

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
FARMAGUINHOS
CENTRO TECNOLÓGICO DE MEDICAMENTOS – CTM

ARIANE GONÇALVES PETROW

QUALIDADE DOS DADOS EM ESTUDO CLÍNICO DE FASE III:

**PAPEL DO FARMACÊUTICO COMO MONITOR DE ESTUDOS CLÍNICOS
LIGADOS A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA (PATROCINADOR)**

Rio de Janeiro

2013

ARIANE GONÇALVES PETROW

**QUALIDADE DOS DADOS EM ESTUDO CLÍNICO DE FASE III:
PAPEL DO FARMACÊUTICO COMO MONITOR DE ESTUDOS CLÍNICOS
LIGADOS A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA (PATROCINADOR)**

**Monografia apresentada ao Curso de Pós-
Graduação *Lato Sensu* como requisito para
obtenção do título de Especialista em
Tecnologias Industriais Farmacêuticas**

Orientador: Prof. Robson Leite de Souza Cruz, Especialista em Vigilância Sanitária e Saúde Coletiva.

Rio de Janeiro

2013

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

P497q

Petrow, Ariane Gonçalves

Qualidade dos dados em estudo clínico de fase III: papel do farmacêutico como monitor de estudos clínicos ligados a indústria farmacêutica (patrocinador). / Ariane Gonçalves Petrow – Rio de Janeiro, 2013.

IX, 39f. : il. 30 cm.

Orientador: Prof. Robson Leite de Souza Cruz

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, 2013.

Bibliografia: f. 38-39

1. Pesquisa clínica. 2. Farmacêutico. 3. Monitoria. I. Título.

CDD 658.562

ARIANE GONÇALVES PETROW

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmaguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Robson Leite de Souza Cruz, Especialista em Vigilância Sanitária e Saúde Coletiva.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Robson Leite de Souza Cruz, Especialista em Vigilância Sanitária e Saúde Coletiva – Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz/MS

Orientador

Ricardo Brum, Mestre, Bio- Manguinhos

Paulo Santos, Mestre, Bio- Manguinhos

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Pesquisa Clínica.....	1
1.2 Preâmbulo histórico	4
2. JUSTIFICATIVA.....	10
3. OBJETIVOS	10
3.1 Objetivo principal.....	10
3.2 Objetivos específicos.....	10
4. METODOLOGIA.....	11
4.1 Materiais e métodos	11
4.2 Identificações das atividades de monitoria	11
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO DOS OBJETIVOS.....	12
5.1 Exposições Gerais	12
5.2 Estudo clínico de fase III para medicamentos - seus requisitos	19
5.3 Qualidade em Pesquisa Clínica– Ensaios clínicos de fase III	27
5.4 Monitoria em Pesquisa Clínica e um Paralelo com as atividades exercidas na Indústria Farmacêutica	28
6. CONCLUSÃO	37
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS

- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- BPC - Boas Práticas Clínicas
- CEP - Comitês de Ética em Pesquisa
- CIOMS - *Council for International Organizations of Medical Sciences*
- CNS/MS - Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde
- CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
- CRA - *Clinical Research Associate*
- CTNBio – Comissão Nacional de Biossegurança
- DEG – dietilenoglicol
- EAs - eventos adversos
- FDA - *Food and Drug Administration*
- GCP – *Good Clinical Practice*
- GEPEC - Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos
- ICH - *International Conference on Harmonisation*
- IN - Instrução Normativa
- OMS - Organização Mundial da Saúde
- POP - Procedimentos Operacionais Padrão
- RDC – Resolução da Diretoria Colegiada
- SOP - *Standard Operational Procedure*
- SVS - Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária
- TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE ILUSTRAÇÕES OU FIGURAS

Figura 01: Instâncias para submissão do projeto de pesquisa clínica no Brasil.....	14
Figura 02: Instâncias para submissão do projeto de pesquisa clínica no Brasil.....	14
Figura 03: Instâncias para submissão do projeto de pesquisa clínica no Brasil/ Áreas	Temáticas.....15

RESUMO

Os avanços no campo das ciências da saúde são acompanhados por evolução moral e ética dos profissionais envolvidos, e os ensaios clínicos seguiram o mesmo caminho – normas e legislações passaram a ser mais cobradas e presentes.

As indústrias farmacêuticas que realizam ensaios clínicos com medicamentos atuando como patrocinadores e /ou patrocinador/investigador, têm como dever fornecer produtos que atendam aos critérios de Boas Práticas de Fabricação, Boas Práticas de Laboratório Clínico e Boas Práticas Clínicas, sempre buscando medicamentos com maior eficácia, segurança e qualidade.

Na maioria dos estudos clínicos o representante do patrocinador junto aos investigadores e equipe de execução dos estudos é o monitor. Além disso, é responsável por assegurar que o estudo siga a normas sanitárias vigentes e as Boas Práticas Clínicas, e o cumprimento do protocolo clínico previamente aprovado por CEP a fim de resguardar e proteger o participante da pesquisa.

O monitor farmacêutico em sua rotina de trabalho desenvolve todas as suas atividades visando à qualidade dos dados, e segue normas e procedimentos para garantir que as BPC, legislações locais e as diretrizes do projeto de pesquisa previamente aprovado pela instância ética (Comitê Ética em Pesquisa) e a instância regulatória (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA) sejam seguidas.

Apesar do monitor farmacêutico de pesquisa clínica exercer uma função desvinculada com produção de medicamentos, como o trabalho desempenhado por seus colegas farmacêuticos no âmbito industrial, existem semelhanças nas atividades dos monitores e dos farmacêuticos das indústrias de medicamentos.

Palavras-chave: pesquisa clínica, farmacêutico e monitoria.

ABSTRACT

The advancements in the field of health are followed by the evolution of moral and ethics of the professionals involved, and clinical trials followed the same path – rules and legislation became more present and enforced.

Pharmaceutical industries that perform clinical trials with medicaments, and act as sponsors or sponsors/researchers, have an obligation to provide products that comply with the principles and rules of Good Manufacturing Practice, Good Laboratory Practice and Good Clinical Practice, always searching for products with a higher efficiency, safety and quality rates.

In most of clinical trials, the sponsor's representative acts as a monitor for the researcher and execution team. Furthermore, it is his responsibility to ensure that the trial follows health legislation and the principles of Good Clinical Practice, and the fulfillment of clinical protocol which is approved previously by CEP, in order to safeguard and protect those that participate of the research.

All of the pharmaceutical monitor's activities must have the purpose of achieving of data quality, strict compliance with rules and legislation, to ensure that Good Clinical Practice's principles are obeyed and that the project's guidelines, that were previously approved by the Ethical Instance (Research Ethics Committee) and by the Regulatory Agency (Brazilian Health Surveillance Agency) are followed.

Despite the pharmaceutical monitor's functions being unlinked to those of medicament production, as the functions performed by his peers in the industrial process, there are similarities between them.

Key-words: clinical research, pharmaceutical and monitoring.

1. INTRODUÇÃO

A presente monografia foi realizada com o propósito de evidenciar a importância da aplicação dos conceitos de Sistema da Qualidade das Boas Práticas Clínicas, na rotina de monitorias realizadas por monitores farmacêuticos em estudos clínicos.

1.1 Pesquisa Clínica

Por definição, pesquisa clínica é “Qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos; farmacológicos; clínicos e/ou outros efeitos de produto(s); e ou identificar reações adversas ao produto(s) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia.” (EMEA, 1997).

De maneira complementar, a pesquisa compreende de um grupo de atividades cujo objetivo é desenvolver ou contribuir para o conhecimento generalizável. Este último consiste em teorias; relações ou princípios; ou acúmulo de informações sobre as quais estão baseados, que possam ser corroborados por métodos científicos aceitos de observação e inferência. Neste contexto, pesquisa clínica, seria a pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais (RESOLUÇÃO CNS 196/96).

A pesquisa clínica é usualmente classificada em quatro fases: I, II, III e IV. Porém, para se estudar clinicamente um medicamento, o mesmo deverá ter sido submetido a testes pré-clínicos, ou seja, aspectos de segurança avaliados em animais de experimentação antes da administração em seres humanos.

Fase I é a primeira etapa de estudo em seres humanos. Ocorre em pequenos grupos de voluntários, em geral saudáveis. Estas pesquisas propõem estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e quando possível, um perfil farmacodinâmico.

A Fase II trata-se dos primeiros estudos controlados em pacientes, para demonstrar efetividade potencial da medicação (Fase piloto). Nesta fase

objetiva-se demonstrar a atividade e estabelecer a segurança, em curto prazo, do princípio ativo em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica. Nesta etapa utiliza-se um número limitado de voluntários e frequentemente são seguidas de um estudo de administração. Deve ser possível, também, estabelecer a relação dose-resposta, com o intuito de se obter sólidos antecedentes para a descrição de estudo terapêutico ampliado.

