



Vera Lúcia Leal Alves

**Elaboração de um protocolo de ensaio clínico:
aspectos éticos e científicos**

Dissertação de Mestrado na área científica de Ciências Farmacêuticas,
especialidade de Farmacologia Aplicada, orientada pela Professora Doutora Maria Dulce F. Cotrim

Junho de 2012



Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Agradecimentos

O meu primeiro agradecimento é dirigido à Professora Doutora Maria Dulce F. Cotrim, pelo imenso carinho e paciência que sempre me demonstrou, pelas prontas respostas às minhas dúvidas, pelas muitas orientações e pela disposição do seu conhecimento para o avançar deste trabalho.

Agradeço também a minha mãe, Eunice Leal, pelo apoio incondicional em todos os momentos.

Um bem-haja, a todos os meus amigos, em especial à Ana Ferreira, Vera Lopes, Joana Cardal e Patrícia Duarte, que tantas palavras de força e coragem me deram a cada passo.

A todos, muito obrigada!

Índice

I.	Introdução	2
II.	História da legislação normativa da investigação biomédica	4
III.	Definir ética nos ensaios clínicos	15
IV.	Tipos de investigação biomédica	16
V.	Ensaio pré-clínicos	17
VI.	Ensaio clínicos	18
VII.	Farmacovigilância	19
VIII.	Estudos observacionais	20
IX.	Placebo	21
X.	Circuito do medicamento experimental	21
XI.	Protocolo	24
XII.	Brochura do investigador	30
XIII.	Consentimento informado (livre e esclarecido)	36
XIV.	Acessibilidade ao medicamento experimental	41
XV.	Interacção multidisciplinar	43
XVI.	Boas Práticas Clínicas	43
XVII.	Equipa de investigação	45
XVIII.	Boas Práticas de Fabrico	52
XIX.	Estudos pré-clínicos	53
XX.	Acordos financeiros	55
XXI.	Pagamento aos participantes	56
XXII.	Seguros	57
XXIII.	Conclusão	58
XXIV.	Bibliografia	59

I. Introdução

Podemos dizer que a primeira referência a um ensaio clínico data de 605 A.C., sendo evidente o seu longo percurso até à actualidade. Todo o processo de desenvolvimento de um ensaio clínico é fortemente marcado pela égide da evolução, bem como a atenção dada à protecção dos participantes.

A Lei nº46/2004, de 19 de Agosto, define ensaio ou ensaio clínico como *“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 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”*.

A evolução da experimentação médica nem sempre terá sido um processo digno. E como resposta a inúmeras desumanidades cometidas, neste tipo de processo, surgiu em 1947 o Código de Nuremberga, documento, que contém directrizes que atentam à ética de experimentação médica.

Posteriormente surgiram outros documentos orientadores, tais como: a Declaração Universal dos Direitos do Homem em 1948 e mais tarde, em 1964 a Declaração de Helsínquia.

Nesta altura, a ética em ensaios clínicos começa a ser amplamente discutida, e as etapas de cada ensaio clínico pormenorizadamente definidas.

Antes mesmo de um ensaio clínico ser submetido à Comissão de Ética, é definido que tipo de estudo se trata, quais os ensaios pré-clínicos realizados e seus resultados, e por conseguinte a delineação de todas as características do ensaio clínico.

O ensaio clínico proposto à Comissão de Ética e as Autoridades Reguladoras, terá que apresentar determinadas características consoante a fase do ensaio, o tipo de estudo, o objectivo, a população e a duração.

Já numa fase de pós-autorização de introdução de mercado é necessário obter estudos de farmacovigilância e estudos observacionais.

Durante a investigação científica ocorre a necessidade de comparar o medicamento em estudo com outro já existente ou mesmo um placebo. O próprio placebo também envolve questões éticas.

Ensaio Clínicos

Todo o circuito do medicamento experimental está relacionado com o ensaio clínico, exigindo rigor científico e ético.

O documento que descreve todo o ensaio clínico é designado de protocolo, estando o mais estratificado possível para fácil e rápida compreensão.

A brochura do investigador, como o nome indica, é o documento destinado ao investigador e a todos os profissionais envolvidos no ensaio clínico, em que são descritos os dados clínicos e não-clínicos relativos ao medicamento experimental.

O consentimento informado é outro item fundamental num ensaio clínico, avaliado com elevado rigor pela Comissão de Ética.

A acessibilidade ao medicamento experimental é da responsabilidade do promotor, mesmo após a conclusão do ensaio clínico até à introdução efectiva do medicamento inicialmente em estudo, no mercado.

Um ensaio clínico é um processo com elevada interacção multidisciplinar, desde a área médica à jurídica, passando pela informática e estatística.

A adequação do ensaio clínico aos Manuais de Boas Práticas Clínicas (BPC) e Boas Práticas de Fabrico (BPF) é essencial para a obtenção de resultados de qualidade ética e científica.

O seguimento destes dois manuais pressupõe a participação de profissionais qualificados e treinados para a realização de ensaios clínicos.

Os estudos pré-clínicos são fundamentais para o desenho e condução de um ensaio clínico, pois permitem obter informações da farmacologia, farmacocinética e toxicidade do medicamento experimental em animais, bem como a definição da primeira dose a usar em humanos.

Os acordos financeiros, o pagamento a participantes do ensaio clínico e os seguros conferem protecção judicial tanto ao promotor, investigador e participantes do ensaio clínico.

Analisando os dados estatísticos disponibilizados pela Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), podemos observar que desde 2008, o número total de pedidos de pareceres para a realização de um ensaio clínico e de pareceres para alteração substancial tem vindo a aumentar gradualmente, leia-se: 508 em 2006, 594 em 2007, 563 em 2008, 572 em 2009, 588 em 2010 e 656 em 2011 (site CEIC.pt).

II. História da legislação normativa da investigação biomédica

A investigação é o acto seguido por um protocolo elaborado com a finalidade de estudar e analisar rigorosamente os dados observados, ou a observar de modo a responder a questões científicas relevantes para a sociedade.

A investigação compreende a elaboração de teorias, princípios, relações ou acumulação de informação que pode ser provada por métodos científicos idóneos, de observação e inferência.

Mesmo o melhor método deve ser continuamente melhorado quanto á eficácia, eficiência, acessibilidade e qualidade.

A investigação médica com seres humanos tem como objectivo a melhoria dos procedimentos profilácticos, diagnósticos e terapêuticos e o conhecimento da etiologia e patogénese da doença.

Toda a investigação nasce com uma dúvida quanto a uma questão científica.

Define-se ensaio clínico ao estudo que envolva intervenção clínica com seres humanos, doentes ou voluntários saudáveis, segundo um protocolo bem definido, com o objectivo de gerar conhecimento científico.

O protocolo especifica todos os pormenores da investigação médica com seres humanos, ou seja, a questão ou questões a responder pela pesquisa, existindo sempre objectivos primários e secundários; a duração do ensaio; o número e a selecção dos participantes, particularizando os critérios de inclusão e exclusão; a indicação da participação de comparador activo ou placebo; as técnicas de pesquisa e as estatísticas a utilizar de modo a validar os dados obtidos. (Vale, 2009a)

No inicio do século passado, ainda que a lista de medicamentos de uso humano disponíveis já fosse extensa, apenas cerca de uma dúzia usufruíam de eficácia terapêutica à luz dos conhecimentos actuais.

Apenas entre 1921 e 1941, com a descoberta da insulina, das sulfamidas e da penicilina, despertou o interesse pela investigação de novas substâncias farmacologicamente activas. Depois disto, ocorreram enormes investimentos da indústria química pela área farmacêutica.

Ensaio Clínicos

Inicialmente os objectivos ficaram aquém da realidade, mas as quatro décadas seguintes foram bastante férteis quanto ao aparecimento de numerosas famílias de produtos farmacêuticos, que deram capacidade terapêutica à medicina até aí bastante limitada. Neste espaço de tempo surgiram nomeadamente: novos antibióticos, tuberculostáticos, corticosteróides, citostáticos, psicotrópicos, diuréticos, anti-hipertensores, anti-diabéticos, fibrinolíticos, anti-lipidémicos, inibidores da síntese de ácido úrico, anti-inflamatórios não esteróides, antagonistas da bomba de prótons.

Por esta altura, a indústria farmacêutica tornou-se detentora da maior fatia na investigação e produção de fármacos (Velo, 2009).

Durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), cientistas alemães forçaram milhares de judeus a participar em experiências desumanas. Estas eram experiências obtidas sem o consentimento dos participantes, causavam dor desnecessária, sofrimento e morte. Não existia benefício para os indivíduos nem justificação científica adequada. Em resposta à divulgação da experimentação médica não ética surge em 1947 o Código de Nuremberga.

O Código de Nuremberga é um marco na história da humanidade, institui normas de revisão e conduta sobre os aspectos éticos envolvidos na pesquisa em seres humanos. Aspectos éticos tão básicos como o consentimento voluntário do ser humano, justificação científica à experimentação, a inadmissão do sofrimento físico ou mental, a condução do ensaio apenas por pessoas cientificamente qualificadas e o direito da suspensão da participação por parte do voluntário a qualquer momento do estudo.

Mais detalhadamente, o Código de Nuremberga possui 10 itens, todos eles de extrema importância.

