

Sandra Lopes de Almeida

O papel do Farmacêutico no Ensaio Clínico

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Dulce Cotrim e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2013



DECLARAÇÃO

Eu, Sandra Lopes de Almeida, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 1999103484, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 12 de Setembro de 2013.

O Papel do Farmacêutico no Ensaio Clínico

Monografia apresentada à Faculdade Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico

Setembro 2013

A Tutora,

(Professora Doutora Dulce Cotrim)

Data: __/__/__

A Aluna,

(Sandra Lopes de Almeida)

Data: __/__/__

AGRADECIMENTOS

A realização pessoal não conta apenas com o esforço próprio, mas também com importantes apoios e incentivos, os quais agradeço de coração.

À Professora Doutora Maria Dulce Cotrim, pela sua disponibilidade, pela orientação e pelo apoio oferecido.

A todos os amigos e familiares, pelo apoio incondicional em todos os momentos, amizade, paciência e compreensão pela minha ausência.

Por último, mas não em último, em especial para a minha querida avó, que me tem sempre no pensamento.

A todos dedico este trabalho!

RESUMO

A investigação clínica é uma actividade fundamental para o desenvolvimento do conhecimento e inovação na saúde, contribuindo, de forma estratégica, para a melhoria da saúde das populações, ao gerar cuidados de saúde mais eficazes e eficientes. Vivemos uma era em que a medicina se baseia na evidência. As evidências provêm de ensaios clínicos. O ensaio clínico é considerado um instrumento científico destinado a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos, farmacodinâmicos, a identificar os efeitos indesejáveis, a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva segurança ou eficácia.

Ensaio clínico cuidadosamente desenhado, conduzido e controlado são a forma mais segura para desenvolver novos tratamentos.

O cumprimento das boas práticas clínicas assegura que os direitos, a saúde e o bem-estar dos participantes estão protegidos e que os direitos dos participantes prevalecem sobre os interesses da ciência e da sociedade.

Os requisitos legais, regulamentares e éticos que regem os ensaios clínicos são muito elevados e, dessa forma, o envolvimento de profissionais qualificados é preponderante no cumprimento dos mesmos.

A presença do farmacêutico, como profissional de saúde e especialista do medicamento, é indispensável na gestão do circuito dos medicamentos experimentais (recepção, armazenamento, preparação, dispensa, recolha, devolução ou destruição) e dos dispositivos utilizados para a sua administração, garantindo a segurança, transparência e rastreabilidade de todo o processo. O acompanhamento farmacêutico é assegurado pelo farmacêutico através da validação da prescrição, promoção da adesão dos participantes à terapêutica, prestação de informação relativa, ao medicamento experimental, aos participantes, e a todos os profissionais envolvidos no ensaio clínico.

Palavras-chave: Ensaio Clínico, Medicamento, Farmacêutico

Abstract

Clinical research is a fundamental activity for the development of knowledge and innovation in health, contributing strategically to improve the health of populations, while generating health care more effective and efficient. We live in an era of “evidence-based medicine”. The evidence comes from clinical trials. The clinical trial is considered a scientific instrument intended to discover or verify the clinical, pharmacological, pharmacodynamics, to identify adverse reactions, to study absorption, distribution, metabolism and excretion of one or more medicinal products, in order to determine its safety or effectiveness.

Clinical trials carefully designed, conducted and controlled are the safe way to develop new treatments.

Compliance with good clinical practice ensures that the rights, health and welfare of participants are protected and that participants' rights take precedence over the interests of science and society.

Legal requirements, regulations and ethical principles that govern clinical trials are very high and the involvement of qualified professionals is essential in order to fulfill that requirements. The presence of the pharmacist as a health professional and drug specialist, is essential in the management of the circuit of experimental drugs (receiving, storage, preparation, dispensing, collection, return or destruction) and devices used for their administration, ensuring safety, transparency and traceability throughout the process. The pharmacist monitoring is ensured through validation of the prescription, promoting adherence to therapy participants, providing information relative to the experimental drug, to the participants and all professionals involved in the clinical trial.

Key words: Clinical trial, Drug, Pharmacist

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Científica
ICH	Conferência Nacional para a Harmonização (<i>International Conference on Harmonisation</i>)
ICH-GCP	Boas práticas clínicas (<i>Good Clinical Practices</i>)
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
RCM	Resumo das Características do Medicamento