Caracteristicamente, o estudo de Fase III (Estudo Terapêutico Ampliado), é realizado em grandes grupos de voluntários, com o objetivo de determinar o resultado da relação risco/benefício, e a curto e longo prazo, as formulações adequadas e o valor terapêutico relativo. Exploram-se nesta fase o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento e ou interações clinicamente relevantes.

Após aprovação para comercialização do produto, realizam-se os estudos de Fase IV. Geralmente, são estudos que ocorrem para estabelecer o valor terapêutico; o surgimento de novas reações adversas ou confirmação da frequência de surgimento das reações; ou eventos já conhecidos e as estratégias de tratamento.

A regulação da pesquisa clínica no Brasil é relativamente recente, ocorrendo de forma efetiva a partir de 1996, com a publicação da Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que aborda aspectos éticos da pesquisa em seres humanos. Esta avaliação ética baseia-se na referida resolução e em uma série de outras que a sucederam, e que é feita por Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) e, em certos casos, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Além da avaliação ética, existe também a avaliação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), feita para estudos com medicamentos e produtos para a saúde com finalidade de futuro registro, e a da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), para estudos com microrganismos geneticamente modificados.

Vale salientar que a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) está diretamente ligada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS). Ela foi criada pela Resolução do CNS 196/96 como uma instância colegiada, de natureza consultiva, educativa e formuladora de diretrizes e estratégias no âmbito do

Conselho. Além disso, é independente de influências corporativas e institucionais. Uma das suas características é a composição multi e transdisciplinar, contando com um representante dos usuários.

A CONEP tem como principal atribuição o exame dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos. Como missão, elabora e atualiza as diretrizes e normas para a proteção dos sujeitos de pesquisa e coordena a rede de Comitês de Ética em Pesquisa das instituições.

Cabe à CONEP avaliar e acompanhar os protocolos de pesquisa em áreas temáticas especiais com o: genética e reprodução humana; novos equipamentos; dispositivos para a saúde; novos procedimentos; população indígena; projetos ligados à biossegurança e como participação estrangeira. Recentemente publicou a Resolução CNS Nº 466, de 12 de dezembro de 2012 que determina as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil e a Norma Operacional Nº 001/2013, que dispõe sobre a organização e funcionamento do Sistema CEP/CONEP, e sobre os procedimentos para submissão, avaliação e acompanhamento da pesquisa e de desenvolvimento envolvendo seres humanos no Brasil, nos termos do item 5, do Capítulo XIII, da Resolução CNS nº 466 de 12 de dezembro de 2012.

As propostas de pesquisa e de desenvolvimento como também sua efetivação e divulgação de pareceres dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) devem ocorrer por meio da Plataforma Brasil.

É indispensável o cadastro na Plataforma Brasil, para apresentação da pesquisa à apreciação do Sistema CEP/CONEP e para sua respectiva avaliação ética, de todos os pesquisadores, dos CEP e das instituições envolvidas nas pesquisas.

A necessidade da realização de monitoria e auditorias para a condução de um estudo clínico surgiu como recomendação da Resolução Nº 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde e do próprio Manual Tripartite Harmonizado da Conferência Internacional de Harmonização (ICH), com o objetivo de avaliar se normas e diretrizes do Manual de Boas Práticas Clínicas BPC/GCP eram

praticadas nas instruções que realizam pesquisa clínica. De acordo com a ICH-GCP, a monitoria é definida como a atividade de acompanhamento do progresso de um estudo clínico e a garantia de que ele é conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo, os procedimentos operacionais - padrão (POP), as Boas Práticas Clínicas (BPC/GCP) e as exigências regulatórias aplicáveis.

De modo geral, a monitoria propicia ao centro de pesquisa adequada organização e preparo para a eventual visita de auditoria do patrocinador ou órgão regulatório nacional ou internacional, dependendo do tipo de pesquisa clínica.

As inspeções para condução dos estudos clínicos têm como principal objetivo a verificação *in loco* do cumprimento das regras de condução do estudo e proteção dos direitos e bem-estar de todos os sujeitos de pesquisa que participam dos estudos clínicos. Os principais órgãos de inspeções são: US *Food and Drug Administration* (FDA), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

No âmbito dos estudos clínicos conhecimento do conceito de Qualidade inserido nas BPC é primordial, principalmente em relação os dados gerados ao longo do estudo. Sendo assim, segundo FALCONI (1999) um produto ou serviço de qualidade é aquele que atende perfeitamente, de forma confiável, de forma acessível, de forma segura e no tempo certo às necessidades do cliente. Portanto, em outros termos pode-se dizer: projeto perfeito, sem defeitos, baixo custo, segurança do cliente, entrega no prazo certo, no local certo e na quantidade certa.

Nesse cenário, apesar de frequentemente os centros de pesquisa erroneamente considerarem a figura do monitor como “alguém sempre à procura de erros”, é importante ressaltar que a monitoria propicia ao centro de pesquisa a possibilidade de condução adequada do estudo, a segurança da pesquisa e que os dados coletados sejam consistentes.

1.2 Preâmbulo histórico

A história da pesquisa clínica é antiga. Há relatos em papiros, antes de Cristo, no Egito, de estudos de duas técnicas de trepanação e a comparação entre elas - metodologia comparativa, um método de intervenção versus o outro e seus resultados. Até chegar aos dias de hoje, muitos acontecimentos importantes relacionados às pesquisas com seres humanos ocorreram e foram determinantes para o aparecimento de leis, documentos, códigos e declarações para regular e assegurar a segurança dos sujeitos de pesquisa.

Em 1906, o Congresso norte-americano proibiu o comércio interestadual de alimentos adulterados e mal rotulados e drogas também, que há tempos vinham causando malefícios aos cidadãos. Esta ação foi por meio de *Pure Food and Drugs Act* – início das funções regulatórias voltadas à área da saúde e começo do *Food and Drug Administration* (FDA), embora não fosse conhecido por este nome até 1930.

No prelúdio do século XX, fatos mostram que medicamentos não corretamente administrados, e sem comprovação de eficácia e segurança, traziam prejuízos muitas vezes irreparáveis à saúde e à sociedade. O episódio do "Elixir Sulfanilamida" demonstra bem esta situação. Usado para tratar estreptococcia, em 1937, o Elixir continha sulfanilamida e dietilenoglicol (DEG). O DEG é venenoso para seres humanos e aproximadamente cem mortes foram atribuídas ao uso desta medicação. Diante disso, o Congresso norte-americano outorgou em 1938, a Lei de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos, exigindo que as empresas realizassem testes de segurança em animais, antes de submeter os produtos a seres humanos. Já para estudos de novas drogas deveriam as empresas responsáveis deveriam enviar os dados para o FDA com a finalidade de ser autorizada a comercialização dos produtos.

O marco mais trágico e importante para o surgimento de uma regulação específica em pesquisa com seres humanos foram as atrocidades cometidas por médicos nazistas, durante a II Guerra Mundial. Tais experimentos conhecidos como "os experimentos nazistas" eram realizados sem o consentimento dos participantes e também sem evidências científicas claras. Além disso, causava dor e sofrimento desnecessários, morte, e não traziam benefícios ao indivíduo.

Em razão desse cenário, criou-se o Código de Nuremberg em 1947, com o intento de prevenir que as barbaridades dos experimentos nazistas não voltassem a ocorrer. O Código de Nuremberg iniciou a regulamentação da pesquisa clínica, ele possui dez princípios primordiais para proteção do sujeito de pesquisa, os quais mais tarde foram bases de outras Regulamentações e Normas.

A intenção deste código pode ser bem observada quando se analisa os princípios que determinam: o consentimento voluntário do ser humano é absolutamente essencial, o experimento deve ser tal que produza resultados com benefícios para a sociedade, e experimento deve ser conduzido de maneira a evitar sofrimento.

Ainda no século passado, na década de 50, mais uma adversidade com medicamentos aconteceu. A prescrição de talidomida para grávidas com enjoos e conseqüentemente o nascimento de bebês com uma síndrome rara, a focomelia. Dez anos depois, verificou-se o efeito teratogênico do fármaco, principalmente nos três primeiros meses de gestação, e assim a talidomida foi retirada do mercado. Em decorrência desta comprovação, nos Estados Unidos da América, o Congresso publicou *Kefauver-Harris Amendment* em 1962, exigindo dados e testes relacionados à segurança e eficácia para cada novo medicamento antes do seu registro.

No ano de 1964 na Finlândia, com a finalidade de retratação dos atos bárbaros cometidos por médicos durante a II Guerra Mundial, a comunidade médica se reuniu e criou um código de normas éticas para pesquisa clínica, denominado de Declaração de Helsinki. A Declaração de Helsinki é a regulação internacional mais reconhecida na investigação clínica, estabelece os princípios e racional ético da investigação médica com seres humanos, e é destinada a todos os profissionais que estão ligados à pesquisa clínica.