O primeiro item proclama o consentimento voluntário do ser humano. Isto implica que a pessoa possua o livre *arbítrio* de escolha sem qualquer influência e com o conhecimento suficiente ao tomar uma decisão, ou seja a natureza, a duração e a finalidade da experiência, os métodos, os inconvenientes e os riscos da participação. O investigador tem como dever e responsabilidade pessoal a garantia na qualidade do consentimento.

Ensaio Clínicos

O segundo ponto refere que apenas se pode recorrer as experiências que produzam resultados vantajosos para a sociedade, não podendo de maneira nenhuma serem casuais ou desnecessários.

O ponto de partida para a prática de ensaios clínicos deve ser sempre com base em ensaios pré-clínicos, com resultados em animais e no conhecimento da evolução da doença ou outro problema em estudo, de acordo com o terceiro ponto do Código de Nuremberga.

O quarto item ressalva que seja qual for a experiência deve ser isenta de sofrimento ou danos desnecessários, quer físicos, quer materiais.

O artigo seguinte acautela que não deve ser realizada qualquer experiência em que haja suspeita que daí advenha morte ou invalidez permanente, excepto quando o próprio médico investigador se submeter à experiência.

O sexto ponto refere que a importância do problema que o investigador se propõe resolver está directamente relacionado com o grau de risco a aceitar.

O sétimo item refere que para proteger o participante de qualquer possibilidade de dano, invalidez ou morte, mesmo que remota, devem ser tomados todos os cuidados necessários.

O item seguinte cita que a experiência apenas pode ser acompanhada por pessoas cientificamente qualificadas.

O penúltimo ponto do Código de Nuremberga menciona que o participante tem o direito de se retirar da experiência a qualquer momento.

E, por fim, o último item consigna que o investigador deve estar consciente para a suspensão da experiência em qualquer momento do seu decurso, caso para tal existam razões razoáveis para acreditar que a sua continuação provavelmente causará dano, invalidez ou morte dos participantes (Nuremberg Code, 1947).

No ano seguinte, ou seja em 1948, a Organização das Nações Unidas (ONU) adota a Declaração Universal dos Direitos do Homem.

Na Declaração de Genebra, revisão dos preceitos morais do Juramento de Hipócrates, o médico assume que “*A Saúde do meu doente será minha primeira consideração*”.

Ensaio Clínicos

Em 1964 surge a Declaração de Helsínquia, redigida pela Associação Médica Mundial, que consiste num conjunto de regras de conduta e princípios éticos que orientam a investigação com seres humanos.

A Declaração de Helsínquia começa por referir que o conhecimento e consciência de um médico estão ao serviço da saúde do povo.

A aplicação dos resultados da experiência de laboratório em seres humanos é imprescindível para a evolução da humanidade, logo era imperativo haver um guia para todos os médicos que trabalham na investigação clínica. De qualquer modo, nenhum médico é isento de responsabilidades criminais, civis e éticas.

É importante distinguir que existe investigação clínica com finalidade terapêutica para um determinado doente e investigação clínica que tem como objectivo principal a evolução da ciência e do conhecimento, sem objectivo terapêutico para o próprio doente.

Em 1975, na cidade de Tóquio surge a primeira revisão da Declaração de Helsínquia. Na Declaração inicial apenas existiam 5 princípios básicos, que passam a ser 12 após a primeira revisão. Neste encontro as principais alterações à declaração inicial, baseiam-se na preocupação ambiental e com os animais envolvidos na investigação; no aspecto legal da investigação; na formalização de protocolos experimentais e foi concedida a primazia ao individuo sobre a sociedade em estudos não-terapêuticos.

Apenas em 1983, em Veneza se procedeu à segunda revisão. Com esta revisão é sublinhado a necessidade do consentimento de menores, sempre que possível.

A terceira revisão foi efectuada em 1989 em Hong Kong, mantendo o mesmo número e qualidade de princípios fundamentais mas especificando a função e a estrutura da comissão independente.

Na África do Sul, no ano de 1996, foi efectuada a quarta revisão da Declaração de Helsínquia. Por esta altura é discutida a utilização de placebo em estudos em que não haja nenhum método comprovado de diagnóstico ou de terapêutica comprovada.

A quinta revisão, foi realizada no ano de 2000 em Edimburgo, sendo a mais profunda até então. Na introdução são acentuados os direitos do individuo e surge, também, um guia para avaliar em que medida a proposta de investigação cumpre os padrões éticos esperados. Com esta revisão ocorre a remoção da distinção entre terapêutica e investigação não-terapêutica, de modo a enfatizar a aplicação mais geral

Ensaio Clínicos

dos princípios éticos. A revisão ética é reformulada de modo a incluir o tecido humano e a publicação de resultados, a responsabilizar o indivíduo medicamente qualificado em prol do doente, assim como instituir a primazia das exigências éticas sobre as leis e regulamentos.

Outra das alterações profundas passa pela introdução do conceito de justiça social, afirmando que *“a investigação só se justifica se houver uma probabilidade razoável de que as populações nas quais a investigação é realizada beneficiarem dos resultados da investigação”*.

Outra novidade passa pela introdução do conceito de que após a conclusão do estudo os participantes do ensaio clínico devem ter garantia de acesso à intervenção melhor comprovada durante o mesmo, como uma questão de justiça social.

A última actualização da Declaração de Helsínquia, efectuada em 2008, em Seul, Coreia do Sul, tem como ponto-chave o maior nível de protecção dos seres humanos relativamente à anterior.

Actualmente os princípios básicos da Declaração de Helsínquia são:

- A Associação Médica Mundial formulou a Declaração de Helsínquia como uma declaração de princípios éticos para a investigação médica envolvendo seres humanos, incluindo a investigação com material humano identificável e os dados respectivos. Esta Declaração destina-se a ser lida como um todo e cada um de seus parágrafos não devem ser aplicados sem considerar todos os outros que sejam relevantes.
- Embora a Declaração seja dirigida principalmente aos médicos, a Associação Médica Mundial encoraja outros participantes em investigações clínicas envolvendo seres humanos a adoptar estes princípios.
- É dever do médico promover e salvaguardar a saúde dos doentes, incluindo aqueles que estão envolvidos em investigação clínica. O conhecimento do médico e a sua consciência são dedicados ao cumprimento desse dever.
- A Declaração de Genebra da Associação Médica Mundial vincula o médico com as palavras: *“A saúde do meu doente será minha primeira preocupação”*, e

Ensaaios Clínicos

o Código Internacional de Ética Médica declara que *"Um médico deve agir no melhor interesse do doente aquando da prestação de cuidados médicos."*

- A evolução médica é baseada na investigação que, em última análise deve incluir estudos envolvendo seres humanos. Populações que estão sub-representadas na investigação médica devem ter acesso apropriado à participação no estudo.
- Em investigação clínica envolvendo seres humanos, o bem-estar do sujeito do ensaio deve prevalecer sobre todos os outros interesses.
- O objectivo principal da investigação clínica envolvendo seres humanos é entender as causas, desenvolvimento e efeitos das doenças e melhorar a prevenção, diagnóstico e intervenções terapêuticas (métodos, procedimentos e tratamentos). Mesmo as melhores intervenções actuais devem ser avaliadas continuamente através da investigação clínica relativa a segurança, eficácia, eficiência, acessibilidade e qualidade.
- Na prática e na investigação clínica, a maioria das intervenções envolvem riscos e encargos.
- A investigação clínica está sujeita a padrões éticos que promovem o respeito por todos os assuntos humanos e proteger a sua saúde e direitos. Algumas populações são particularmente vulneráveis e necessitam de protecção especial. Estes incluem aqueles que não podem dar ou recusar o consentimento por eles mesmos e aqueles que podem ser vulneráveis a coerção ou indevida influência (presos, estudante, etc.).
- Os médicos devem considerar a ética, as normas legais e regulamentares e as normas para investigação envolvendo seres humanos dos seus próprios países, assim como as normas aplicáveis e os padrões internacionais.

Ensaio Clínicos

Princípios da investigação clínica

- Os médicos que participam na investigação clínica têm o dever de proteger a vida, saúde, integridade, dignidade, direito à autodeterminação, privacidade e confidencialidade dos dados pessoais dos sujeitos do estudo.
- A investigação clínica deve ser baseada em experiências de laboratório e com animais, em profundo conhecimento da literatura científica e outras fontes de informação relevantes, assim como em princípios morais e científicos. O bem-estar dos animais utilizados na pesquisa deve ser respeitado.
- Devem ser tomados cuidados apropriados na conduta da investigação clínica que possam prejudicar o ambiente.
- O desenho e a realização de cada estudo envolvendo seres humanos deve ser claramente descrito num protocolo. Este protocolo deve conter uma declaração das considerações éticas envolvidas e deve indicar que princípios da Declaração de Helsínquia foram abordados. O protocolo deve incluir informações sobre financiamento, patrocinador, afiliações institucionais, outros possíveis conflitos de interesse, incentivos para os indivíduos e disposições para o tratamento e/ou compensações para o sujeito do ensaio caso fique prejudicado em consequência da sua participação. O protocolo deve descrever os acordos feitos pelo promotor e o centro de ensaio para o acesso pós-estudo pelos participantes às intervenções identificadas como benéficas no estudo ou acesso a outros cuidados apropriados ou benefícios.
- O protocolo de investigação tem que ser apresentado para análise, com comentários, orientação e aprovação pela CEIC antes do início do estudo. Esta comissão é independente do investigador, do promotor ou de qualquer outra influência indevida. Deve ter em consideração as leis e regulamentos do país ou países em que a investigação vai ser realizada, bem como as normas internacionais aplicáveis. A CEIC deve ter o direito de monitorizar

Ensaio Clínicos

os estudos em curso. O investigador deve fornecer informações de monitorização à CEIC, especialmente informações sobre quaisquer incidências adversas e graves. Nenhuma alteração ao protocolo pode ser feita sem a análise e aprovação da CEIC.