ÍNDICE

1.	Introdução.....	8
2.	Ensaio clínico.....	8
2.1.	Importância do ensaio clínico.....	9
2.2.	Tipos de ensaios clínicos.....	9
2.3.	Fases de desenvolvimento.....	10
3.	Regulamentação em ensaios clínicos.....	10
3.1.	Guidelines e legislação nacional.....	11
3.2.	Boas Práticas Clínicas.....	12
3.3.	Documentação do ensaio clínico.....	13
3.3.1.	Protocolo ou plano de investigação clínica.....	14
3.3.2.	Registos.....	14
3.3.3.	Relatório final do estudo clínico.....	14
4.	Condução de ensaios clínicos.....	15
4.1.	Autoridades competentes.....	15
4.2.	Promotor.....	16
4.3.	Monitor.....	16
4.4.	Equipa de investigação.....	17
4.4.1.	Investigador.....	17
4.4.2.	Coordenador de ensaio clínico.....	18
4.4.3.	Enfermeiro.....	18
4.4.4.	Farmacêutico.....	18
4.4.5.	Técnico de laboratório.....	19
5.	O Farmacêutico e o circuito do medicamento experimental.....	19
5.1.	Circuito do medicamento.....	20
5.1.1.	Recepção.....	20
5.1.2.	Armazenamento.....	20
5.1.3.	Preparação.....	21
5.1.4.	Dispensa.....	21
5.1.5.	Recolha.....	21
5.1.6.	Devolução ou destruição.....	22
5.1.7.	Documentação.....	22
5.2.	Acto Farmacêutico.....	22
5.2.1.	Acompanhamento farmacêutico.....	23
5.2.2.	Informação ao participante.....	23
5.3.	Perfil do farmacêutico.....	24

6. Conclusão.....	25
7. Referências Bibliográficas.....	26

I. INTRODUÇÃO

A investigação clínica é uma actividade fundamental para o desenvolvimento do conhecimento e inovação na saúde, contribuindo, de forma estratégica, para a melhoria da saúde das populações, ao gerar cuidados de saúde mais eficazes, eficientes e adequados às necessidades individuais dos cidadãos e das populações no seu conjunto [1].

A investigação clínica promove o conhecimento, a inovação, a qualidade e a eficiência.

Os novos medicamentos são desenvolvidos através de vários ensaios controlados que permitam avaliar a sua segurança e eficácia.

Segundo a lei nº46/2004 de 19 de Agosto, ensaio clínico é “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva segurança ou eficácia” [2].

O seguimento de normas legais e princípios éticos proporcionam um equilíbrio entre o progresso na medicina e segurança dos participantes, ao assegurarem que os direitos dos participantes num ensaio clínico prevalecem sobre os interesses da ciência e da sociedade [3].

Ensaio clínico cuidadosamente desenhado, conduzido e controlado são a forma mais rápida e segura para desenvolver novos tratamentos.

Os requisitos legais, regulamentares e éticos que regem os ensaios clínicos são muito elevados e, dessa forma, o envolvimento de profissionais qualificados, como médicos e farmacêuticos, e experientes é preponderante no cumprimento dos mesmos.

2. ENSAIOS CLÍNICOS

Os ensaios clínicos são essenciais para confirmar a segurança e eficácia de novos medicamentos, bem como testar novas utilizações de medicamentos já comercializados.

2.1. Importância do ensaio clínico

Vivemos uma era em que a medicina se baseia na evidência. As evidências provêm de ensaios clínicos e contribuem para uma melhoria contínua na prática clínica diária, ao permitirem [4,5]:

- Melhor compreender a história natural das doenças;
- Avaliar a segurança e eficácia de uma nova medicação ou dispositivo num tipo específico de doentes;
- Avaliar a segurança e eficácia de diferentes doses de um fármaco daquela que é usada habitualmente;
- Avaliar a segurança e eficácia de um fármaco/dispositivo já comercializado para uma nova indicação (doença para a qual o fármaco não está especificamente aprovada);
- Avaliar se um novo fármaco/dispositivo é mais eficaz para a condição médica dos doentes do que o fármaco ou dispositivo já utilizados;
- Comparar a eficácia de duas ou mais intervenções aprovadas para uma doença específica.

2.2. Tipos de ensaios clínicos

Os ensaios clínicos apresentam diferentes desenhos consoante os objectivos e as metodologias definidas. O ensaio clínico pode ser:

Ensaio Clínico Multicêntrico Multinacional: Estudo realizado de acordo com um único protocolo, em mais de um centro de ensaio e em mais do que um país.

Ensaio Clínico Aberto: Estudo em que tanto o investigador como o doente sabem qual a medicação que está a ser administrada.

Ensaio Clínico Aleatorizado: Um ensaio em que todos os doentes são distribuídos ao acaso por dois ou mais grupos de tratamento.

Ensaio Clínico em Ocultação Simples: Estudo em que o investigador sabe que tratamento que o doente está a receber, mas o doente não tem acesso a essa informação.

Ensaio Clínico em Dupla Ocultação: Estudo em que nem o doente nem o investigador sabem qual o tratamento que o doente está a receber [6].

2.3. Fases de desenvolvimento

A experimentação clínica é precedida por testes pré-clínicos em laboratório e em animais.

Fase I

Tipo de Estudo sem objectivos terapêuticos. O principal objectivo é avaliar a segurança e tolerabilidade, bem como o perfil farmacocinético e farmacodinâmico do novo fármaco.

É realizado em cerca de 50-100 voluntários saudáveis [3].