Os pilares da Declaração de Helsinki são: proteção da pessoa (sujeito e não objeto de pesquisa); o interesse da sociedade ou da ciência não pode ter precedência sobre o bem-estar das pessoas; máximo de benefícios e mínimo de riscos; consentimento livre e esclarecido por escrito; vulnerabilidade (capacidade de autodeterminação reduzida); aprovação de um protocolo por

um comitê de ética independente. Seu conteúdo foi revisto em Tóquio, 1975; Itália, 1983; Hong Kong, 1989; África do Sul, 1996; Edimburgo 2000; Seul 2008.

O Estudo da Sífilis (*Tuskegee Syphilis Study*, 1932-1972), mesmo tendo um racional científico e sendo um estudo observacional, falhou eticamente após a descoberta da penicilina, em 1950. Este medicamento usado no tratamento da sífilis, não foi fornecido aos sujeitos de pesquisa do estudo por vinte e dois anos. Frente a tal quadro, o Governo americano publicou *Belmont Report* de 1979, criado pela Comissão Nacional para a Proteção de Sujeitos Humanos da Pesquisa Biomédica e Comportamental (nascida em 1974 através do *National Research Act*), que resume os princípios éticos em pesquisas envolvendo seres humanos em três: respeito ao ser humano, beneficência e justiça.

Na década de noventa, a Organização Mundial de Saúde (OMS) se insere no âmbito da pesquisa clínica a fim de fortalecer e revisar as regulamentações mundiais já existentes, assim edita normas internacionais que são as Guias Éticas Internacionais para Investigação Biomédica, CIOMS de 1993. Estas Guias descrevem as Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos, e, como novidade, prevê procedimentos operacionais para os Comitês de Ética em Pesquisa, compensações por lesões acidentais aos sujeitos de pesquisa e obrigações dos patrocinadores e do país que está hospedando a pesquisa.

União Européia, Japão e Estados Unidos da América com o propósito de padronizar os aspectos científicos e técnicos de registro de medicamentos e evitar duplicação de trabalho, reuniram suas autoridades regulatórias e indústrias farmacêuticas em 1996, para harmonizarem os processos regulatórios de pesquisas e inovações ligadas à saúde dentro dessas três comunidades.

Este evento ficou conhecido como Conferência Internacional de Harmonização (ICH - *International Conference on Harmonisation*), que criou um guia de orientação ética e de padrões de qualidade científica para pesquisa clínica - Boas Práticas Clínicas (BPC), cujo objetivo é fornecer regras

unificadas para os dados de estudos clínicos, a fim de que tenham aceitação mútua pelas agências regulatórias. Assim, assegurando e protegendo os direitos, a segurança e o bem estar dos sujeitos de pesquisa, e também garantindo que os dados dos estudos sejam críveis. Participaram como observadores da ICH: OMS, países nórdicos, Canadá e Austrália.

Como se lê do documento, ele visa estabelecer princípios universais acima de quaisquer diferenças entre indivíduos, e seu objetivo é salvaguardar a integridade física e psíquica dos sujeitos envolvidos, conforme estabelecido na declaração dos direitos humanos de Helsinki. (INTRODUÇÃO BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS: DOCUMENTO DAS AMÉRICAS, pág 5)

O Brasil diante do quadro mundial da pesquisa com seres humanos elaborou uma regulação específica, a Resolução Normativa de 1988 (Resolução 01/88: Norma de Pesquisa em Saúde), que propôs a criação de Comitês de Ética em Pesquisa em todas as instituições que realizassem pesquisa na área da saúde. Foi uma resolução proposta pelo Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde que não teve sucesso.

Ainda no Brasil, em 1996 entrou em vigor a Resolução 196 (Resolução 196/96) que apesar de não ser uma lei tem enorme respeitabilidade da comunidade científica até os dias atuais. A Resolução 196/96, editada pela Agência Nacional de Vigilância sanitária (ANVISA) aplica-se às pesquisas que envolvem seres humanos, protege a dignidade dos mesmos, seja ele sujeito de pesquisa ou pesquisador, e estabelece as Normas e Diretrizes para realização de pesquisa envolvendo seres humanos, e cria o CONEP e os CEP.

Na América Latina os ensaios clínicos também já estavam sendo realizados desde início da última década do século passado, porém em número reduzido a princípio. A quantidade de estudos aumentou no decorrer dos anos, e houve a necessidade estabelecer critérios harmonizados para as boas práticas clínicas, uma vez que existem diferenças nos estágios de desenvolvimento dos países do hemisfério. Assim, a harmonização foi feita durante a IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica de 2005, e o documento recebeu o nome de Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas.

O objetivo deste documento foi propor diretrizes para as boas práticas clínicas que podem servir como fundamento para as agências regulatórias, assim como para investigadores, comitês de ética, universidades e empresas. (INTRODUÇÃO BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS: DOCUMENTO DAS AMÉRICAS, página 6)

Princípio das Boas Práticas Clínicas (Documento das Américas)

Boas Práticas Clínicas é padrão internacional de qualidade ética e científica para o desenho, condução, desempenho, monitoramento, auditoria, registro, análise e relatório de estudos clínicos, que assegura a credibilidade e a precisão dos dados e dos resultados relatados, bem como a proteção dos direitos, integridade e confidencialidade dos indivíduos participantes de estudos clínicos. (site HCFMUSP – Hosp das Clinicas da Facul de Med da USP)

O Documento das Américas se destaca em nível internacional, e foi um dos grandes avanços para BPC realizadas nos países participantes, pois o tal Documento visa oferecer ajuda às autoridades regulatórias da América do Sul, e também estabelecer uma plataforma comum sobre como desempenhar sua função em relação à pesquisa clínica.

As propostas vislumbradas pela metodologia comum de regulamentação para as autoridades dos países do continente sul americano são prometedoras em termos de colaboração, tais como a possibilidade de permitir a formação unificada de pessoal, realização de inspeções conjuntas, e até futuramente o reconhecimento mutuo das ações das autoridades de cada país, como ocorrido na Europa há mais de três décadas.

As possibilidades oferecidas são de grande relevância, uma vez que os países da América do Sul possuem maiores limitações de orçamento e recurso humano que suas contrapartes das regiões da ICH.

2. JUSTIFICATIVA

Pesquisa e Desenvolvimento é um setor estratégico em várias indústrias farmacêuticas, e por isso tem sido alvo de investimentos e as empresas que desenvolvem estudos com seres humanos em todas as suas fases (Fase I, II, III e IV) são alvos constantes de inspeções sanitárias.

Há a necessidade de se falar em qualidade de dados em pesquisa clínica, descrever como o controle de qualidade e processos de garantia de qualidade serão aplicados durante todo o ensaio clínico, e apresentar como é aplicado o Sistema da Qualidade (inserido em BPC) em diversas tarefas relacionadas ao estudo, a fim de comprovar validade e robustez dos dados gerados.

Então, é de grande relevância, focar nos profissionais que atuam neste segmento, e principalmente nos esforços de todos os envolvidos num estudo clínico, a fim de garantir a qualidade durante todo o processo, assim assegurando o bem estar do sujeito de pesquisa.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Descrever a participação do profissional farmacêutico como monitor de estudos clínicos patrocinados pela indústria farmacêutica.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever a legislação em Pesquisa Clínica.
- Descrever termos usuais em Pesquisa Clínica.
- Descrever como o conceito de qualidade - BPC é aplicado em diversas tarefas relacionadas ao estudo.
- Descrever as responsabilidades do monitor farmacêutico.
- Analisar aspectos importantes sobre as visitas de monitoria em um centro de pesquisa clínica.

4. METODOLOGIA

4.1 Materiais e métodos

Foi realizado levantamento bibliográfico relativo ao tema do trabalho, no período de outubro de 2012 a setembro de 2013, através de livros, curso online em pesquisa clínica, sites de busca e sites de comunidades de pesquisa clínica.

4.2 Identificações das atividades de monitoria

Um levantamento do perfil profissional dos monitores de pesquisa clínica do mercado brasileiro foi realizado. Este levantamento tem por objetivo identificar como quantitativo de farmacêutico atua na área, através do site da Sociedade Brasileira de Profissionais de Pesquisa Clínica (SBPPC).

Este trabalho foi dividido em:

- Perfil do profissional monitor de pesquisa clínica.
- Funções do monitor.
- Visitas de monitoria.
- Relatórios de visita.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO DOS OBJETIVOS

5.1 Exposições Gerais

Fluxo regulatório e ético no Brasil:

Em 1996, acompanhando as discussões sobre a Harmonização das Boas Práticas Clínicas, através da Conferência Internacional de Harmonização, o Brasil também discutiu com a comunidade científica e demais membros da sociedade a necessidade de uma regulamentação mais específica para condução de estudos envolvendo seres humanos. Embora tivéssemos a Resolução nº1/88, surgiu a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. O Brasil adotou uma norma que deu início a uma série de discussões que possibilitaram ainda mais a difusão do tema Pesquisa Clínica, que se enquadrava na Resolução nº 196/96 por envolver seres humanos. Surgiram, por determinação da mesma resolução, os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), que até aquele momento existiam em número inferior a cinco em todo país. Foi criada a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e também as chamadas “áreas temáticas especiais”, que exigem dos projetos que nelas se enquadram a aprovação não apenas do CEPs, mas também da CONEP. A comunidade científica teve de se adaptar às novas regras. As instituições de pesquisas precisaram constituir seus CEPs para que todos os projetos envolvendo seres humanos pudessem se avaliados. (LOUSSANA, 2008)

A reboque dessas resoluções do CNS surgiu a primeira legislação sanitária sobre pesquisa clínica, a Portaria nº 911 da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SVS), publicada em 1998 e ainda vigente, a qual, contemplando as atividades previstas pela Lei nº 6360/76, lista os documentos e procedimentos necessários para a aprovação de protocolos de ensaios clínicos no Brasil. Com a criação da ANVISA, em 1999 (Lei nº 9782/99), esta passou a substituir a SVS no papel de regulação sanitária dos ensaios clínicos no Brasil, sendo a anuência e monitorização dos mesmos atribuídas à

Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos (GEPEC),, como pode ser observado nas figura 1 e 2, página 14 do presente trabalho.