- A investigação clínica envolvendo seres humanos deve ser conduzida somente por indivíduos com formação científica adequada. Estudos com doentes ou voluntários saudáveis requerem a supervisão de um médico competente e qualificado e/ou outro profissional de saúde. A responsabilidade pela protecção de assuntos da investigação deve recair sempre sobre o médico ou outro profissional de saúde e nunca nos participantes. Salvo se o participante não cumprir os deveres a que se obrigou quando assinou o consentimento informado, é então responsabilizado por tal.
- Os estudos envolvendo uma população desfavorecida ou vulnerável só se justifica se a pesquisa é uma resposta às necessidades de saúde e às prioridades desta população, e se há uma probabilidade razoável de que essa população possa beneficiar dos resultados da investigação.
- Todo o trabalho de investigação envolvendo seres humanos deve ser precedido de cuidadosa avaliação dos possíveis riscos e encargos para os indivíduos e as comunidades envolvidas, em comparação com os benefícios previstos para eles e para outros indivíduos ou comunidades afectadas pela condição sob investigação.
- Todas as informações do ensaio clínico devem estar disponíveis ao público.
- O médico investigador deve conhecer em detalhe os riscos do ensaio clínico. Quando os riscos superarem os benefícios esperados, o médico deve suspender imediatamente o ensaio clínico. O mesmo acontece caso haja provas conclusivas de resultados positivos e/ou resultados benéficos.

Ensaio Clínicos

- O ensaio clínico é realizado apenas quando os benefícios superam os riscos e encargos inerentes aos participantes.
- A participação de pessoas competentes como sujeitos de ensaios deve ser voluntária.
- Todas as precauções devem ser tomadas para proteger a privacidade dos participantes, a confidencialidade de suas informações pessoais e para minimizar o impacto do estudo sobre sua integridade física, mental e social.
- Na investigação clínica envolvendo seres humanos competentes, cada participante em potencial deve ser adequadamente informado dos objectivos, métodos, fontes de financiamento, quaisquer possíveis conflitos de interesse, afiliações institucionais do investigador, os benefícios previstos e potenciais riscos do estudo e qualquer desconforto que possa ocorrer, e quaisquer outros aspectos relevantes do estudo. O participante em potencial deve ser informado do direito de se recusar a participar no estudo ou de retirar o seu consentimento para participar a qualquer momento, sem retaliação. Deve ser dada especial atenção às necessidades de informação específicas do potencial individual, bem como aos métodos utilizados para entregar as informações. Depois de garantir que o potencial participante entendeu a informação, o médico ou outro indivíduo apropriadamente qualificado deve então procurar o participante potencial para dar livremente o consentimento informado, por escrito. Se o consentimento não puder ser expresso e assinado pelo participante por não ser pessoa competente (crianças ou pessoas mentalmente incapacitadas) deve ser assinado pelo representante legal.
- Para a investigação médica com material humano identificável ou dados, os médicos devem normalmente obter o consentimento para a recolha, análise, armazenamento e/ou reutilização das amostras que deverá ser analisado e aprovado também pela CEIC.

Ensaio Clínicos

- Quando se procura o consentimento informado para a participação num ensaio clínico, não deve haver qualquer relação de dependência com o médico para que o participante não assine sob pressão. Em tais situações, o consentimento informado deve ser procurado por um indivíduo devidamente qualificado que é completamente independente deste relacionamento.
- Para os participantes que são incapazes de transmitir o seu consentimento informado, o médico deve procurar os representantes que estão legalmente autorizados para esse efeito. Estes indivíduos não devem ser incluídos num estudo quando não existe a possibilidade de benefício para eles, a menos que seja destinado a promover a saúde da população representada pelo sujeito potencial, o estudo não pode ser realizado com pessoas competentes ou impliquem riscos mínimos.
- Quando o potencial participante do ensaio clínico é não tem capacidades cognitivas de avaliação, ou seja considerado incapaz, o médico deve procurar o seu parecer favorável às decisões sobre a sua participação, para além de obter o consentimento informado do representante legalmente autorizado. A oposição do potencial participante deve ser respeitada.
- Existem ensaios clínicos em que a característica física ou mental em estudo é a condição que impede o possível participante de dar o seu consentimento livre e esclarecido. Em tais circunstâncias, o investigador deve obter o consentimento informado do representante legalmente autorizado. Caso seja impossível contactar o representante legal e não seja possível adiar a investigação, esta prossegue sem o consentimento informado. O protocolo do presente ensaio clínico terá que contemplar esta situação e por conseguinte com aprovação pela comissão de ética. De qualquer modo, o consentimento livre e esclarecido terá que ser obtido o mais rapidamente possível.

- Os autores, editores e editoras têm obrigações éticas em relação à publicação dos resultados. Os autores têm o dever de tornar público os resultados dos estudos em seres humanos e são responsáveis pela integridade e precisão dos seus relatórios. Eles devem aderir às directrizes éticas aceites para relatórios. Resultados negativos e inconclusivos, bem como positivos devem ser publicados ou de outra forma disponibilizados ao público. Fontes de financiamento, afiliações institucionais e conflitos de interesse devem ser declarados na publicação. Relatórios de pesquisa em desacordo com os princípios da Declaração de Helsínquia não devem ser aceites para publicação.

Princípios adicionais à investigação clínica combinada com assistência médica

- O médico pode combinar investigação clínica com cuidados médicos apenas na medida em que a investigação é justificada pelo seu valor potencial, diagnóstica ou terapêutica preventiva e se o médico tem boas razões para acreditar que a participação no estudo não afecta adversamente a saúde dos doentes que foram recrutados.
- Os benefícios, riscos, encargos e eficácia de uma nova intervenção devem ser testados comparativamente com as melhores intervenções actualmente comprovadas, excepto nas seguintes circunstâncias:
 - O uso de placebo, ou nenhum tratamento, é aceitável em estudos quando não existe nenhuma terapêutica com efeitos comprovados, ou
 - Sempre que, por razões metodológicas cientificamente sólidas o uso de placebo é necessário para determinar a eficácia ou segurança de uma intervenção e os doentes que recebem placebo ou nenhum tratamento não serão sujeitos a qualquer risco de dano grave ou irreversível. Esta opção não deve ser tomada com frequência.
- Na conclusão do estudo, os doentes que participaram têm o direito de ser informados sobre o resultado deste e compartilhar todos os benefícios que

Ensaio Clínicos

dele resultam, por exemplo, o acesso a intervenções identificadas como benéficas ou a outros cuidados apropriados.

- O médico deve informar detalhadamente o doente dos aspectos relacionados com o estudo. A recusa do doente em participar ou retirar-se do ensaio clínico nunca deve interferir na relação médico-doente.
- No tratamento de um doente, onde intervenções de eficácia comprovada não existem ou foram ineficazes, o médico, depois de procurar aconselhamento especializado, com o consentimento informado do doente ou do representante legal, pode usar uma intervenção não comprovada se no ensaio, esta ofereça esperança de salvar vida, restabelecer a saúde ou aliviar sofrimento. Sempre que possível, esta intervenção deve ser objecto de investigação, desenhada para avaliar a sua segurança e eficácia. Em todos os casos, as novas informações devem ser registadas e, quando apropriado, disponibilizadas à comunidade científica.

Em 1962, a Food and Drug Administration (FDA) determina, após o caso da talidomida, que os medicamentos deverão provar serem eficazes e seguros. Já em 1988, foi conferida a FDA uma maior autoridade e responsabilidade para a aprovação de novos medicamentos e tratamentos.

No ano 1990 foi constituída a Conferência Internacional para a Harmonização (ICH) para ajudar a eliminar as diferenças existentes nos requisitos necessários para o desenvolvimento dos medicamentos nos três mercados farmacêuticos globais: União Europeia (EU), Japão e Estados Unidos (USA). A iniciativa da ICH promoveu um aumento na eficiência do desenvolvimento de novos medicamentos, melhorando a sua disponibilidade para os doentes. A ICH preparou uma orientação detalhada para o conteúdo da brochura do investigador. Seis anos depois, as normas para as Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP) são aceites pelos três mercados, sendo consideradas como *bíblia* para o desenvolvimento e condução de ensaios clínicos.

De acordo com a Lei nº46/2004 de 19 de Agosto, que aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano em Portugal, um ensaio ou ensaio clínico traduz “*qualquer investigação conduzida no ser*

Ensaio Clínicos

humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou 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 e eficácia”.