Fase II

Estudo com objectivo terapêutico para avaliação da eficácia terapêutica, determinação da dose e do regime terapêutico, a relação dose/resposta, o perfil de segurança a curto prazo e concluir sobre a frequência e correcta de prescrição da dose (antes dos estudos de fase III).

Este tipo de estudos são realizados num pequeno número de doentes com a patologia (100-300 pessoas) seleccionados segundo critérios rigorosos [3].

Fase III

Estudo com objectivos terapêuticos pré autorização de introdução no mercado (AIM) multicêntricos comparativos, realizados em centenas de doentes (1000-5000) [3].

O objectivo é demonstrar a segurança e eficácia do novo fármaco em comparação com um fármaco “*standard*” ou placebo e investigar novas indicações para medicamentos já autorizados.

Fase IV

Ensaio clínico realizado com o fármaco Após-AIM e consistem em estudos de vigilância em muitos milhares de doentes, durante anos.

O objectivo é a obtenção de informação que permita otimizar o uso do medicamento, avaliar interacções medicamentosas e efeitos adversos adicionais (farmacovigilância).

3. REGULAMENTAÇÃO EM ENSAIOS CLÍNICOS

A investigação clínica deve ser realizada de forma transparente, de acordo com princípios éticos, seguindo processos de regulação, aprovação, supervisão e fiscalização que promovem a sua excelência e credibilidade e protejam a sociedade e o indivíduo [1].

Os ensaios clínicos têm evoluído no sentido da harmonização de procedimentos, focando-se na segurança dos doentes, sendo o consentimento livre e esclarecido de todos os participantes o denominador comum em todo e qualquer ensaio clínico. As questões éticas, os potenciais benefícios e alguns riscos inerentes à participação num ensaio clínico faz com que haja um equilíbrio entre o progresso da medicina e a segurança dos doentes, e a regulamentação dos ensaios clínicos é uma forma de assegurar que este equilíbrio é aceitável.

3.1. Guidelines e legislação nacional

Após a segunda guerra mundial, foi reconhecida a importância de haver um conjunto de princípios comuns que controlassem a investigação médica envolvendo humanos e, nesse sentido, após um ensaio em Nuremberg, em 1947 foi desenvolvido um código de dez princípios básicos (Código de Nuremberg) tornando obrigatória a obtenção do consentimento do sujeito da pesquisa. Subsequentemente, estes princípios foram incorporados na Declaração de Helsínquia, um documento adaptado pela Associação Médica Mundial, em 1964 [7].

Em termos gerais, a Declaração de Helsínquia estabelece os seguintes princípios [8]:

- A investigação nos humanos deve seguir princípios científicos aceites e deve basear-se em experimentação animal e laboratorial, adequadamente executada, bem como no conhecimento da literatura científica;
- Os potenciais benefícios devem prevalecer sobre os riscos previstos;
- Os interesses do sujeito devem prevalecer sobre os interesses da sociedade;
- O ensaio planeado deve ser avaliado quanto á sua aceitabilidade ética por uma comissão de ética independente;
- Cada sujeito envolvido deve ser completamente informado e deve compreender o objectivo e a natureza do ensaio, bem como os benefícios e riscos, e dar o seu livre consentimento para participar. O consentimento pode ser livremente retirado a qualquer momento. Em alguns casos, e segundo salvaguardas importantes, um tutor legal pode dar o consentimento para participação no ensaio clínico;
- Todas as precauções devem ser tomadas no sentido de salvaguardar a privacidade dos participantes e minimizar o impacto da investigação na sua integridade física e mental e na sua personalidade.

Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina inclui um capítulo dedicado à investigação científica, sendo de destacar [9]:

- A consagração do primado do ser humano no sentido da prevalência do bem-estar humano sobre o interesse único da sociedade e da ciência;
- O consentimento livre e esclarecido da pessoa como regra geral de qualquer intervenção no domínio da saúde, conferindo especial protecção às pessoas que careçam de capacidade para prestar o seu consentimento;
- A consagração da liberdade do exercício da investigação científica no domínio da biomedicina no respeito pela protecção do ser humano.

A necessidade de uniformizar os requisitos necessários para o desenvolvimento dos medicamentos nos três mercados farmacêuticos globais (União Europeia, Japão e Estados Unidos) levou à constituição da Conferência Nacional para a Harmonização (ICH). A norma para as Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP) é considerada como um padrão para o desenvolvimento e condução de ensaios clínicos, facilitadora da aceitação mútua, pelas autoridades regulamentares, de orientações clínicas referentes a qualidade, eficácia e segurança [3,10].

A Directiva 2001/20/EC refere-se às disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano.

A realização de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano é regulada pelo regime jurídico estabelecido pela Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto, que transpõe para a ordem jurídica nacional a Directiva 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril [2].