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) está diretamente ligada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS). Ela foi criada pela Resolução do CNS 196/96 como uma instância colegiada, de natureza consultiva, educativa e formuladora de diretrizes e estratégias no âmbito do Conselho. Além disso, é independente de influências corporativas e institucionais. Uma das suas características é a composição multi e transdisciplinar, contando com um representante dos usuários.

A CONEP tem como principal atribuição o exame dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos. Como missão, elabora e atualiza as diretrizes e normas para a proteção dos sujeitos de pesquisa e coordena a rede de Comitês de Ética em Pesquisa das instituições.

Comitê de Ética em Pesquisa, CEP, é uma organização independente, que visa garantir a proteção de direitos, segurança e bem estar de sujeitos de pesquisa envolvidos em um estudo, através, entre outros meios, de revisão, aprovação e inspeção continua dos estudos, protocolos e emendas, bem como dos métodos e materiais a serem usados na obtenção e documentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do sujeito de pesquisa.

- Sistema para a autorização/aprovação de ensaios clínicos

Figura 1: Instâncias para submissão do projeto de pesquisa clínica no Brasil

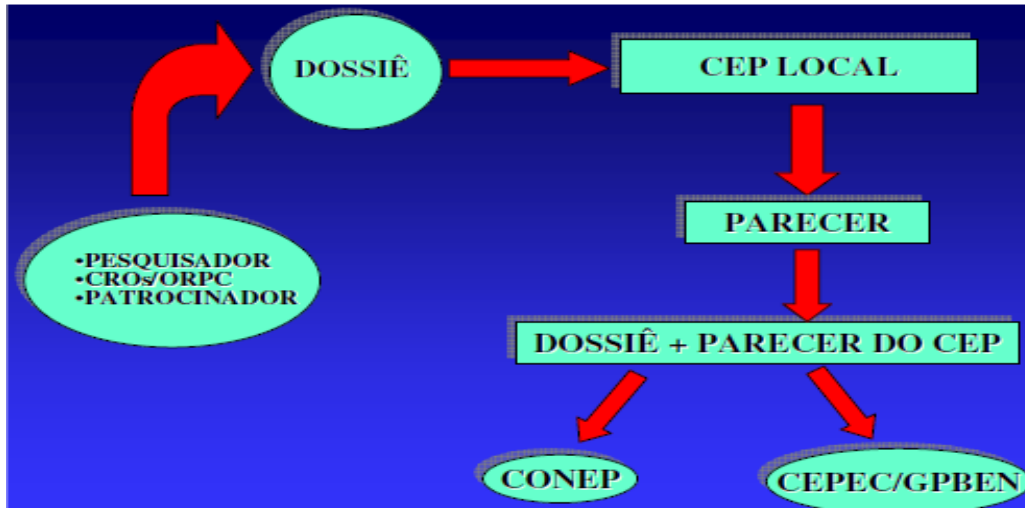
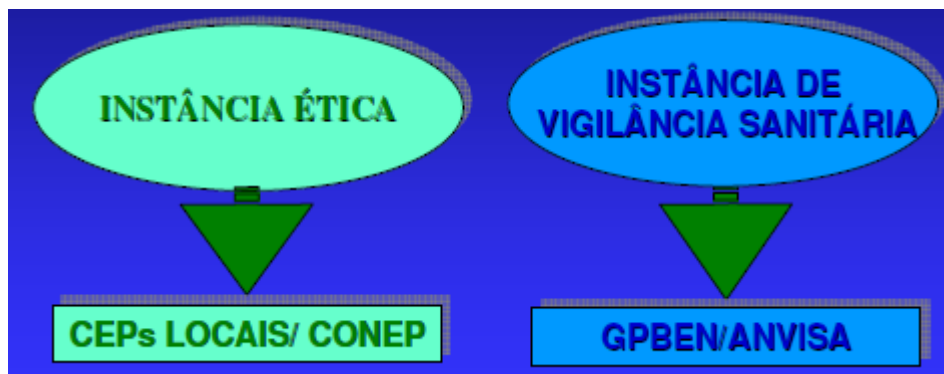
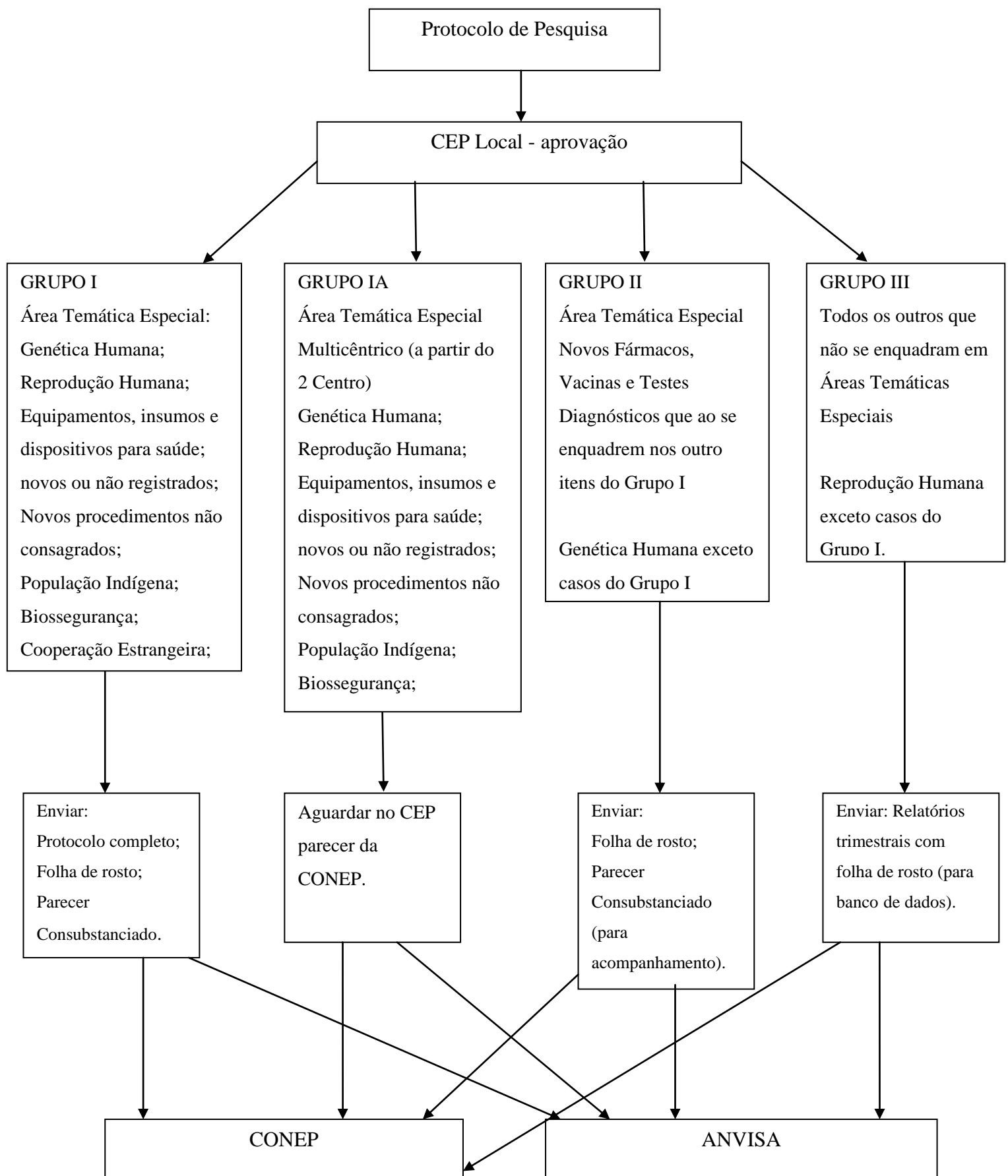


Figura 2: Instâncias para submissão do projeto de pesquisa clínica no Brasil



(II CURSO NACIONAL DE CAPACITAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA, 2011)

Figura 3: Instâncias para submissão do projeto de pesquisa clínica no Brasil/
Áreas Temáticas



(II CURSO NACIONAL DE CAPACITAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA, 2011)

Regulamentação das Pesquisas

Propósito de proporcionar regulamentação adequada para ensaios clínicos, disponibilizar normas para conduzir os ensaios, e também garantir a segurança e os direitos dos sujeitos de pesquisa, tanto na instância regulatória e ética.