A confirmação da segurança e a eficácia de novos medicamentos está totalmente dependente dos ensaios clínicos, assim como o conhecimento de novas utilizações de medicamentos já comercializados. Segundo a Roche Portugal – Ensaio Clínicos, *“Ensaio clínicos cuidadosamente desenhados, conduzidos e controlados são a forma mais rápida e segura de desenvolver novos tratamentos”.*

Aquando do desenho de um ensaio clínico é necessário avaliar cuidadosamente as questões éticas, os riscos e o seu impacto nos doentes. Os potenciais benefícios resultantes da participação dos doentes em determinado ensaio clínico, têm que se sobrepôr ao risco que a investigação possa envolver.

Nem sempre o doente que se submete a um ensaio clínico irá beneficiar do tratamento em investigação, pode apenas procurar o apoio ou conforto, que resulta de uma monitorização e acompanhamento atento de uma equipa de investigação experiente e qualificada.

III. Definir ética nos ensaios clínicos

Ética é o conjunto de normas de comportamento e formas de vida através do qual o homem tende a realizar o valor do bem. (Ética – conceitos e classificações)

“A palavra ‘bioética’ designa um conjunto de pesquisas, de discursos e práticas, via de regra pluridisciplinares, que têm por objecto esclarecer e resolver questões éticas suscitadas pelos avanços e a aplicação das tecnociências biomédicas.” (Hottois, 2001)

Então a Bioética tem como função auxiliar a saúde pública a ponderar e equilibrar, por meio de decisões razoáveis e prudentes: o respeito pelas liberdades e pelos direitos individuais; os interesses da comunidade e a responsabilidade governamental de proteger a saúde dos seus cidadãos (Silva, 2008).

Pela mesma ordem de ideias, a decisão ética tem em conta os riscos associados à investigação clínica na população, tais como: intensidade, magnitude, natureza, duração, probabilidade, iminência, severidade; a probabilidade de eficácia da intervenção; custo das acções, avaliação da duração e intensidade de restrições ou violações dos direitos humanos e avaliação em termos éticos da justiça das intervenções, tal como a igualdade ou equidade no acesso aos benefícios.

Em situações de conflito entre liberdade individual e interesses colectivos é imprescindível ressaltar os princípios éticos da autonomia individual, do bem-estar da comunidade, de não causar danos, do consentimento livre e esclarecido, da liberdade de locomoção, do direito à informação, da privacidade das informações e da precaução.

Quando a ética e a ciência se cruzam, intervêm aspectos tão diferentes tais como culturais, económicos, espirituais, políticos, educacionais e legais.

Como base à investigação biomédica ética existem sete exigências:

1. Valor social e científico da investigação;
2. Validade científica da investigação;
3. Correcta selecção dos sujeitos para o ensaio clínico;
4. Relação benefício/risco favorável;
5. Revisão independente do protocolo de investigação;
6. Garantia do consentimento informado; e
7. Respeito pelos sujeitos do estudo (Silva, 2008).

IV. Tipos de estudo em investigação biomédica

Existem três tipos de estudos na presente área de investigação: estudos pré-clínicos, estudos clínicos e estudos epidemiológicos ou observacionais. Ocorrendo por esta ordem consecutiva.

Os estudos pré-clínicos são estudos laboratoriais, relativamente pequenos mas que impõem elevado rigor por parte do investigador.

Nos estudos clínicos é utilizada a aleatorização por parte do investigador, exigindo uma intervenção activa no sujeito de investigação.

Quanto aos estudos epidemiológicos ou observacionais, como o nome indica, contemplam unicamente a observação, sem intervenção activa. Estes ainda podem ser subdivididos em três grupos conforme a causalidade, passo a citar:

- Estudos epidemiológicos experimentais – o investigador controla a exposição e utiliza a aleatorização como metodologia;
- Estudos pseudo-experimentais – o investigador controla a exposição mas não utiliza a aleatorização;
- Estudos não-experimentais ou observacionais – o investigador apenas regista a informação, sem controlar a exposição (Vale, 2009c).

V. Ensaio pré-clínicos

Os ensaios pré-clínicos referem-se a toda a investigação realizada anteriormente aos ensaios em seres humanos, ou seja aos ensaios clínicos de fase I.

Os ensaios pré-clínicos podem ser ensaios *in vitro*, efectuadas em órgãos isolados ou culturas celulares, ou *in vivo*, realizado num organismo no seu todo.

Durante os estudos pré-clínicos são executados estudos farmacodinâmicos, de farmacocinética, eficácia farmacológica, toxicológicos e é determinada a primeira dose em humanos. Todas estas avaliações apenas são possíveis se o modelo animal for o mais recomendável para uma determinada finalidade, apesar das diferenças qualitativas e quantitativas nas respostas biológicas em animais e humanos.

Os testes pré-clínicos sobre toxicidade incluem testes sobre toxicidade aguda, sub-crónica, crónica e reprodutiva, assim como carcinogenicidade e tolerância local.

Os testes sobre toxicidade aguda proporcionam uma primeira impressão quanto ao facto de uma substância ser ou não tóxica. Nestes testes, a substância é administrada a duas espécies diferentes. Deste modo, o intervalo entre a dose eficaz e a dose tóxica pode ser determinado. Nos testes de toxicidade sub-crónica, a substância é administrada repetidamente, assim é possível adquirir novos conhecimentos sobre eventuais efeitos tóxicos de uma administração prolongada. Durante os testes sobre toxicidade crónica, a substância é administrada repetidamente utilizando métodos de aplicação planeado. Através da utilização dos resultados desta

Ensaio Clínicos

administração prolongada, os investigadores podem determinar a menor dose (planeada para o ser humano) e a dose mais elevada (tóxica).

A toxicidade reprodutiva estuda o efeito do fármaco a nível da procriação. Esta denominação inclui, testes sobre teratogenicidade, fertilidade, toxicidade perinatal, pós-natal e geracional.

A avaliação da carcinogenicidade estuda o possível aumento do desenvolvimento de tumores.

A análise da tolerância total destina-se a estudar o potencial irritante e alergénico (edema, eritema e fototoxicidade) dos medicamentos experimentais de acordo com a via de administração utilizada.

Para a determinação da primeira dose em humanos é necessário determinar “*No Observed Adverse Effect Level*” – NOEL, com a ajuda dos testes de toxicidade; converter NOEL em “*Human Equivalent Dose*” – HED e determinar “*Maximum Recommended Starting Dose*” – MRSD. Será ainda necessário utilizar um factor de correcção que pode variar de acordo com o grau de toxicidade do medicamento experimental.

VI. Ensaio clínicos

Um ensaio clínico é estratificado em quatro fases, em cada uma destas fases existe tipo de estudo, objectivo, população e duração diferentes.

Na fase I não existem objectivos terapêuticos. Esta fase executa a avaliação inicial de segurança e tolerabilidade do novo fármaco em indivíduos saudáveis e por vezes em indivíduos com patologia grave, por exemplo SIDA ou cancro. Assim é observado o comportamento do novo medicamento no organismo humano, ou seja avaliado o perfil farmacocinético e farmacodinâmico. São apenas necessárias entre 20 a 80 pessoas durante algumas semanas para levar a cabo a primeira fase de um ensaio clínico.

Na fase II já é testada a eficácia clínica. Esta fase possui vários objectivos nomeadamente: avaliação da eficácia terapêutica, determinação da dose-resposta e do perfil de segurança a curto prazo. A população em estudo nesta fase possui a patologia

Ensaio Clínicos

ou a condição em estudo, é seleccionada segundo rigorosos critérios e nunca serão menos de 25 nem mais de 100 indivíduos, tendo a duração de semanas a meses.

Os investigadores na fase II lidam com uma população relativamente homogénea em que é administrada uma gama de regimes posológicos. Resultando deste exercício a dose ideal para o tratamento. Os doentes nesta fase são vigiados cuidadosamente por investigadores médicos, que podem identificar os potenciais riscos o mais precocemente possível.

Aquando da fase III ocorre o registo dos efeitos do tratamento na população alvo já em larga escala. Nesta fase, sucede o ensaio comparativo para demonstrar e/ou confirmar o benefício terapêutico do medicamento, em estudo, contra o placebo e/ou o medicamento comparador. De novo a eficácia e a segurança são avaliadas. É nesta fase que se obtêm a relevância estatística para a obtenção da Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Entre 200 a 10000 pessoas participam nesta fase que pode durar desde meses a anos, em condições muito semelhantes às do contexto clínico para o qual o fármaco se destina.

A última fase de um ensaio clínico, Fase IV, ocorre após a AIM. O objectivo desta fase consiste na optimização do uso do medicamento, avaliação de interacções medicamentosas e efeitos adversos (farmacovigilância), descrição do padrão de uso do medicamento, estudos de suporte ao marketing e estimativa de novas formulações. Pode durar anos e envolver até milhões de pessoas (Roche Portugal).

VII. Farmacovigilância

O estudo de pós-autorização define-se como um estudo sobre o uso de um medicamento fora do ensaio clínico, dirigido de acordo com as características aprovadas. Têm como objectivo obter dados de segurança, quanto a efeitos adversos, rejeitando metodologias invasivas de diagnóstico ou de monitorização.