3.2. Boas Práticas Clínicas

Boa Prática Clínica é um padrão de qualidade científica e ética internacional para desenhar, conduzir, registar e reportar ensaios que envolvam a participação de sujeitos humanos. O cumprimento com este padrão assegura que os direitos, a saúde e o bem-estar dos participantes estão protegidos [10].

O objectivo da *guideline* é uniformizar os padrões de qualidade e princípios éticos.

Os princípios fundamentais que regem as Boas Práticas Clínicas são:

- Os ensaios clínicos devem ser conduzidos segundo os princípios éticos que tiveram a sua origem na Declaração de Helsínquia;
- Um ensaio só deve ser iniciado e continuado quando o benefício justifica o risco;
- Os direitos, segurança e bem-estar dos participantes devem prevalecer sobre os interesses da ciência e a da sociedade;
- A informação clínica e não clínica disponível deve adequada para suportar a realização do ensaio clínico proposto;
- Os ensaios clínicos devem descritos detalhadamente num protocolo;
- O ensaio clínico deve ser conduzido em concordância com o protocolo previamente aprovado por uma comissão de ética independente;
- As decisões médicas devem ser da responsabilidade de um médico qualificado;
- Cada indivíduo envolvido num ensaio clínico deve estar qualificada em termos de educação, treino, e experiência para a realização das respectivas tarefas;
- O consentimento livre e esclarecido dos participantes deve ser obtido previamente à participação no ensaio;
- Toda a informação do ensaio clínico deve ser registada, manuseada e guardada de forma a permitir adequada transmissão, interpretação e verificação;
- A privacidade e confidencialidade dos participantes devem ser garantidas;
- O medicamento experimental deve ser fabricado, manuseado e armazenado de acordo com as Boas Prática de Fabrico (*Good Manufacturing Practices*) e devem ser usados de acordo com o protocolo aprovado;
- Procedimentos que garantam a qualidade de todos os aspectos do ensaio devem ser implementados.

3.3. Documentação do ensaio clínico

Uma boa documentação constitui parte essencial de um sistema de garantia de qualidade, que deve ser transversal a todo o ensaio clínico, e é uma ferramenta chave para operar segundo as Boas Práticas e assegurar a credibilidade do ensaio.

3.3.1. Protocolo ou plano de investigação clínica

O ensaio clínico é cuidadosamente desenhado, conduzido e controlado segundo um protocolo, ou seja, um documento que descreve a justificação, os objectivos, a concepção, a metodologia, a monitorização, os aspectos estatísticos, a organização e a condução de um estudo, assim como o arquivo dos respectivos registos, incluindo as versões sucessivas e as alterações do documento [2].

No decorrer do ensaio clínico, o promotor pode introduzir modificações ao protocolo desde que estas não alterem o balanço benefício/risco previamente estabelecido. As alterações ao protocolo devem ser notificadas às autoridades competentes.

Qualquer desvio a um protocolo aprovado deve ser documentado e justificado pelo investigador ou pela pessoa designada pelo investigador.

3.3.2. Registos

Segundo as Boas Práticas, o que não está documentado, não aconteceu! É de extrema importância registar todas as observações imediatamente de forma a serem fidedignas e exactas.

Os registos devem ser atribuíveis, legíveis, contemporâneos, originais e correctos.

Os dados devem ser registados directamente em formulários oficiais e qualquer correcção deve ser devidamente justificada, assinada, datada e não deve esconder a entrada inicial.

Os registos devem ser mantidos durante o período de tempo requerido pelos requisitos regulamentares ou pelo promotor.

O investigador deve dar acesso directo aos documentos e registos do ensaio se requerido pelo monitor, auditor, comissão de ética ou autoridade regulamentar.

3.3.3. Relatório final do estudo clínico

Documento que descreve os resultados e a avaliação do estudo clínico, após a sua conclusão, considerando todas as observações de todos os seus participantes [1,2].

A elaboração do relatório final é da responsabilidade do investigador.

4. CONDUÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

O promotor (pessoa, singular ou colectiva, instituto ou um organismo), responsável pela concepção, realização, gestão ou financiamento do ensaio clínico, deve submeter a proposta de realização de ensaios clínicos às entidades competentes, estando sujeitas a uma aprovação por parte das mesmas.

4.1. Autoridades competentes

A realização de um ensaio clínico está dependente da aprovação/parecer prévio de duas entidades independentes: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) e a Comissão de Ética para a Investigação Científica (CEIC).

A CEIC é o organismo independente constituído por profissionais ligados à área da saúde e a outras áreas de actividade, cuja missão é garantir a protecção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos, através da emissão de um parecer ético sobre os protocolos de investigação que lhe são submetidos e através da monitorização de todos os ensaios clínicos.

O promotor deve requerer ao INFARMED a autorização para a realização do ensaio clínico e pedir um parecer à CEIC.