Toda pesquisa envolvendo seres humanos de forma direta (por ex., procedimentos e intervenções clínicas) ou indireta (por ex., pesquisa em registros de prontuário ou outros documentos do paciente) deverá observar as exigências da Resolução 196/96, e suas resoluções complementares, que estabelecem parâmetros para as pesquisas envolvendo seres humanos em áreas temáticas específicas. (CASTILHO et al, 2005) – como pode ser observado na figura 3, página 15 deste trabalho.

Resolução 196 (CNS/MS)

Apresenta as exigências éticas e científicas fundamentais para a garantia dos direitos dos sujeitos da pesquisa.

Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Esta resolução incorpora os quatro princípios básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça e visa a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado. Além disso, a Resolução 196/96 esclarece sobre a verificação de riscos e benefícios da pesquisa e discute os pontos fundamentais da tramitação do protocolo de pesquisa via CEP/CONEP (CRF-SP: Conselho Regional de Farmácia de São Paulo).

Resolução 251/97 (CNS/MS)

Regulamenta as diretrizes e normas de pesquisas com novos fármacos, medicamentos, vacinas ou testes diagnósticos.

Resolução 292/99 (CNS/MS)

Regulamenta as diretrizes e normas de pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior.

Foi regulamentada em 08/2002.

Resolução 301/2000 (CNS/MS)

Contraria ao uso de placebo diante da existência de métodos diagnósticos e terapêuticos comprovados.

Resolução 303/00 (CNS/MS)

Regulamenta diretrizes e normas de pesquisas sobre reprodução humana.

Resolução 304/00 (CNS/MS)

Regulamenta as diretrizes e normas de pesquisas envolvendo populações indígenas.

Resolução 340/04 (CNS/MS)

Complementa Resolução 196 com diretrizes para projetos de pesquisa em genética humana.

Resolução 346/05 (CNS/MS)

Regulamentação para tramitação simplificada de pesquisa multicêntrica no sistema CEP/CONEP.

Resolução 347/05 (CNS/MS)

Aprova as diretrizes para análise ética de projetos de pesquisa que envolva armazenamento de materiais ou uso de materiais armazenados em pesquisas anteriores.

Resolução 370/2007 (CNS/MS)

CEP/CONEP

Resolução 404/08 (CNS/MS)

Sobre o acesso aos cuidados de saúde: No final do estudo, todos os pacientes participantes devem ter assegurados o acesso aos melhores métodos comprovados profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados pelo estudo.

RDC 39/2008

Pesquisa Clínica a serem conduzidas no Brasil com medicamentos ou produtos para a saúde passíveis de registro sanitário, necessitam de autorização da ANVISA.

Resolução nº 39/2008,

Qualquer investigação em seres humanos, envolvendo intervenção terapêutica e diagnóstica com produtos registrados ou passíveis de registro, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/ou identificar eventos adversos ao(s) produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia, que poderão subsidiar o seu registro ou a alteração deste junto à ANVISA. Os ensaios podem enquadrar-se em quatro grupos: estudos de farmacologia humana (fase I), estudos terapêuticos ou profiláticos de exploração (fase II), estudos terapêuticos ou profiláticos confirmatórios (fase III) e os ensaios pós-comercialização (fase IV). (ANVISA, 2004)

RDC 219/2004

Regulamenta a elaboração de dossiê para obtenção de comunicado especial para realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para saúde. Protocolo e Brochura analisados no momento da submissão do dossiê de anuência.

Instrução Normativa

IN 04/2009

Institui guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas.

IN 02/2012

Dispõe sobre as solicitações e procedimentos de avaliação de licenciamentos de importação para pesquisas clínicas regulamentadas pela RDC 39, de 5 de junho de 2008.

IN 03/2012

Dispõe sobre instrumentos que preconizam a racionalização de procedimentos para análise técnica pela ANVISA de solicitações de transferência global de responsabilidades de Processos de Anuência em Pesquisa Clínica.

5.2 Estudo clínico de fase III para medicamentos - seus requisitos

Pesquisa clínica, ensaio clínico ou estudo clínico é qualquer investigação em seres humanos com o intuito de descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um produto (medicamento, instrumento ou equipamento), e/ou de identificar qualquer evento adverso a este(s), e ainda estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de produtos medicamentosos com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia (ICH-GCP, 1996).

Os estudos clínicos devem ser conduzidos dentro dos princípios éticos, devem estar de acordo com as BPC e as exigências regulatórias locais.

Apenas ensaios clínicos com bases científicas sólidas, descritos em protocolos claros e detalhados são colocados em prática, após a aprovação do CEP.

i) Protocolo do estudo clínico

O protocolo de estudo é um documento escrito que define todo o planejamento que será realizado, ou seja, explica o objetivo básico do estudo. Este descreve quais os critérios para a inclusão ou exclusão de pacientes, desenhos, metodologia (métodos experimentais, por exemplo, número de consultas, posologia dos fármacos, testes laboratoriais necessários), considerações estatísticas e organização de um estudo.

É importante que o protocolo também quantifique o efeito dos tratamentos experimentais propostos.

ii) Produto Investigacional

Forma farmacêutica de um princípio ativo ou placebo, que está sendo testado ou utilizado como referência em um estudo clínico, incluindo um produto que possui licença de comercialização, quando utilizado ou manipulado (formulado ou embalado) de forma distinta daquela já aprovada, ou quando utilizado em uma nova indicação não aprovada ou ainda, quando utilizado para obter maiores informações sobre uma indicação já aprovada.

iii) Sujeito da Pesquisa

Um indivíduo, ser humano, que participa em um estudo clínico seja como receptor de um produto sob investigação ou como controle.

Ressalta-se que a participação é voluntária e seus dados são confidenciais.

Durante o decorrer de todo o estudo, o sujeito de pesquisa deverá estar coberto por um seguro de vida, que lhe dará segurança financeira no acontecimento de qualquer problema relacionado à sua vida.

Todos os sujeitos da pesquisa possuem um código de identificação, o qual é um código identificador exclusivo, designado pelo investigador a cada sujeito do estudo, para proteger sua identidade, tal código é usado como substituto do nome do sujeito.

É direito do sujeito de pesquisa escolher se quer ou não participar do estudo, sendo informado que pode ou não ter benefício com o medicamento utilizado.

Aceitar a participação em um estudo não significa que a pessoa seja obrigada a participar até seu término. O sujeito de pesquisa pode e tem o direito de se retirar de um estudo no momento que desejar, sem nenhum constrangimento, pagamento de qualquer taxa, ou ainda, prejuízo no tratamento médico. (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1996; UPCISAIA, 2003)

iv) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Processo pelo qual um sujeito de pesquisa confirma voluntariamente sua disposição em participar de um determinado estudo, após ter sido informado de todos os aspectos relevantes à sua decisão de participar. Ou seja, o voluntário passa a ter ciência de todos os detalhes, riscos potenciais e possibilidades terapêuticas do estudo.

O TCLE tem que frisar o caráter experimental do estudo, e ressaltar que não é sabido, exatamente, o real impacto do produto sob investigação em relação à doença do paciente.

O TCLE contém todas as informações sobre o participante, menciona que tais informações serão mantidas em sigilo (confidencialidade), e que o sujeito de pesquisa tem a liberdade para sair do estudo a qualquer momento, sem que ocorra nenhum prejuízo ao seu tratamento.

O papel do TCLE é de assegurar/comprovar o esclarecimento e a liberdade de opção para o sujeito de pesquisa. Este documento garante que os direitos do participante serão respeitados.

O primeiro ato para a inclusão de um voluntário em um estudo clínico é a assinatura do TCLE.

O TCLE é considerado um documento fonte, que deve ser adequadamente preenchido, assinado e datado por todos os SP, assim como pelo Investigador. O mesmo assegura a adesão às regulamentações e GCP. (BALLESTRIN, 2007)

v) Termo de Assentimento

Em pesquisas envolvendo crianças e adolescentes, portadores de perturbação ou doença mental e sujeitos em situação de substancial diminuição em suas capacidades de consentimento, deverá haver justificação clara da escolha dos sujeitos de pesquisa, especificada no protocolo, aprovada pelo CEP, e cumprir as exigências do consentimento livre e esclarecido, através dos representantes legais dos referidos sujeitos, sem suspensão dos direitos de informação do indivíduo. (CNS 196/96)

Nos termos da CNS 196/96, crianças e adolescentes não detêm o domínio da autonomia, devendo a autorização para participar em pesquisa ser fornecida pelos responsáveis legais e de maneira conjunta.

Há uma idade mínima para participação de crianças em estudos clínicos que é de nove anos, sete anos em alguns casos.