Os estudos de segurança de pós-autorização de introdução no mercado remetem para um estudo fármaco-epidemiológico ou para um ensaio clínico bem delineado pela AIM, de modo a confirmar, caracterizar ou quantificar um problema de

segurança não detectado em estudos anteriores. Também é possível neste tipo de estudos quantificar as reacções adversas e identificar factores de risco.

Este tipo de estudos é aplicado nas seguintes situações:

- Medicamento com nova estrutura química ou novo modelo de actividade;
- Incerteza relativamente a evidência clínica da toxicidade animal;
- Incerteza relativamente ao perfil de segurança;
- Necessidade de melhor quantificar efeitos adversos verificados em ensaios clínicos e clarificar factores de risco;
- Utilização muito específica, necessitando de monitorização clínica (Vale, 2009c).

A contínua monitorização da segurança do medicamento na prática clínica está amplamente reconhecida e fomentada pelo promotor. Como complemento, existem meios de alerta de segurança que detectam potenciais riscos, promovendo a vigilância contínua.

VIII. Estudos observacionais

Os estudos observacionais são estudos que utilizam um medicamento fora do contexto do ensaio clínico (Vale, 2009c).

O tipo de desenhos investigacionais habitualmente utilizados são, nomeadamente, estudos observacionais de coortes, estudos de vigilância de caso e caso controle, ensaios clínicos envolvendo aleatorização de doentes (com ou sem tratamento).

Os estudos observacionais de coortes baseiam-se na observação normal da prática clínica em que o medicamento é prescrito. A população deve ser representativa e não seleccionada, os critérios de exclusão baseiam-se nas contra-indicações e será conveniente ter um grupo comparador. O grupo comparador deve ter a doença ou indicação para o medicamento em estudo utilizando uma terapêutica alternativa.

IX. Placebo

“O placebo é a substância ou intervenção que o profissional de saúde crê ser biomédica e farmacologicamente inactiva para a condição em tratamento” (Vale, 2009a). No entanto, o seu uso é passível de originar controvérsias.

O problema evidente do placebo prende-se com a revelação ao doente da sua utilização. Caso o doente tenha conhecimento da sua utilização é anulado o seu propósito.

Actualmente existem duas correntes de opinião, a “ortodoxia do placebo” e a “ortodoxia do controlo activo”.

A “ortodoxia do placebo” reitera a necessidade de ensaios controlados por placebo, pois mesmo quando a terapêutica é eficaz, esta pode não ser superior à do placebo, devido por exemplo a melhorias espontâneas.

“Ensaio sem braço de placebo podem induzir em erro ao concluir que determinada substância tem eficácia terapêutica, quando na realidade não é superior à do placebo.” (Vale, 2009a).

No que concerne a “ortodoxia do controlo activo”, a primeira linha de pensamento sacrifica os princípios éticos e os direitos de bem-estar dos doentes por um presumível rigor científico. Porém o que não possui qualidade científica não pode ser ético.

Esta corrente assenta na ideologia de que um ensaio clínico tem como objectivo mostrar que um novo medicamento é melhor que o existente, respeitando a Declaração de Helsínquia que afirma “Os benefícios, riscos e eficácia de uma nova terapêutica devem ser comparados com o melhor método profiláctico, diagnóstico ou terapêutico” existente.

X. Circuito do medicamento experimental

Todo o processo de investigação efectuado de forma ética presume rigor e adequação do ensaio clínico, sendo que o circuito do medicamento experimental não é excepção.

Ensaaios Clínicos

Por conseguinte, esta fase garante tanto a segurança e bem-estar dos sujeitos de investigação, como a credibilidade dos dados a obter e a validade científica dos ensaios.

A Lei nº 46/2004 define medicamento experimental como a forma farmacêutica de uma substância activa ou placebo, testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo os medicamentos cuja introdução haja sido autorizada, mas sejam utilizados ou preparados, quanto à forma farmacêutica ou acondicionamento, de modo diverso da forma autorizada, ou seja utilizados para uma indicação não autorizada ou destinados a obter mais informações sobre a forma autorizada.

A utilização do medicamento experimental exige um circuito da competência do farmacêutico que obrigatoriamente integra a equipa do centro de ensaio.

No artigo 41º, Circuito do medicamento experimental, da Lei nº 46/2004 está descrito como sendo da responsabilidade técnica e logística dos serviços farmacêuticos hospitalares dos estabelecimentos integrados no Serviço Nacional de Saúde, a armazenagem e dispensa dos *“medicamentos experimentais e os dispositivos utilizados para a sua administração, bem como os demais medicamentos já autorizados, eventualmente necessários ou complementares à realização de ensaios”*, e os *“registos e confirmação do armazenamento da utilização dos medicamentos destinados à realização dos ensaios”*(Gouveia, 2010).

O Decreto-Lei nº 102/2007, que complementa a Lei nº46/2004, estabelece os princípios e directrizes de boas práticas clínicas, no que respeita à concepção e notificação de ensaios clínicos em seres humanos que envolvam medicamentos experimentais, delimitada no nº1 do artigo 5º em que *“o investigador e os membros da sua equipa envolvidos na realização de ensaios, devem dispor de qualificações académicas e profissionais e de experiência consentâneas, com o desenvolvimento das respectivas tarefas”*.

No Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, Decreto-Lei nº 288/2001, o acto farmacêutico é responsável pelas actividades de armazenamento, preparação e dispensa de medicamentos. Estando clarificada a aplicação em Portugal das normas orientadoras de Boas Práticas Clínicas adoptadas pelo Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) e publicadas pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). Assim sendo, a responsabilidade e as funções relacionadas com o medicamento

Ensaio Clínicos

experimental, tais como de armazenamento, preparação e dispensa são da responsabilidade do farmacêutico.

Contudo nem sempre existe serviço farmacêutico no centro de ensaio.

O ensaio clínico realizado em centros de ensaio integrados em estruturas de saúde com serviço farmacêutico, deve inserir no pedido de parecer à CEIC referente ao circuito do medicamento os seguintes elementos:

- Documento “*circuito do medicamento*”;
- Declaração do director do serviço farmacêutico do centro de ensaio, em que este assume ter tomado conhecimento do protocolo do estudo e da brochura do investigador; declara que o serviço farmacêutico possui as condições técnicas, infra-estruturas e recursos humanos para assegurar o circuito do medicamento experimental; identifica o farmacêutico responsável pelo circuito do medicamento experimental e o farmacêutico que o substitui em caso de impedimento;
- Impressos a utilizar para a prescrição e registo associados à recepção, armazenamento, preparação (quando aplicável), dispensa, administração, devolução e inutilização.

Quanto ao documento “*circuito do medicamento*” deve conter os passos seguintes: recepção; armazenamento e dispensa do medicamento experimental; preparação e administração do mesmo; devoluções e inutilizações; brochura do investigador, protocolo e autorizações.

A recepção dos medicamentos em estudo (incluindo placebo e medicação concomitante) apenas pode ser realizada no serviço farmacêutico do centro, pelo farmacêutico responsável do ensaio clínico ou pelo farmacêutico que o substitui.

O acesso ao medicamento experimental armazenado só pode ser feito pelo farmacêutico responsável ou pelo farmacêutico designado para o substituir. O investigador apenas pode ter acesso ao medicamento experimental para fins de controlo da execução do protocolo.

O farmacêutico do ensaio clínico é também responsável pela dispensa do medicamento experimental. Esta é individual, efectuada directamente ao sujeito de investigação ou, indirectamente, através do investigador ou enfermeiro. Em situação excepcional, para medicamentos de administração em situação de emergência poderão existir stocks avançados no serviço clínico, sob controlo do serviço farmacêutico.

Em caso de necessidade de preparação do medicamento experimental (citotóxicos, anti-infecciosos, nutrição, etc.) existe um procedimento de preparação que será cumprido pelo serviço farmacêutico, de acordo com os requisitos técnicos aplicáveis.

A administração do medicamento experimental deve seguir as normas técnicas a si aplicáveis.

Quanto às devoluções e inutilizações, todos os procedimentos aplicáveis devem estar descritos segundo a legislação em vigor. O promotor tem a obrigatoriedade de recolha das embalagens vazias e medicamentos não utilizados e consequente entrega ao farmacêutico. O promotor autoriza e está responsabilizado pelos custos da destruição dos mesmos, no prazo estabelecido com o centro de ensaio.

Antes mesmo do início do ensaio clínico devem estar disponíveis no serviço farmacêutico a brochura do investigador, assim como o protocolo e a cópia das autorizações para o início do mesmo (CEIC, Infarmed).

O Decreto-lei nº288/2001 sublinha que as equipas de investigação possuem um carácter multidisciplinar tecnicamente adequado ao desenho do ensaio, incluindo: médico/ farmacêutico / enfermeiro / outros profissionais (técnicos de imagiologia, electrocardiograma, etc.). A Lei nº 46/2004 apresenta-se totalmente omissa relativamente às estruturas que não possuem serviço farmacêutico.

No que respeita aos ensaios clínicos realizados em unidades de saúde sem serviço farmacêutico deverá ser contratado um farmacêutico e o procedimento a seguir será exactamente igual.

XI. Protocolo

O protocolo é definido na Lei nº 46/2004 como “o documento que descreve os *objectivos, a concepção, a metodologia, os aspectos estatísticos e a organização de um ensaio, incluindo as versões sucessivas e as alterações daquele documento*”.