O pedido de autorização para a realização de ensaios clínicos apresentado deve incluir, entre outros elementos:

- O protocolo;
- A brochura do investigador (compilação dos dados clínicos e não clínicos relativos à intervenção em estudo relevante para a investigação em seres humanos);
- A identificação completa do promotor do ensaio clínico, do investigador, do investigador principal ou do investigador-coordenador;
- A identificação e as qualificações de todos os membros da equipa de investigação envolvidos no ensaio clínico;
- A identificação dos centros de estudo envolvidos, bem como a declaração emitida pelo responsável dos centros de estudos clínicos indicando os termos da respectiva participação;

- A identificação das respectivas autoridades competentes, bem como, se existirem, os pareceres das comissões de ética aí proferidos;
- O *dossier* do medicamento experimental, no caso de ensaio clínico com medicamento experimental.

O INFARMED pode, durante a avaliação do pedido de autorização, solicitar, ao requerente, informações ou documentos complementares.

A emissão do parecer, por parte da CEIC, fundamenta-se na avaliação, entre outros, da pertinência do estudo clínico e da sua concepção, dos benefícios e os riscos previsíveis, do protocolo, da aptidão do investigador principal e dos restantes membros da equipa, do prazo e as condições de acompanhamento clínico dos participantes após a conclusão do ensaio clínico e do procedimento de obtenção do consentimento informado, incluindo a adequação da informação a prestar, as modalidades de recrutamento, os montantes e as modalidades de retribuição dos investigadores e participantes, e, o circuito e acessibilidade do medicamento experimental. No decurso desta avaliação, a CEIC pode solicitar, ao requerente, informações complementares.

O parecer elaborado pela CEIC é enviado ao requerente e ao INFARMED.

O INFARMED e a CEIC dispõem de um prazo para deliberarem sobre o pedido de autorização e o pedido de parecer, respectivamente [2].

4.2. Promotor

O promotor é a pessoa, singular ou colectiva, instituto ou um organismo responsável pela concepção, realização, gestão ou financiamento do ensaio clínico.

O promotor é responsável máximo pela qualidade e integridade do ensaio clínico.

4.3. Monitor

O monitor é o profissional designado pelo promotor para acompanhar o estudo clínico, verificar as informações e dados coligidos, garantir que os dados são registados de forma correcta e completa, verificar a informação prestada a toda a equipa de investigação e verificar se o armazenamento, a distribuição, a evolução e a documentação dos materiais em investigação cumprem as boas práticas clínicas. O monitor deve manter o promotor informado relativamente à evolução do ensaio [2].

4.4. Equipa de investigação

A equipa de investigação que participa num ensaio clínico deverá ser composta geralmente por médicos, enfermeiros e farmacêuticos, qualificados para o exercício da actividade de investigação. A equipa de investigação deverá acompanhar os participantes durante todo o período do ensaio clínico. Todos os elementos desta equipa deverão ter as competências e o conhecimento detalhado do ensaio clínico de forma a estarem preparados para responder a todas as questões que poderão ser levantadas pelos participantes.

Os requisitos legais, regulamentares e éticos são muito elevados e todos os profissionais que integram esta equipa multidisciplinar têm um papel preponderante no cumprimento dos mesmos.

4.4.1. Investigador

O investigador de um ensaio clínico é um profissional de saúde com competência clínica e científica, e experiência para realizar o ensaio clínico de acordo com as exigências legais e regulamentares. O investigador principal é responsável por toda a equipa de investigação num centro de ensaio e pode delegar funções a outros investigadores, denominados por co-investigadores.

Segundo a lei nº46/2004 de 19 de Agosto, um investigador num ensaio clínico é de uma forma generalizada, responsável por:

- Garantir a realização do ensaio clínico em conformidade com as boas práticas clínicas e as exigências legais e regulamentares aplicáveis;
- Obter o consentimento informado dos participantes;
- Cumprir os deveres de recolha, registo e notificação de reacções e acontecimentos adversos;
- Propor ao promotor alterações ao protocolo bem como suspensão dos estudos, sempre que ocorram razões justificativas;
- Assegurar que as informações clínicas recolhidas durante o estudo estão contidas nas fichas clínicas, e elaborar um relatório final do estudo clínico;
- Garantir a confidencialidade na preparação, realização e conclusão do estudo clínico, bem como das informações respeitantes aos participantes no estudo clínico;
- Responsabilizar-se pelo acompanhamento médico dos participantes durante a condução do ensaio e após a conclusão do mesmo e manter o responsável do centro de ensaio informado do seu andamento.

O investigador é o responsável máximo no centro de ensaio, devendo assegurar o cumprimento do protocolo e das boas práticas clínicas através de recursos humanos e instalações adequados.

4.4.2. Coordenador de ensaio clínico

O Coordenador de Ensaio Clínico (*Study Coordinator*) é o membro da equipa de investigação que no centro de ensaio participa na gestão de ensaios clínicos e recursos humanos, assegurando a interligação entre as diversas entidades envolvidas, internamente entre o laboratório local, a farmácia, a equipa de enfermagem e o investigador. E também externamente com o promotor, monitor (quando actuando por uma *Contract Research Organization*), laboratórios centrais, entre outros [5].