O assentimento assinado pela criança e/ou adolescente demonstra a sua cooperação na pesquisa.

O sujeito de pesquisa, que é considerado absolutamente (até os dezesseis anos) ou relativamente (dos dezesseis aos dezoito anos) incapaz de exercer pessoalmente os atos da vida civil, deve receber todas as informações sobre o estudo clínico, através do investigador e sua equipe, e assim ser incluído nas decisões. Pois, à medida que o paciente pediátrico se desenvolve, ele passa a ser identificado como capaz de avaliar sua patologia.

O TCLE e o Termo de Assentimento, por escrito, são concedidos livremente e tem de ser obtido de cada sujeito antes de sua participação no estudo clínico.

vi) Brochura do Investigador

Uma compilação dos dados clínicos e não clínicos sobre os produtos sob investigação, relevante para o estudo do(s) produto(s) sob investigação em seres humanos. (INVITARE – Manual de BPC)

Sua finalidade é fornecer informações aos investigadores e a outros profissionais envolvidos no estudo, facilitando seu entendimento sobre a justificativa do estudo e a necessidade de aderir as várias características fundamentais do protocolo (dose e frequência do produto investigacional, métodos de administração, toxicidade, procedimentos de monitoramento, etc.), e também auxiliar o manejo clínico dos sujeitos da pesquisa.

A brochura do investigador proporciona compreensão para sustentar o gerenciamento clínico dos sujeitos de pesquisa no decorrer do estudo clínico.

As informações contidas na brochura do investigador devem estar escritas de forma concisa, simples, objetiva e não promocional, para que o investigador possa entendê-la e julgar por si próprio os riscos e benefícios relacionados ao estudo proposto. Por essa razão, importante que um profissional qualificado participe da edição desse documento, e que o conteúdo seja aprovado por especialistas nas disciplinas que geraram os dados descritos.

Considera-se que tipo e a quantidade de informações disponíveis podem variar de acordo com estágio de desenvolvimento do produto em investigação. Se em um estudo vai ser usado um produto já comercializado e com farmacologia bem conhecida, pode-se usar a própria bula e rotulagem do medicamento – quando permitido pelas autoridades regulatórias, desde que contenha informações atualizadas e detalhadas sobre todos os aspectos que possam ser importantes para o investigador. Caso um produto já comercializado e bem conhecido vá ser testado para uma nova utilização

clínica/um novo uso, ou nova indicação, deve-se elaborar uma brochura do investigador especificamente sobre esse novo uso.

A brochura do investigador deve ser revista pelo menos anualmente e atualizada sempre que necessário, sendo responsabilidade do patrocinador manter os dados atualizados. No entanto, de acordo com a BPC, novas informações podem ser muito importantes e devem ser comunicadas aos investigadores e possivelmente o investigador deverá submeter novas versões da brochura ao CEP de sua instituição. Caso as informações novas que sejam muito importantes, essas devem ser comunicadas aos investigadores o mais breve possível, antes mesmo de serem incluídas em nova versão da brochura do investigador.

vii) Outros documentos

- Dados de Origem

Todas as informações contidas em registros originais e em cópias autenticadas de registros originais dos achados clínicos, observações ou outras atividades ocorridas durante um estudo clínico, que forem necessárias para reconstrução e a avaliação do estudo. Os dados de origem estão contidos nos Documentos Fonte.

- Documentos Fonte

Documentos, dados e registros originais como, por exemplo, registros hospitalares, prontuários clínicos e de consultório, anotações laboratoriais, memorando, lista de verificação (*checklist*) de avaliação ou diários dos sujeitos da pesquisa, registros dos medicamentos fornecidos pela farmácia, dados registrados por instrumentos automatizados, cópias ou transcrições validadas após a verificação de sua autenticidade e precisão, microfichas, microfilmes ou registros magnéticos, raios-X, arquivos dos sujeitos da pesquisa e registros

arquivados nas farmácias, nos laboratórios e departamentos médicos/técnicos envolvidos no estudo clínico.

- Documentos Essenciais

Documentos que, individual ou coletivamente, permitem avaliar a condução de um estudo e a qualidade dos dados produzidos, tais como ficha clínica, procedimentos, exames médicos, exames laboratoriais, exames técnicos, certificado de análise do produto investigacional enviado, relatório de monitoria, documentação da destruição de produtos sob investigação.

Todas as informações sobre o estudo clínico devem ser registradas, manuseadas e arquivadas de modo a se permitir relatórios, interpretações e verificações precisas.

A confidencialidade dos registros que podem identificar os sujeitos deve ser protegida, respeitando a privacidade e as regras de confidencialidade, de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis.

viii) Centro de Estudo

Os locais onde as atividades relacionadas ao estudo são realmente conduzidas.

Os centros de pesquisa precisam estar afiliados a algum Comitê de Ética.

A equipe dos centros de pesquisa conta com funcionários formados por médicos, farmacêuticos, enfermeiros e auxiliares, dispostos a exercer atividades múltiplas de forma padronizada.

Sistemas com procedimentos que assegurem a qualidade de todos os aspectos do estudo devem ser implementados.

Centro de Excelência em Pesquisa Clínica necessita:

Estrutura física adequada;

Organização;

Profissionais treinados;

Equipamentos adequados;
Suporte logístico necessário;
Guidelines e POPs;
Qualidade e rastreabilidade dos dados;
Ética na pesquisa;
Capacidade técnica das equipes; e
Aderências aos processos. (II Curso de Capacitação em Pesquisa Clínica, 2011)

- Estruturação dos Centros de Pesquisa

É necessário que o centro possua uma infraestrutura adequada para atender os voluntários, com equipamentos novos e calibrados, recepção, consultórios médicos, farmácia, salas de monitores, enfermagem, sala para coleta de exames ou outros procedimentos médicos necessários para a realização da pesquisa.

A estruturação do centro deve avaliar as seguintes condições, consideradas minimamente necessárias para que não tenhamos surpresas ao longo do caminho:

- a) O centro está inserido em uma instituição já existente (hospital, universidade, clínica etc.)?
- b) O centro será totalmente privado ou funcionará de acordo com normas estabelecidas pela instituição pública em que ele funciona?
- c) Quais são os custos previstos com a edificação e as instalações, no caso de ser necessário um a construção específica para este fim?
- d) Quais são os custos com a manutenção da estrutura física, mesmo que ela esteja inserida em uma área específica dentro de uma instituição pública? (LOUSSANA, 2008)

O gerenciamento de um estudo exige não apenas conhecimento científico, mas de forma não menos importante, exige conhecimento administrativo. (LOUSSANA, 2007)

- Procedimentos Operacionais Padrão (POPs)

Instruções detalhadas, por escrito e oficiais, para a obtenção de uniformidade de desempenho relativo a uma função específica, dentro de uma empresa ou um centro de pesquisa. (site HCFMUSP – hosp das clinicas da facul de med da USP)

ix) Profissionais capacitados em Pesquisa Clínica

Os profissionais envolvidos na realização dos estudos devem ser qualificados academicamente, treinados e experientes para executar suas tarefas.

O estudo deve contar com um número suficiente de funcionários qualificados e instalações adequadas para o período previsto, e assim ser conduzido de maneira apropriada e segura.

5.3 Qualidade em Pesquisa Clínica– Ensaio clínico de fase III

Segundo a Resolução 251/97 estudo clínico de fase III é um Estudo Terapêutico Ampliado. São estudos realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar:

- O resultado do risco/benefício e curto e longo prazo das formulações do princípio ativo.
- De maneira global (geral) o valor terapêutico relativo. (Resolução 251/97 CNS/MS)

Na GCP-ICH (Boas Práticas Clínicas Conferência Internacional de Harmonização,1996), o item 1.47 define Controle de Qualidade como um conjunto de técnicas e atividades operacionais, realizadas dentro do sistema de garantia da qualidade, para verificar se os requisitos para a qualidade das atividades relacionadas ao estudo foram alcançados.

Garantia de Qualidade é definida no item 1.46, como sendo todas as ações planejadas e sistemáticas estabelecidas para garantir que o estudo seja

realizado e que os dados sejam gerados, documentados (registrados) e reportados de acordo com as boas práticas clínicas e leis locais aplicáveis. (GCP, 1996).

Qualidade em Pesquisa Clínica é um conjunto de normas e procedimentos adotados para garantir que a BPC, leis locais e as diretrizes do patrocinador sejam seguidas. Portanto, deve estar presente na rotina desde o início até o término do estudo.

Exercer práticas que visam à qualidade do estudo clínico é adotar medidas que determinem meios para prevenir não conformidades e eliminar suas causas. Tais práticas são extrema importância em todas as fases do estudo, como no planejamento, seleção de pacientes, recebimento do produto de investigação do estudo, descarte do produto de investigação ou retorno destes ao patrocinador e até na análise estatística dos dados.