Ensaio Clínicos

A estrutura do protocolo deverá ser a seguinte, segundo o manual de BPC:

I. Informação geral

- a. Título, número de identificação e data do protocolo. Qualquer emenda(s) também deve ter o(s) número(s) e data (s).
- b. Nome e endereço do promotor e monitor (se diferente do promotor).
- c. Nome e cargo da(s) pessoa(s) a assinar o protocolo, assim como a alteração do mesmo para o promotor.
- d. Nome, endereço, título e telefone do perito médico (ou dentista, quando apropriado) do promotor para o ensaio clínico.
- e. Nome e título do investigador(es) que é (são) responsável pela condução do ensaio clínico, e o endereço e número de telefone(s) do local do ensaio(s).
- f. Nome, endereço, título e telefone do médico qualificado (ou dentista, se aplicável), que é responsável por decisões médicas (ou deontológicas) (se diferente do investigador).
- g. Nome(s) e endereço(s) de laboratório clínico(s) e outro departamento médico e/ou técnico(s) e/ou instituições envolvidas no ensaio clínico.

II. Informações de fundo

- a. Nome e descrição do medicamento experimental.
- b. Resumo das conclusões de estudos não clínicos que têm significado clínico e de ensaios clínicos que são relevantes para o presente ensaio.
- c. Resumo dos potenciais riscos e benefícios conhecidos, se houver para os participantes.
- d. Descrição e justificação para a via de administração, dosagem, regime posológico e duração do tratamento(s).

Ensaio Clínicos

- e. Declaração de que o ensaio clínico será realizado em conformidade com o protocolo, as BPC e as exigências regulatórias aplicáveis(s).
- f. Descrição da população a ser estudada.
- g. Referências bibliográficas e dados relevantes que fornecem base para o ensaio clínico.

III. Finalidade e objectivos do ensaio clínico

Descrição detalhada da finalidade e objectivos do ensaio clínico.

IV. Desenho do estudo

A integridade científica do ensaio e a credibilidade dos dados obtidos depende substancialmente da concepção do ensaio. A descrição do desenho do estudo, deve incluir:

- a) Declaração específica dos objectivos primários e secundários, se houver, para ser medido durante o ensaio.
- b) Descrição do tipo de ensaio a ser realizado (por exemplo, duplamente-cego, estudo controlo-placebo, em paralelo) e diagrama esquemático do desenho do estudo, com procedimentos.
- c) Descrição das medidas tomadas para minimizar/evitar enviesamento, incluindo:
 - a) Randomização;
 - b) Ocultação.
- d) Descrição do tratamento e regime posológico do medicamento experimental no ensaio. Descrição da forma farmacêutica, embalagem e rotulagem do produto(s).
- e) Duração prevista do ensaio, com a descrição detalhada da sequência e de todos os períodos experimentais, incluindo acompanhamentos, se houver.

Ensaio Clínicos

- f) Descrição de regras para suspensão ou descontinuação dos sujeitos do ensaio clínico.
- g) Procedimentos de responsabilização para o medicamento experimental, placebo e comparador, se houver.
- h) Tratamento de manutenção de códigos de teste de aleatorização e procedimentos para quebrar códigos.
- i) Identificação de todos os dados para serem gravados directamente nos Formulários de Relato de Caso a enviar ao promotor, e para ser considerado como fonte de dados.

V. Critérios de inclusão e retirada de participantes

- a. Critérios de inclusão de participantes
- b. Critérios de exclusão de participantes
- c. Critérios de retirada do participante e seus procedimentos:
 - i. Quando e como retirar o participante do ensaio clínico.
 - ii. Tipo e data dos dados recolhidos dos participantes retirados.
 - iii. Se e como os participantes devem ser substituídos.
 - iv. Seguimento de participantes retirados do ensaio clínico.

VI. Tratamento de participantes

- a. O tratamento a ser administrado (nome do produto, dose, esquema posológico, modo de administração, período de tratamento e seguimento) a cada um dos participantes.
- b. Medicamento(s)/tratamento(s) permitido(s) (incluindo medicação de resgate) e não permitido(s) antes e/ou durante o ensaio clínico.

Ensaio Clínicos

c. Procedimentos de monitorização.

VII. Avaliação da eficácia

- a. Especificação dos parâmetros de eficácia.
- b. Métodos e prazos para avaliar, registar e analisar parâmetros de eficácia.

VIII. Avaliação da segurança

- a. Especificação dos parâmetros de segurança.
- b. Métodos e prazos para avaliar, analisar e gravar parâmetros de segurança.
- c. Procedimentos para induzir relatórios de e para o registo e comunicação de efeitos adversos e doenças intercorrentes.
- d. Tipo e duração do acompanhamento do participante depois da ocorrência dos efeitos adversos.

XIX. Estatística

- a. Descrição dos métodos estatísticos a serem utilizados, incluindo qualquer calendário previsto de análise interna.
- b. Número de indivíduos previsto para o registo. Em estudos multicêntricos, o número de indivíduos seleccionados e previstos para cada ensaio deve ser especificado. Motivo da escolha do tamanho da amostra, incluindo reflexões sobre (ou dos cálculos) justificação e o poder do ensaio clínico.
- c. Nível de relevância a ser utilizado.
- d. Critérios para o *términus* do ensaio clínico.
- e. Procedimentos para a contabilização de dados em falta, não utilizados ou adulterados.
- f. Procedimento para reportar qualquer desvio do plano estatístico original (qualquer desvio deve ser descrito no protocolo e/ou no relatório final, de forma apropriada).

Ensaio Clínicos

g. Selecção de indivíduos a serem analisados (por exemplo, todos os indivíduos escolhidos aleatoriamente, tratados, elegíveis e avaliáveis).

XX. Acesso directo aos dados / documentos fonte

O promotor deve assegurar que é conhecedor do protocolo ou por acordo escrito permitir que o investigador monitorize dados relacionados com o ensaio, auditorias, revisões das Instituições Regulamentares ou Comissão de Ética, inspecções regulatórias, proporcionando acesso directo a dados de origem ou a documentos.

XXI. Controlo e garantia da qualidade

O controlo e garantia de qualidade têm como objectivo máximo a protecção dos participantes no ensaio clínico.

A Lei n° 46/2004 refere que o Infarmed é a autoridade competente para verificar o cumprimento dos princípios de BPC, BPF, Boas Práticas Laboratoriais e obrigações de farmacovigilância. Posteriormente, o Infarmed comunica a realização da inspecção e os respectivos resultados à EMA.

XXII. Ética

Descrição das considerações éticas relacionadas com o ensaio clínico.

XXIII. Tratamento de dados e manutenção de registos

XXIV. Financiamento e seguro

XXV. Suplementos

XII. Brochura do investigador

Brochura do investigador é explicada na Lei nº 46/2004 como a compilação dos dados clínicos e não clínicos relativos ao(s) medicamento(s) experimental(ais) pertinentes para o estudo desse ou desses medicamentos no ser humano.

A brochura do investigador tem como objectivo fornecer informações aos investigadores e a outros profissionais envolvidos no ensaio, tais como a dosagem, a posologia, os métodos de administração e os procedimentos de monitorização de segurança. Este documento permite a compreensão e a gestão clínica do participante durante todo o ensaio clínico.

É indispensável que a brochura do investigador seja um documento claro, objectivo, conciso, não promocional, permitindo o entendimento pelos profissionais envolvidos, tanto clínicos como investigadores, não existindo uma análise tendenciosa da relação risco-benefício para o estudo proposto. Assim sendo, a sua elaboração deverá contar com colaboração de um médico qualificado e ser aprovado pelas disciplinas que originaram os dados descritos.

A brochura do investigador pode variar quanto ao tipo e quantidade de informação contida, pois de acordo, com a fase de desenvolvimento do medicamento sob investigação assim varia a informação. Esta pode ser pouco extensa no caso de um produto já comercializado e bem compreendido farmacologicamente pelas autoridades médicas. Apesar da brochura do investigador com informação básica do produto, ou seja com bula e rotulagem, esta informação terá que ser actualizada, ampla e detalhada sobre todos os aspectos importantes para o investigador.

Sempre que um produto já comercializado esteja em fase de estudo para uma nova indicação, é necessário uma brochura do investigador específica para este efeito.

A brochura do investigador é revista anualmente e sempre que necessário, conforme as especificações de procedimento, por escrito, do promotor. De qualquer modo podem ser necessárias revisões menos espaçadas, dependendo da fase de desenvolvimento e da origem de novas informações pertinentes. Caso as novas informações sejam de extrema importância, as Boas Práticas Clínicas ordenam que sejam comunicadas aos investigadores, aos Conselhos de Revisão Institucional/ CEIC

Ensaio Clínicos

e/ou às Autoridades Reguladoras, antes mesmo de serem incluídas na revisão da brochura do investigador.

O promotor envia a informação actualizada à CEIC.

Na brochura do investigador são referidas a farmacologia não clínica do medicamento experimental, tal como a actividade farmacodinâmica primária e as interacções farmacodinâmicas. A farmacocinética do medicamento experimental é um ponto-chave na brochura do investigador, em que é descrito o perfil de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do medicamento em estudo. Os estudos toxicológicos também são demonstrados neste documento, como por exemplo os estudos de toxicologia de doses repetidas. Referências não clínicas são igualmente descritas.