4.4.3. Enfermeiro

O enfermeiro ou equipa de enfermeiros é designado pelo investigador principal pode intervir em diversos processos do ensaio clínico e da logística do centro de ensaio onde o estudo se realiza, dos quais:

- Medição de sinais vitais, peso e altura;
- Administração do medicamento;
- Colheita de sangue para análise laboratorial;
- Comunicação de eventos adversos que detecte ao investigador e agir em caso de situação de emergência.

Em alguns centros de ensaio onde ocorrem ensaios clínicos, este profissional pode ainda assumir funções de Coordenador de Ensaio Clínico [5].

4.4.4. Farmacêutico

O farmacêutico do ensaio clínico é a pessoa responsável por organizar, conservar e planear a gestão do produto de investigação de um ensaio clínico desde a recepção até à devolução [5]:

- Recepção do medicamento experimental;
- Armazenamento do medicamento experimental (segundo as condições protocoladas);
- Controlo da temperatura de armazenamento;
- Preparação e dispensa da medicação experimental;
- Armazenamento da medicação experimental utilizada (para contabilidade);
- Controlo e pedido de *stock* de medicação experimental.

4.4.5. Técnico de laboratório

O técnico de laboratório num ensaio clínico é designado pelo investigador principal para realizar funções laboratoriais. Este profissional é responsável por executar e supervisionar todas as tarefas e técnicas de laboratório exigidas pelo protocolo, por preparar e manusear as amostras de sangue e plasma e gerir todo o laboratório [5].

5. O FARMACÊUTICO E O CIRCUITO DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL

O farmacêutico intervém desde a autorização de fabrico ou importação do medicamento experimental até ao circuito do medicamento nas unidades de saúde onde se realiza o ensaio clínico.

O medicamento experimental é fabricado ou importado mediante autorização pelo INFARMED.

O titular de autorização de fabrico ou importação deve dispor de um farmacêutico qualificado responsável por garantir o cumprimento das boas práticas de fabrico na produção e controlo de cada lote de medicamento experimental, desde a recepção das matérias-primas, passando pela produção, controlo de qualidade e libertação final do lote. No caso de um medicamento importado, o farmacêutico responsável deve garantir que foram cumpridas as boas práticas de fabrico [2].

A presença do farmacêutico é exigida no serviço farmacêutico da unidade de saúde onde se realizam os ensaios clínicos. O farmacêutico responsável indicado deve possuir qualificação na área das boas práticas clínicas e garantir o cumprimento dos requisitos relativos ao circuito dos medicamentos experimentais e dos dispositivos utilizados para a sua administração, bem como dos demais medicamentos já autorizados necessários ou

complementares à realização de ensaios clínicos [1]. O farmacêutico é responsável pela gestão das amostras na implementação, durante o ensaio e no final do ensaio, face ao investigador e o monitor.

Os serviços farmacêuticos são os responsáveis pelo circuito do medicamento: recepção, armazenamento, preparação, dispensa, recolha e devolução ou destruição, e a gestão do processo deve ser feita de forma a garantir segurança, responsabilidade, transparência e rastreabilidade [11].

A aprovação da realização de ensaios clínicos também está dependente da apresentação de uma declaração por parte dos serviços farmacêuticos a atestar possuir as condições físicas e recursos humanos necessários para a condução do ensaio.

Os serviços farmacêuticos devem dispor de uma área própria com controlo de acessos e dispor de estruturas que assegurem o armazenamento adequado e segregado do medicamento experimental, como por exemplo frigoríficos próprios com redundâncias de energia e alarmes sonoros, áreas de quarentena separadas, controlos de temperatura e humidade.

Idealmente cada farmacêutico deverá ser responsável por cerca de 15 ensaios [11].

Todas as etapas inerentes ao circuito do medicamento experimental devem ser registadas, datadas e assinadas pelo farmacêutico, por forma a garantir a transparência e rastreabilidade.

5.1. Circuito do medicamento

5.1.1 Recepção

O promotor deverá fazer prova das condições de transporte do medicamento, especialmente, no transporte de medicação termolábil e os serviços farmacêuticos são responsáveis pela verificação e confirmação da chegada do medicamento nas condições técnicas exigíveis para assegurar a qualidade.

5.1.2. Armazenamento

O armazenamento do medicamento experimental deve ser efectuado de acordo com as condições definidas pela brochura do investigador ou RCM (Resumo das Características do Medicamento) e comprovado mediante registo. O medicamento experimental deve ser

armazenado em armários ou frigorífico, se aplicável, de acesso controlado pelo farmacêutico responsável, cujas entradas e saídas devem ser registadas em impresso apropriado.

5.1.3. Preparação

A preparação de medicamentos, quando aplicável, deve ser efectuada segundo procedimentos definidos, utilizando os recursos adequados e garantindo sempre o cumprimento das boas práticas. As boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulado estão enumeradas na Portaria nº594/2004, de 2 de Junho, e incluem normas relativas a pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas, materiais de embalagem, manipulação, controlo de qualidade e rotulagem [12].