Todos envolvidos em um estudo clínico são responsáveis por garantir a qualidade, pois seguir as normas e os procedimentos estabelecidos, evita ou diminui a incidência de erros. E assim, trazem diversos benefícios ao estudo, por exemplo, monitoria eficiente, comprovação da validade dos dados e diminuição do número de achados de auditoria; fazer uma verificação dos dados, documentos do estudo e procedimentos do centro de pesquisa.

Relatório de monitoria escrito é feito pelo monitor para o patrocinador após cada visita do estudo e/ou outros comunicados a ele relacionados de acordo com os POPs do patrocinador. Neste devem constar a data, o centro, o nome do monitor e o nome do investigador ou outros indivíduos contatados.

O relatório é um bom exemplo de procedimento de qualidade do estudo clínico, pois é um requerimento de BPC. Tal inclui um resumo do que o monitor analisou e as declarações do monitor a respeito de achados/fatos significativos, desvios e deficiências, conclusões, ações tomadas ou a serem tomadas e/ou ações recomendadas para garantir a adesão ao estudo.

5.4 Monitoria em Pesquisa Clínica e um Paralelo com as atividades exercidas na Indústria Farmacêutica

De acordo com o GCP, monitoria de um estudo clínico, é a ação de supervisionar o progresso de um estudo clínico e de assegurar que é conduzido, registrado e informado de acordo com o protocolo, os procedimentos operacionais padrão (*Standard Operational Procedures – SOP* ou POP em português), as boas práticas clínicas (*Good Clinical Practice – GCP*) e as exigências de regulação aplicáveis. (ICH/GCP, 1996)

Monitoria (visita de monitoria) é a prática de comparecer ao centro de pesquisas, e através do acesso à documentação-fonte, dos pacientes participantes do estudo, fazer análise desta documentação e dos dados reportados na ficha clínica, a fim de assegurar a veracidade dos mesmos, garantir o bem-estar e proteção dos pacientes.

i) O objetivo da monitoria

As monitorias realizadas nos centros de pesquisa devem revisar os prontuários de pesquisa clínica com o objetivo de verificar a aderência ao protocolo, assegurar o correto preenchimento dos dados e procedimentos de controle de qualidade, além de verificar a aderência às boas práticas clínicas. (WHO, 2002)

A monitoria tem como finalidade a supervisão do andamento de um estudo clínico, e assim garantir que o estudo seja conduzido, registrado e relatado de acordo com protocolo, com os POPs, com as BPC e com as exigências regulatórias aplicáveis.

É também de responsabilidade da visita de monitoria avaliar e buscar erros de procedimentos, atos e funções realizados pela equipe de investigadores de um estudo, que possam trazer riscos para os sujeitos de pesquisa.

É importante ressaltar que monitoria propicia ao centro de pesquisa a possibilidade de condução adequada do estudo, a segurança do sujeito de pesquisa e que os dados coletados sejam consistentes. (AVEZUM, 2008)

Tem como mais um propósito a monitoria de estudo clínico, preparar e manter em conformidade o Centro de Pesquisa, com os requisitos necessários

para se realizar pesquisa clínica garantido a qualidade e a segurança de todos os envolvidos no estudo, para que assim possa passar por uma Inspeção ou Auditoria de Agências Regulatórias nacionais e estrangeiras, CEP e CONEP, além do próprio Patrocinador do Estudo.

ii) O monitor

Monitor ou *clinical research associate* (CRA) é a pessoa designada pelo patrocinador do estudo clínico para supervisionar o seu progresso e assegurar que todas as exigências éticas e legais são adequadamente cumpridas. Atua como interface entre o Centro de Pesquisa e o patrocinador. (OLIVEIRA, 2006)

A figura do monitor de pesquisa clínica se faz necessária em estudos clínicos, uma vez que é um profissional da área da saúde que tenha conhecimento clínico para analisar todas as etapas do estudo, e representa o patrocinador nos centros de pesquisa.

A Resolução nº 509 de 2009 do Conselho Federal de Farmácia (CFF) regula todas estas possíveis atividades do farmacêutico em Pesquisa Clínica e ressalta algumas atribuições privativas da profissão, tais como: zelar pelo cumprimento da legislação sanitária durante o armazenamento e dispensação de produtos para a saúde e assumir a responsabilidade técnica pelo local no qual são desempenhadas tais funções. (CRF-SP)

Esta resolução destaca ainda a importância do farmacêutico na promoção de treinamentos para os recursos humanos envolvidos nos estudos clínicos e na elaboração, tanto de procedimentos e rotinas específicos, quanto dos documentos em geral utilizados em Pesquisa Clínica, como por exemplo: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, documentos de âmbito regulatório e o próprio protocolo do estudo clínico. (CRF-SP).

iii) Responsabilidades do monitor de pesquisa clínica

Têm inúmeras responsabilidades o monitor de estudo clínico, e uma das fundamentais é ser o principal “elo” entre o Patrocinador e o Investigador, facilitando a comunicação entre as partes.

O monitor deve seguir os POP`s estabelecidos pelo patrocinador assim como os procedimentos que são especificados pelo patrocinador para acompanhar um estudo específico. (BRAGA, 2006)

Podemos fazer um paralelo das atividades do monitor de um estudo clínico com as atividades desenvolvidas por seus colegas, de diversos cargos, dentro da indústria farmacêutica:

a) analista de regulatórios

> verifica se a infraestrutura é adequada para conduzir o estudo durante todo o período;

> verificação de tudo relacionado ao medicamento do estudo (recebimento, estoque, armazenamento, dispensação, orientações de uso correto dos medicamentos, destino somente os pacientes do estudo, e devolução do medicamento);

> certifica-se que os TCLEs foram obtidos adequadamente;

> assegura que o investigador e sua equipe estejam realizando suas funções exatamente como documentadas, e que as mesmas não foram delegadas (desempenhadas por pessoas não autorizadas);

> verifica se o investigador está incluindo apenas pacientes elegíveis;

> confirma se o investigador está fornecendo toda a documentação necessária (ex: relatórios ao CEP) e se esta é adequada;

> verifica se todas as descontinuações e exclusões dos sujeitos do estudo foram registradas e explicadas nas Fichas Clínicas;

> confirma se qualquer dose e/ou alteração no tratamento estão bem documentadas para cada sujeito do estudo.

b) analista da garantia da qualidade

- > assegura que o investigador e sua equipe estão seguindo o protocolo e emendas aplicáveis;
- > garante que todos os treinamentos são documentados;
- > garante que o investigador receba sempre a versão mais atualizada da Brochura e de todos os demais documentos pertinentes;
- > oferece treinamento e suporte técnico à equipe do centro de pesquisas;
- > checa a precisão e o preenchimento das entradas de dados nas fichas clínicas, nos documentos fonte/dados de origem e em outros registros relacionados ao estudo;
- > verifica se os documentos fonte e outros relacionados ao estudo são precisos, completos, atualizados e bem arquivados;
- > revisa documentação;
- > comunica desvios de protocolo, POPs, BPC e regulamentações locais ao investigador;
- > comunica ao investigador a ocorrência de eventuais erros, omissões ou falta de legibilidade nas fichas clínicas;
- > garante que as ações corretivas sejam colocadas em prática, evitando a reincidência do desvio;
- > garante que o investigador comunique os desvios/violações a seu Comitê de Ética;
- > verifica permanentemente todos os documentos e certifica-se de que estão de acordo com o protocolo, BPC e exigências de regulação nacionais e internacionais;
- > garante permanentemente o arquivo do estudo e se o pesquisador mantém os documentos básicos de forma apropriada para serem acessados por todo o período determinado de guarda de documentos;
- > assegura-se que o Investigador está mantendo todos os documentos essenciais.

c) analista de controle de qualidade

- > assegura que as condições e tempos de armazenagem são aceitáveis, e se fármacos são suficientes durante todo o estudo;
- > assegura que os fármacos do estudo sejam dispensados somente para sujeitos elegíveis a recebê-los e na posologia especificada no protocolo;
- > consultas não realizadas pelo sujeito, testes que não foram aplicados e exames não realizados foram registrados e explicados nas Fichas Clínicas.

d) analista de produção

- > garante que o estudo possua suprimentos adequados dos materiais do estudo;
- > assegura o recebimento, uso e retorno dos fármacos do estudo são controlados e documentados;
- > verifica o retorno de fármacos não utilizados e os registra corretamente em formulário apropriado;
- > assegura que os materiais não utilizados no estudo, e que os materiais que retornaram dos pacientes foram destruídos de acordo com as normas aplicáveis;

- > verifica a contagem de produtos farmacêuticos e do material do estudo.

e) analista de farmacovigilância

- > verifica a ocorrência dos relatos de todos os eventos adversos (EAs);
- > confirma se os eventos adversos, administração concomitante de fármacos e doenças intercorrentes foram registradas nas Fichas Clínicas de acordo com o protocolo;
- > garante que todos os eventos adversos sejam reportados adequadamente e dentro do prazo.