Na secção seguinte vem descrito o Resumo das Características do Medicamento (RCM). Nesta secção é descrita o RCM do medicamento experimental, a sua rotulagem e folheto informativo, projectos de embalagem e amostras, assim como RCM já aprovados nos Estados Membros.

As informações sobre os peritos dos ensaios de qualidade, ensaios pré-clínicos e ensaios clínicos são declarados nesta secção. Para os diferentes tipos de pedidos, pedidos bibliográficos ou pedidos abreviados, são necessários requisitos específicos, que também são descritos no RCM. A avaliação do risco ambiental tanto para Organismos Geneticamente Modificados (OGM) como para não-OGM. E em caso disso, informação sobre medicamentos órfãos.

Na secção seguinte, designada por AIM são apresentados cinco módulos.

I. Modulo I - AIM

- a. Formulário do pedido;
- b. Comprovativo do pagamento da taxa;
- c. Carta de consentimento informado do titular de AIM referente ao medicamento autorizado;
- d. Prova de que o requerente está sediado no Espaço Económico Europeu (EEE);
- e. Carta de autorização para contrato em representação do requerente/titular de AIM;

Ensaio Clínicos

- f. Correspondência com a Comissão Europeia relativa a pedidos múltiplos;
- g. Lista de projectos de embalagem planificados ou exemplares e amostras enviadas com o pedido, quando aplicável;
- h. Cópia de decisão da designação de Medicamento Órfão;
- i. Lista de nomes propostos para o medicamento;
- j. Lista dos nomes dos titulares da AIM nos Estados Membros envolvidos;
- k. *Curriculum vitae* da pessoa responsável pela Farmacovigilância;
- l. Autorização do fabricante requerida de acordo com o disposto no Artigo 40º da Directiva 2001/83/CE;
- m. Justificação para mais do que um fabricante responsável pela libertação de lotes no EEE;
- n. Declaração da Autoridade Competente que realizou a inspecção ao local de fabrico;
- o. Fluxograma indicando os diferentes locais envolvidos no processo de fabrico do medicamento;
- p. Carta de acesso ao DMF - Drug Master File;
- q. Cópia da declaração escrita do fabricante da substância activa comprometendo-se a informar o requerente no caso de alteração do processo de fabrico ou das especificações;
- r. Certificado de conformidade da Farmacopeia Portuguesa pela TSE;
- s. Cópia do consentimento escrito da Autoridade Competente para a libertação de OGM;
- t. Aconselhamento científico prestado pelo CPMP;
- u. Cópia do certificado de autorização de introdução no mercado do EEE.

II. Módulo II – Resumos

- a. Introdução
- b. Resumo geral da qualidade
- c. Síntese não clínica
- d. Síntese clínica
- e. Resumo não clínico

f. Resumo clínico

III. Módulo III

- a. Índice geral do módulo III
- b. Produto acabado
 - i. Descrição e composição
 - ii. Desenvolvimento farmacêutico
 - 1. Componentes do produto acabado
 - a. Substância activa
 - b. Excipientes
 - 2. Produto acabado
 - a. Desenvolvimento da formulação
 - b. Sobrecarga no fabrico
 - c. Propriedades físico-químicas e biológicas
 - 3. Desenvolvimento do processo de fabrico
 - 4. Recipientes e sistema de acondicionamento
 - 5. Atributos microbiológicos
 - 6. Compatibilidade
 - iii. Fabrico
 - 1. Fabricantes
 - 2. Fórmula de lote
 - 3. Descrição do processo de fabrico e controlo
 - 4. Controlo dos passos críticos e intermediários
 - 5. Processos de validação e/ou avaliação
 - iv. Controlo de excipientes
 - 1. Especificações (nome, forma farmacêutica)
 - 2. Procedimentos analíticos
 - 3. Validação dos procedimentos analíticos
 - 4. Justificação das especificações
 - 5. Excipientes de origem humana e animal
 - 6. Novos excipientes

Ensaio Clínicos

- v. Controlo do produto acabado
 - 1. Especificações
 - 2. Procedimentos
 - 3. Validação dos procedimentos analíticos
 - 4. Análise de lotes
 - 5. Caracterização das impurezas
 - 6. Justificação das especificações
- vi. Materiais e padrões de referência
- vii. Recipiente e sistema de fecho do produto acabado
- viii. Estabilidade
 - 1. Sumário da estabilidade e conclusão
 - 2. Protocolo e compromisso de estabilidade pós-aprovação
 - 3. Dados de estabilidade
- c. Apêndices
 - i. Infra-estruturas e equipamentos
 - ii. Avaliação da segurança de agentes acidentais
- d. Informação regional
- e. Substância activa
 - i. Informação geral
 - 1. Nomenclatura
 - 2. Estrutura
 - 3. Propriedades gerais
 - ii. Fabrico
 - 1. Fabricante
 - 2. Descrição do processo de fabrico
 - 3. Controlo de qualidade durante a manufactura
 - 4. Desenvolvimento químico
 - a. Evidência da estrutura química
 - b. Características físico-químicas
 - 5. Processo de validação e/ou avaliação
 - 6. Desenvolvimento do processo de fabrico

Ensaio Clínicos

- iii. Caracterização
 - 1. Elucidação estrutural e outras características
 - 2. Impurezas
- iv. Controlo da substância activa
 - 1. Especificações
 - 2. Procedimentos analíticos
 - 3. Validação dos procedimentos analíticos
 - 4. Análise dos lotes
 - 5. Justificação das especificações
- v. Preparações ou substâncias de referência
- vi. Recipiente e sistema de fecho
- vii. Estabilidade
 - 1. Sumário da estabilidade e conclusões
 - 2. Protocolo de estabilidade
 - 3. Dados de estabilidade e especificações
- f. Referências bibliográficas

IV. Módulo IV – Relatórios dos estudos não clínicos

- a. Farmacologia
- b. Farmacocinética e metabolismo
- c. Toxicologia

V. Módulo V – Relatórios dos estudos clínicos

- a. Estudos biológicos e farmacêuticos
- b. Estudos relevantes para a farmacocinética
- c. Estudos farmacocinéticos no ser humano
- d. Estudos farmacodinâmicos no ser humano
- e. Estudos de eficácia e segurança
- f. Relatórios de experiência pós-comercialização
- g. Notificações de casos e registos individuais dos doentes.

XIII. Consentimento informado (livre e esclarecido)

Conforme a Lei nº 46/2004, consentimento livre e esclarecido é a decisão, expressa mediante declaração obrigatoriamente reduzida a escrito, datada e assinada, de participar num ensaio clínico, tomada livremente por uma pessoa dotada de capacidade para dar o seu consentimento ou, na falta de capacidade, pelo seu representante legal, após ter sido devidamente informada sobre a natureza, o alcance, as consequências e os riscos do ensaio e ter recebido documentação adequada; excepcionalmente, se o declarante não estiver em condições de dar o seu consentimento por escrito, este pode ser dado oralmente, na presença de duas testemunhas.

Este documento é crucial num ensaio clínico, dado que se compromete a respeitar o doente enquanto ser humano e que o auto-responsabiliza e lhe permite a liberdade de escolha. No entanto, o consentimento informado apresenta limitações, tais como: o conhecimento insuficiente dos efeitos dos tratamentos e problemas de comunicação.

Em Maio de 2009, é apresentado pela Entidade Reguladora da Saúde um Relatório Final sobre Consentimento Informado, com os seguintes pressupostos:

1. O consentimento informado para tratamentos médicos, participação de doentes em ensaios clínicos, projectos de investigação e participação de doentes em acções de formação pré e pós-graduada é um requisito ético e jurídico fundamental.
2. O consentimento informado é uma manifestação de respeito pelo doente enquanto ser humano. Reflecte em particular, o direito moral do doente à integridade corporal e à participação nas decisões que conduzem à manutenção da sua saúde.
3. O consentimento informado assegura não só a protecção do doente contra a sujeição a tratamentos não desejados, como uma participação activa na definição dos cuidados de saúde a que é sujeito.
4. Para um consentimento informado de qualidade, a comunicação eficaz é fundamental e as instituições devem instaurar mecanismos que a assegurem,

Ensaio Clínicos

não só entre o médico e o doente como também entre os diversos profissionais.

5. O consentimento informado deve ser encarado como um processo contínuo e participado, e não como uma mera assinatura de formulários.
6. O consentimento informado não pode, em circunstância alguma, conflitar com os princípios éticos que regulam a prática médica, e não constitui justificação para que os clínicos deles abdicuem.
7. As situações em que o consentimento não é possível devem estar tipificadas e devem ser assumidas pelas instituições como situações de excepção, desde que devidamente justificadas.
8. Os princípios éticos do consentimento informado não podem, em qualquer circunstância, sobrepor-se às leis gerais do País.

O consentimento informado permite a participação activa do doente nas decisões sobre os cuidados médicos a que se submete, sendo pró-activo na manutenção da sua saúde.

Para o profissional de saúde, o consentimento tem por base o fornecimento e partilha de informação, e sua interpretação perante o doente, respeitando sempre a verdade.