5.1.4. Dispensa

Os serviços farmacêuticos dispensam os medicamentos e acompanham a monitorização do fármaco em investigação. No acto da dispensa devem ficar registado quem cedeu, que medicamento experimental ou dispositivo foi cedido, para quem se destina e quem recebeu (médico, enfermeiro ou o próprio participante ou familiar, no caso de ensaio clínico realizado em ambulatório). O farmacêutico, como especialista do medicamento, deve assegurar que o medicamento é administrado adequadamente (via de administração, dosagem) e que o enfermeiro é conhecedor de toda a informação necessária (como administrar, o que fazer em caso de acidente, como devolver à farmácia).

O “acompanhamento, vigilância e controlo da distribuição, dispensa e utilização de medicamentos” integra o conteúdo do acto farmacêutico [13].

5.1.5. Recolha

A medicação não utilizada deve ser recolhida e armazenada pelos serviços farmacêuticos. As embalagens vazias dos medicamentos utilizados também devem ser recolhidas.

É de extrema importância manter o medicamento experimental inventariado, por forma a provar que o medicamento experimental foi correctamente administrado, ou seja, que não ocorreu sub-dosagem ou sobredosagem, tomando elevada importância quando é necessário fazer o rastreamento do circuito do medicamento perante resultados anómalos, por exemplo.

5.1.6. Devolução ou destruição

Os serviços farmacêuticos são responsáveis por garantir que a devolução ou destruição dos medicamentos é feita de acordo com procedimentos definidos pela instituição e de acordo com as boas práticas. A base de dados central deve ser actualizada com a informação das quantidades recepcionadas e devolvidas.

5.1.7. Documentação

Os serviços farmacêuticos devem dispor da seguinte documentação antes de iniciarem um ensaio clínico:

- Protocolo aprovado pelas autoridades reguladoras;
- Brochura do investigador e/ou RCM's dos medicamentos envolvidos no protocolo de estudo, aprovados pelas autoridades reguladoras e cedidos pelo promotor, conforme aplicável;
- Cópias dos certificados de libertação de lote do medicamento em estudo.

Os circuitos farmacêuticos devem elaborar um documento descritivo do circuito do medicamento experimental contendo elementos relativos à recepção, ao armazenamento, à dispensa, à administração do medicamento experimental e à recolha do medicamento ou que resta dele (como por exemplo o material de embalagem no qual estava acondicionado) [11].

5.2. Acto Farmacêutico

O farmacêutico no ensaio clínico, como profissional com responsabilidades definidas, está associado ao serviço farmacêutico no centro de ensaio, no entanto o acto farmacêutico, actividade que requer especialização em qualquer das áreas de intervenção farmacêutica, poderá estar presente noutras fases do ensaio como sejam a elaboração do protocolo e da brochura do investigador, documentos imprescindíveis para a realização do ensaio, no processo de avaliação do protocolo, na participação da Comissão de Ética para a Investigação Científica, na avaliação e validação de prescrições, na informação e consulta sobre os medicamentos junto dos profissionais de saúde e dos participantes, bem como no acompanhamento do participante antes e após a administração do medicamento experimental e consequentemente na detecção e notificação de reacções adversas.

5.2.1. Acompanhamento farmacêutico

O acompanhamento farmacêutico é o conjunto de processos desenvolvidos pelos farmacêuticos que procuram assegurar os resultados das terapêuticas prescritas. Incluem a validação farmacêutica da prescrição, promoção da adesão dos participantes à terapêutica, informação relativas ao medicamento experimental aos participantes, e a todos os profissionais envolvidos (enfermeiro e investigador).

Hoje em dia, o farmacêutico está na vanguarda do atendimento ao doente através de cuidados farmacêuticos, e no ensaio clínico é um elemento chave na avaliação da prescrição, tendo em consideração toda a informação clínica do participante, bem como no recrutamento de potenciais participantes em ensaios clínicos [14].

Na avaliação da prescrição, o farmacêutico deve avaliar se a dose é a indicada, bem como se existe a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos e interações medicamentosas, tendo em consideração a informação clínica e terapêuticas farmacológicas a que o participante possa estar a ser sujeito. Toda esta informação pode ser transmitida ao farmacêutico através de um relatório elaborado pelo médico, mas o ideal será o farmacêutico acompanhar as consultas clínicas a que o participante é sujeito antes da concretização do ensaio e após o ensaio clínico por forma a controlar a adesão terapêutica.

5.2.2. Informação ao participante

Segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, é um dever do farmacêutico, como agente de saúde e especialista do medicamento, colaborar com todos os profissionais de saúde, promovendo junto deles e do doente a utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos e assegurar-se que, na dispensa do medicamento, o doente recebe informação correcta sobre a sua utilização [13]. Informar o participante do ensaio clínico sobre o medicamento experimental, os benefícios e os riscos, sem comprometer a confidencialidade, é um dever legal e deontológico da prática farmacêutica.