(BRAGA, 2006; ICH/GCP, 1996; LISBOOK, 1990; CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1996)

O monitor assegurará que os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos de pesquisa são protegidos e verificará de todos os aspectos relacionados à pesquisa, efetivando assim suas atribuições previamente enumeradas. (BRAGA, 2006)

iv) Visitas de monitoria

Grande parte do trabalho do monitor é realizado nos centros de pesquisa, durante as visitas de monitoria, estas são de extrema importância, pois garantem que o estudo está sendo conduzido dentro das BPC, com qualidade e que os dados obtidos tenham robustez.

As visitas são classificadas em quatro tipos:

- Visita de pré-estudo/seleção:

É a primeira visita realizada ao centro de pesquisa e tem como propósitos a avaliação e a seleção do centro. E os principais pontos observados são: qualificações dos profissionais que irão participar do estudo, as instalações/infraestrutura do centro, POPs, capacidade de recrutamento de sujeitos de pesquisa, capacidade e agilidade do CEP em avaliar o projeto, e entre outros.

- Visita de iniciação:

É realizada antes da seleção e/ou recrutamento dos voluntários pelo centro, e logo após a aprovação do protocolo pelas instâncias sanitárias (CEP, CONEP e ANVISA). Nesta etapa ocorre: a explicação do protocolo para todos os integrantes do centro que participarão do estudo, treinamento da equipe do centro de pesquisa, todos os documentos básicos são entregues, e a partir disto o patrocinador poderá enviar o fármaco para o centro.

- Visita intermediária:

É iniciada quando há a inclusão dos primeiros sujeitos de pesquisa e sua periodicidade dependerá da necessidade e do plano de monitoria específico para o estudo; é nessa visita que serão avaliadas a qualidade, a exatidão e a integridade dos dados relatados no estudo clínico, assegurando que são precisos, completos e disponíveis para verificação no documento-fonte. Além disso, o monitor assegura que o centro de pesquisa segue as boas práticas clínicas, garantindo dessa forma, a segurança do sujeito de pesquisa. Em estudos com medicamento, o monitor verifica se o armazenamento deste está adequado e se a contabilidade da droga está sendo realizada. Se houver armazenamento de amostras biológicas, estas deverão também ser avaliadas. (AVEZUM, 2008)

◦ Visita final ou de fechamento do estudo:

Finalizado o estudo no centro (após todos os sujeitos de pesquisa terem completado o estudo), é feita a última a visita ao centro, relacionada àquele estudo encerrado. Neste momento é realizado: avaliação final do estudo, o inventário e a destinação apropriada dos produtos da pesquisa existentes no centro conferência de todos os documentos e dados do estudo e realizar a avaliação final do estudo.

Durante essas visitas, que se iniciam desde a inclusão dos primeiros sujeitos no estudo naquele centro, e que terão a periodicidade determinada pelas necessidades do estudo, todos os integrantes principais da equipe do estudo deverão estar presentes. O monitor assegurará que os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos de pesquisa são protegidos e verificará de todos os aspectos relacionados à pesquisa, efetivando assim suas atribuições previamente enumeradas. (BRAGA, 2006)

v) Relatório de monitoria

O monitor deve apresentar um relatório por escrito ao patrocinador, após cada visita ao centro de estudo ou contato relacionado ao estudo, segundo GCP/ICH.

Os relatórios devem incluir um resumo daquilo que o monitor observou e a declaração do monitor referente aos fatos/achados significativos, desvios e deficiências, conclusões, medidas tomadas ou a serem tomadas ou recomendadas para garantir a aderência. Além disso, o relatório deve incluir a data, o local, nome do monitor e investigador ou outras pessoas contadas.

A revisão e o acompanhamento do relatório de monitoria com o patrocinador devem ser documentados pelo representante designado pelo patrocinador.

É dever do monitor fornecer o relatório, também ao investigador, a fim de que este esteja ciente dos achados de monitoria de seu centro, e possa estabelecer a programação de correções destes. A monitoria de um estudo clínico é de fundamental auxílio ao pesquisador para condução de um projeto de pesquisa dentro das boas práticas clínicas, prevenindo erros, desvios, e fraudes, e promovendo melhoria da qualidade e da segurança do sujeito e do próprio pesquisador, e seguimento dos princípios éticos e regulatórios fundamentais à pesquisa clínica de qualidade inquestionável. (AVEZUM, 2008)

6. CONCLUSÃO

Com o passar dos anos as legislações têm se tornado mais rígidas em todos os âmbitos, e principalmente em relação ao bem-estar e esmero da população. Deste modo, patrocinadores e investigadores de estudos clínicos estão mais atentos e agem para que o estudo clínico em sua íntegra seja conduzido corretamente, assim minimizando e até evitando qualquer tipo problema para os sujeitos de pesquisa.

A monitoria de estudos clínicos está se tornando mais qualificadas, completa, específica e com qualidade alta. Sendo assim, a indústria farmacêutica passou a requerer medidas mais eficazes relativas à BPC - “sistema da qualidade”, durante todo o estudo clínico e principalmente em relação confiabilidade e robustez dos dados e informações.

Sendo assim, o real papel do monitor farmacêutico em pesquisa clínica é diversificado, exige qualificação e treinamentos, uma vez que está em constante contato com profissionais de diversas formações, e tem a responsabilidade de garantir que o sujeito de pesquisa esteja seguro, e que o estudo seja realizado dentro das BPC.

Contudo, em nosso país, há a dificuldade de se obter documentos com informações claras e diretas de como proceder em monitorias, inserida num contexto de controle e garantia da qualidade - BPF. Devido a esta dificuldade, foi que planejou a realização deste trabalho de conclusão de curso, com a finalidade de ajudar aqueles que procuram informações a respeito das monitorias de estudos clínicos e qualidade em pesquisa clínica.

Mesmo com a dificuldade de encontrar literatura para ser inserida no trabalho, os objetivos iniciais foram alcançados de forma satisfatória, criando se um documento capaz de informar aos profissionais farmacêuticos interessados em monitorias de pesquisa clínica sempre terem em mente que um “sistema qualidade” é a base de todos os trabalhos com seres humanos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASSOCIAÇÃO MÉDICA MUNDIAL. **Declaração de Helsinque**. 2002. Acessado em 20/05/2012. Disponível em <http://www.isaia.com.br/secs/helsinki.htm>
2. AVEZUM, Álvaro et al. **Medicina baseada em evidencias e hipertensão arterial**. 2008. Rev Bras Hipertens vol. 15 (1):39-41.
2. BALLESTRIN, Luciana. **Termo de Consentimento Livre Esclarecido**. Acessado em 09/10/2012. Disponível em <http://www.isaia.com.br/secs/tcle.htm>
3. BRAGA, Alcione M. **Ensaio Clínicos: Princípios e Prática. Capítulo 15 – Monitoria de Estudos Clínicos**. Brasília: Editora Anvisa, 2006. p. 234 -238.
4. CAMPOS, Vicente Falconi. **TQC – Controle da Qualidade Total (no estilo japonês)**. Belo Horizonte: Editora de Desenvolvimento Gerencial, 1999. p. 230.
5. CASTILHO, E. A.; KALIL, J. **Ética e Pesquisa Médica: Princípios, Diretrizes e Regulamentações. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 2005.
6. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução 196/96**. 1996. Acessado em 20/05/2012. Disponível em <http://www.isaia.com.br/secs/196.htm>
7. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução nº 251, de 7 de agosto de 1997**. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.
8. CRFSP – Conselho Regional de Farmácia. **Cartilha de Pesquisa Clínica** - Acessado em 11/08/2013. Disponível em http://portal.crfsp.org.br/downloads/doc_details/121-cartilha-da-comissao-de-pesquisa-clinica.html
9. HCFMUSP – Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da USP. **Glossário** - Acessado em 09/08/2013. Disponível em <http://www.napesq.hcnet.usp.br/glossario.php>
10. ICH/GCP. **Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (GCP)**. Brookwood Medical Publications: 1996.

11. INVITARE – INVITARE Pesquisa Clínica. Manual DE BPC) - Acessado em 20/09/2013. Disponível em http://www.invitare.com.br/portal/index.php?option=com_content&task=view&id=38&Itemid=12)
12. LOUSSANA, G. **Gestão de um Centro de Pesquisa Clínica como Fator de Sucesso**. Rio de Janeiro: Livraria e Editora REVINTER Ltda., 2007
13. LOUSSANA, G. **Boas Práticas Clínicas nos Centros de Pesquisa**. Rio de Janeiro: Livraria e Editora REVINTER Ltda., 2008.
14. OLIVEIRA, G. **Ensaio Clínicos: Princípios e Prática**. Brasília: Editora Anvisa, 2006. 328 p. 58
15. UPCISAIA. **Sujeitos de Pesquisa**. Acessado em 12/09/2013. Disponível em <http://www.isaia.com.br/secs/sp.htm>
16. WHO. **Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP) Guidance for Implementation**. 2002. Acessado em 25/10/2012. Disponível em http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/gcp1.pdf
17. WHO. **Requirements for Adverse Reactions Reporting**. Geneva: World Health Organization, 1975.
18. II Curso Nacional de Capacitação em Pesquisa Clínica