada e registrada?	I				Barbosa, 2017, Portaria1131GM/2002, DAIT, 2016	
4.17	Os resíduos do fracionamento quando houver, são acondicionados e descartados apropriadamente?	R				RDCN°204/2006	
4.18	Os rótulos dos PIs possuem características que os diferenciem claramente entre si e que inibam erros de dispensação e de administração, trocas indesejadas ou uso equivocado?	I				Lei 6360/1976	
4.19	O farmacêutico, no ato da dispensação, informa e orienta o participante quanto ao uso adequado do PI?	I				RDCN°44/2009, DAIT, 201	
4.20	O farmacêutico só dispensa PIs para os participantes de ensaios clínicos?	I				RDCN°10/2015	

5- Ciclo de Assistência Farmacêutica							
5.1	A FEC tem registro por escrito das manutenções preventivas e corretivas realizadas?	R					RDCN°220/2004, RDCN°204/2006
5.2	Etiquetas com datas referentes à última e à próxima verificação estão afixadas nos equipamentos?	I					RDCN°220/2004, RDCN°204/2006, DAIT, 2016
5.3	Os procedimentos de farmácia são descritos em Procedimentos operacionais padrão (POPs)?	N					RDCN°67/2007, DAIT, 2016
5.4	Os POPs, são criados pelo farmacêutico responsável? São revisados pelo menos uma vez por ano?	N					RDC N°67/2007
5.5	Todo o pessoal da farmácia é treinado em cada versão dos POPs?	N					RDCN°67/ 2007, DAIT, 2016
5.6	Os POPs, estão facilmente disponíveis?	R					RDCN°204/2006
5.7	A informação (temperatura máxima e mínima) é registrada em um log de temperatura manual?	I					DAIT, 2016
5.8	Existe registro eletrônico realizado por um monitor contínuo de temperatura?	N					DAIT, 2016
5.9	Existe sistema de alarme que possa avisar aos farmacêuticos?	R					DAIT, 2016
5.10	Apenas prescritores delegados assinam prescrição?	I					DAIT, 2016
5.11	O Farmacêutico checa no formulário de delegação se o prescritor é autorizado para aquele estudo?	I					DAIT, 2016
5.12	O farmacêutico entra em contato com o profissional prescritor para esclarecer eventuais problemas ou dúvidas que tenha detectado no momento da avaliação da prescrição?	I					RDCN°67/ 2007
5.13	Existe POP para recebimento de PIs?	I					RDC 67/2007
5.14	Todos os procedimentos realizados pelo farmacêutico durante a visita são registrados?	I					DAIT, 2016
5.15	Caso os medicamentos do estudo não contenham rótulo em português, o farmacêutico cola uma nova etiqueta antes da dispensação?	I					RDCN°71/ 2009
5.16	A monitorização do prazo de validade de todos os PIs é verificada?	I					RDCN°67/ 2007
5.17	PIs são separados em outro estoque (quarentena) quando vencidos ou quando não estão aptos ao consumo	I					RDC N°67/ 2007
5.18	O farmacêutico aconselha o participante de Ensaios Clínicos sobre o uso ou administração dos PIs prescritos pelo médico pesquisador, visando a garantir a eficácia e a segurança da terapêutica prescrita?	I					DAIT, 2016, RDCN°67/2007, RDCN°44/2009, RDC Lei 13021/2014 Leis Sanitárias,

5.19	As informações referentes à dispensação (lote, validade, número dos frascos, quantidade dispensadas) são registradas primariamente no documento fonte?	I				DAIT, 2016	
5.20	A manipulação do PI é realizada com técnica asséptica, seguindo procedimentos escritos e validados, de acordo com a legislação vigente?	I				RDCN°67/ 2007, RDCN°214/ 2006	
5.21	A documentação referente à manipulação de fórmulas é arquivada?	N				RDCN°67/2007	
5.22	No caso transportes de PI, as temperaturas são registradas continuamente, por equipamento calibrado?	N				RDCN°10/2011	
5.23	Existe comprovação que o PI foi mantido dentro das condições de armazenamento?	I				RDCN°10/2011	
5.24	Se o PI tiver que ser revalidado as documentações deste processo são guardadas juntamente com todos os documentos ao qual PI pertence?	N				RDC N°67/2007	
5.25	A farmácia possui estrutura organizacional documentada, com as atividades de gerenciamento definidas?	R				RDCN°20/2012	
5.26	Os procedimentos que assegurem a qualidade de cada aspecto de ensaio clínico são descritos?	I				OPAS,2005	
5.27	A FEC mantém toda a documentação original gerada durante a condução dos ensaios clínicos guardada pelo período mínimo de 10 anos?	N				RDCN°56/2014	
<b>6- Indicadores de Qualidade</b>							
6.1	A FEC realiza o controle de estoque dos PIs registrando as entradas e saídas de cada uma delas?	I				RDCN°67/ 2007	
6.2	A Temperatura ambiente da FEC é mantida adequada para preservação, integridade, estabilidade e eficácia dos produtos do estudo para cada protocolo?	I				DAIT, 2016, RDCN°67/2007	
6.3	A temperatura é checada diariamente?	N				DAIT, 2016	
6.4	A informação (temperatura máxima e mínima) é registrada em um log de temperatura manual?	N				DAIT, 2016	
6.5	Os termômetros têm precisão de $\pm 1$ °C?	N				DAIT, 2016	
6.6	Existe controle de umidade?	N				RDCN°10/ 2011, DAIT, 2016	
6.7	O valor máximo de umidade de operação é de 65%?	N				RDCN°09/2003	
6.8	Os sistemas de controle e monitoramento de temperatura e umidade das áreas operacionais são mantidos em condições adequadas de limpeza e conservação?	I				DAIT, 2016, Portaria1131GM- 18/2002	
6.9	Os sistemas de controle e monitoramento de temperatura e umidade das áreas operacionais são devidamente calibrados?	I				Portaria 1131- 2002 GM, DAIT, 2016	

FEC: Farmácia de Ensaio Clínicos; POP: Procedimentos Operacionais Padrão; PI: Produto investigacional; SP: Sala de Paramentação; I: Imprescindível; N: Necessário; R::Recomendável; INF: Informativo; S: Sim; N:Não; NA: Não se Aplica