O farmacêutico desempenha um importante papel no cumprimento da ocultação em investigação, principalmente no ensaio duplamente cego, ou seja, no ensaio em que o participante e o médico desconhecem o fármaco que está sob investigação, visando subtraí-los a subjectividade e influência. Assim, o farmacêutico é importante ao garantir que os participantes são exaustivamente informados e esclarecidos dos riscos e benefícios do protocolo de investigação.

Além disso, é um dever do farmacêutico, principalmente estando a desempenhar funções numa área que gera desassossegos e preocupações éticas, como o ensaio clínico, de manter-se constantemente informado sobre os pareceres e resoluções do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida em relação às implicações de natureza ética e social resultantes das aplicações das novas tecnologias à vida humana [13].

5.3. Perfil do farmacêutico

No exercício da sua profissão, o farmacêutico deve ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que nela se encerra, o dever ético de a exercer com a maior diligência, zelo e competência [13]. Para assegurar que a gestão do circuito do medicamento experimental, ao nível do centro de ensaio, é feita de forma a garantir segurança, responsabilidade, transparência e rastreabilidade no processo, o farmacêutico deve ser organizado, estar disponível e apresentar capacidade de iniciativa e inovação, por forma a aumentar a qualidade e eficácia dos serviços prestados.

Segundo o Código Deontológico, “considerando a constante evolução das ciências farmacêuticas e médicas, o farmacêutico deve manter actualizadas as suas capacidades técnicas e científicas para melhorar e aperfeiçoar constantemente a sua actividade, por forma que possa desempenhar conscientemente as suas obrigações perante a sociedade”.

O exercício de funções no ensaio clínico exige especialização, e só se coaduna com um gosto e motivação para a investigação e a procura de formação contínua.

6. CONCLUSÃO

A compreensão do papel do farmacêutico no ensaio clínico só é possível após um enquadramento científico, legal e ético.

O farmacêutico no ensaio clínico, como profissional com responsabilidades definidas, está associado ao serviço farmacêutico no centro de ensaio, como responsável pelo circuito do medicamento, imprescindível para garantir a segurança e qualidade do medicamento experimental e dispositivos. Fazendo uma reflexão sobre os deveres do farmacêutico como especialista do medicamento, é perceptível a importância da sua presença no acompanhamento farmacêutico, através da validação da prescrição, na promoção da adesão dos participantes à terapêutica, prestação de informações aos participantes, e a todos os profissionais envolvidos, e na monitorização. A responsabilidade, zelo e competência com que executa as suas tarefas e as capacidades de iniciativa e inovação que caracterizam o farmacêutico do ensaio clínico acabarão por ser formalmente reconhecidas pelas entidades reguladoras.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Proposta de Lei n.º 146. *Presidência do Conselho de Ministros*. Lisboa (2013)
- [2] Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto. *Diário da República n.º 195 - I Série A*. Assembleia da República. Lisboa (2004)
- [3] VALE, Maria – Ética da Investigação. [Acedido em 27 de Agosto de 2013]. Disponível em www.ihmt.unl.pt/docs/Etica-da-Investigacao.pdf
- [4] CALIFF, Robert – Clinical Trials. ROBBERTSON, David; WILLIAMS, Gordon. *Clinical and Translational Science*. 2009. P13-37.
- [5] RIBEIRO, Luísa – Coordenação e Organização de um Ensaio Clínico num Centro de Ensaio – Formação em Investigação Clínica – Coimbra 29 e 30/10/2010
- [6] ROCHE. Tipos de Ensaio clínicos [Acedido a 2 de Setembro de 2013]. Disponível em: <http://www.roche.pt>
- [7] BINNS, Richard; DRISCOLL, Bryan. *Regulation of Clinical Trials in Europe. Special reports*. 5 (2000) 205-209
- [8] World Medical Association Declaration of Helsinki. *Ethical Principles for Medical research Involving Human Subjects*. October 2008.
- [9] Decreto do Presidente da República n.º1/2001, de 3 de Janeiro. *Diário da República n.º 2 - I Série A*. Presidência da República. Lisboa (2001)
- [10] ICH Topic E6 (R1). *Guideline for Good Clinical Practice*. EMEA. July 2002.
- [11] CEIC - Circuito dos produtos medicinais investigacionais e auxiliares em ensaio clínico. Março 2013. [Acedido em 03 de Setembro de 2013]. Disponível em <http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/NOTICIAS>.
- [12] Portaria n.º594/2004, de 2 de Junho. *Diário da República n.º 129 - I Série B*. Ministério da Saúde. Lisboa (200)
- [13] Ordem dos Farmacêuticos – Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos
- [14] DURRANT, Karen. *Pharmacist's role in enhancing patient participation in clinical trial research*. *Broad Review Article*. 2006.