A amplitude e alcance da informação fornecida e partilhada num processo de consentimento livre e esclarecido deve assentar em três princípios: prática comum na profissão, expectativas e necessidades de cada indivíduo.

Por conseguinte, a informação a fornecer é consistente com: o diagnóstico e a condição clínica; a descrição do tratamento proposto, a sua natureza e o objectivo; os riscos e as possíveis complicações associadas ao tratamento; os tratamentos alternativos; os riscos do não tratamento e a probabilidade de sucesso do tratamento.

A comunicação é a peça-chave do consentimento informado, durante um ensaio clínico há comunicação entre doente e médico, no seio da própria equipa médica, podendo, ainda, admitir-se a comunicação com a família do doente.

As limitações do consentimento informado passam: pela falta de tempo para discutir a doença com o doente; relação de autoridade que pode surgir entre médico e doente; insuficiente capacidade de comunicação dos médicos; existência de barreiras linguísticas entre médicos e doentes; e/ou outras situações de *stress*.

A melhoria das condições de comunicação deve ser uma preocupação constante para qualquer estrutura de saúde.

Outra das principais limitações à obtenção do consentimento informado, é a existência de doentes que não têm capacidade de compreensão nem de escolha de decisão. Estão contempladas neste grupo: populações integradas em países de escassos recursos económicos, doentes inconscientes ou em coma, doentes permanentemente incapazes (perturbações psiquiátricas ou da conduta), grupos etários extremos (crianças e idosos), refugiados ou populações em guerra, entre outros.

Por vezes recorre-se a populações de países de baixos recursos para diminuir o custo da investigação e evitar os complexos sistemas regulamentares dos países industrializados. No entanto a vulnerabilidade destas populações passa pela incapacidade de proteger os próprios interesses, como por exemplo a falta de meios alternativos para obter cuidados médicos. A investigação que ocorre nestas condições “*deve contribuir para a melhoria das condições de saúde dando prioridade às necessidades de saúde do país*” (Vale, 2009b). Logo a investigação deve beneficiar a população desses países e garantir a sua acessibilidade após o seu *términus* a custos comportáveis.

Em situação de doentes inconscientes ou em coma, não é possível obter a sua intenção ou escolha, nem mesmo indirectamente através da família. Nestas situações os seguintes princípios terão que ser respeitados:

- O médico responsável está seguro do potencial benefício para o doente;
- Caso exista alguma indicação anterior do doente que rejeita o tratamento, deve ser honrada;
- Não existindo qualquer indicação, podem emitir consentimento, dois tipos de representantes legais:
 - Familiares próximos afectivamente: na condição de casado: o cônjuge, os filhos ou os irmãos; na condição de solteiro: pais, irmãos, tios.
 - Profissionais hospitalares: na condição de médico: medico assistente (excepto investigador – conflito de interesses) e/ou comissão de ética.

Após a recuperação das suas faculdades, o doente deve confirmar ou negar formalmente o consentimento obtido provisoriamente.

De qualquer modo, em situações de emergência não é possível obter qualquer tipo de consentimento, sendo uma excepção a questão do consentimento informado.

Em situações de emergência e de risco de vida, o doente espera um tratamento médico eficaz e seguro. Assim como os profissionais de saúde têm o dever ético e deontológico de melhorar continuamente a sua prestação. O melhoramento continuo apenas é possível quando realizada a “*investigação das causas e possíveis tratamentos do doente com doença aguda ou traumatismo grave*” (Vale, 2009b).

Éticamente, não é aceitável que doentes inconscientes, mesmo que temporariamente, não beneficiem de tratamentos inovadores, podendo ser compreendida como discriminação negativa.

A investigação em doentes permanentemente incapazes, como é o caso das perturbações psiquiátricas, também são necessárias. De qualquer forma, alguns parâmetros terão que ser assegurados pelo investigador:

- O ensaio clínico em doentes permanentemente incapazes não é credível quando realizado em pessoas com capacidade de compreender a informação e dar o seu consentimento informado;
- O objectivo da investigação apenas possa ser atingido neste mesmo grupo de doentes permanentemente incapazes;
- Quando ocorra o consentimento de cada individuo, conforme as suas capacidades ou respeitando a sua não inclusão no ensaio, caso haja algum tipo de manifestação desta ordem, exceptuando a falta de alternativa médica, com cobertura legislativa;
- Será o membro da família responsável ou o representante legal, conforme a legislação aplicável, que dará o consentimento quando o potencial sujeito de investigação não possua capacidade para tal.

Os Ensaio Clínicos em pediatria são fundamentais para a melhoria dos cuidados de saúde e bem-estar infantil. A extrapolação dos dados obtidos em investigação em adultos não é científica nem ética, pelas seguintes razões (Vale, 2009b):

- As crianças não são adultos em miniatura e possuem muitas fases de desenvolvimento com características diferentes – os cuidados num recém-nascido de termo diferem de um pré-termo, do de baixo-peso de um de muito baixo-peso, assim como o lactente difere da criança de idade pré-escolar;
- As patologias diferem com a idade, a farmacocinética de muitos medicamentos variam com o estágio de desenvolvimento da criança, assim como o seu metabolismo que se modifica com o crescimento;
- O estudo da patologia na criança permite a compreensão e prevenção da patologia no adulto;
- É importante conhecer as consequências do medicamento experimental durante o desenvolvimento infantil.

Contudo, terá que existir um equilíbrio entre a protecção da criança, com os malefícios e os efeitos adversos dos ensaios clínicos, e com os benefícios de medicamentos desenvolvidos especificamente para elas (Vale, 2009b).

O equilíbrio é assente numa legislação e normativas individualizadas para a criança consoante a sua fase de desenvolvimento.

O artigo 1º da Convenção dos Direitos da Criança define “criança é todo o ser humano com menos de 18 anos, salvo se nos termos da lei que lhe for aplicável, atingir a maioridade mais cedo”. Assim como no artigo 12º da presente Convenção reafirma a garantia “à criança com capacidade de discernimento o direito de exprimir livremente a sua opinião sobre as questões que lhe respeitem, sendo devidamente tomadas em consideração as opiniões da criança, de acordo com a sua idade e maturidade.”

No artigo IV da Carta da Criança Hospitalizada é referido que “as crianças e os pais têm o direito a receber uma informação adaptada à sua idade e compreensão. As agressões físicas ou emocionais e a dor devem ser reduzidas ao mínimo”.

São considerados menores emancipados: todo o menor economicamente independente e que não vive com a família; menores casados, grávidas ou pais; militares ou menores declarados emancipados pelo tribunal.

A questão surge na necessidade de determinar a prevalência do direito de decisão parental ou da criança sobre determinada matéria da sua saúde.

Nas últimas duas décadas tem-se dado muita importância ao respeito pela opinião da criança a partir do momento em que ela já o possa fazer.

Actualmente, a criança em idade pré-escolar, escolar e adolescentes intervêm no processo de tomada de decisão sobre a sua saúde, dando o seu assentimento, a par da participação dos pais e médicos que dão o seu consentimento. Distinguindo-se assentimento de consentimento pela *“falta de capacidade ou autoridade decisora do doente que, desta maneira, dá o seu acordo à intervenção médica proposta”* (Vale, 2009b).

Em suma, a criança ou adolescente tem sempre direito a dar a sua opinião e esta não deve ser excluída do processo de decisão, no que diz respeito à sua saúde, sempre que as circunstâncias o permitam.

Por conseguinte, quatro aspectos são automaticamente assumidos sempre que o participante no ensaio clínico seja menor:

- Relação risco/benefício, dado que os ensaios clínicos envolvem sempre riscos;
- Assentimento da criança acompanhado com consentimento informado do responsável legal, dado que a divergência é automaticamente motivo de exclusão no ensaio clínico e sobrepõe-se ao consentimento informado do responsável legal;
- O ensaio clínico não pode ser extrapolado de adultos para crianças;
- É imprescindível a participação de menores para a melhoria dos cuidados de saúde e bem-estar infantil.

XIV. Acessibilidade ao medicamento experimental

De acordo com a Lei nº 46/2004 de 19 de Agosto, o promotor é responsável pelo fornecimento do medicamento experimental e dos dispositivos utilizados para a sua administração e outros medicamentos, já autorizados, imprescindíveis à realização do ensaio.

Assim sendo, após a conclusão do ensaio clínico, a acessibilidade ao medicamento experimental deve, até à sua introdução no mercado, ser assegurada pelo promotor ao sujeito do ensaio, de modo a este continuar a beneficiar do medicamento para cuja investigação contribuiu.

Contudo, a nível legislativo (Lei nº46/2004, de 19 de Agosto), a disponibilização do medicamento experimental ao sujeito do ensaio tem que ser justificada pelo investigador como indispensável a continuação da sua utilização e em como não existem alternativas terapêuticas. Para isso, o investigador terá que:

- Obter o consentimento livre e esclarecido do participante ou do seu representante legal;
- Apresentar relatório clínico justificativo da necessidade de continuação do tratamento;
- Comunicar ao Infarmed, no prazo mais curto possível, a continuação da administração do medicamento em causa;
- Informar o responsável pela unidade de saúde da continuação da administração do medicamento;
- Notificar ao Infarmed os acontecimentos adversos que ocorram no decurso da administração do medicamento.

Ao terminar o ensaio clínico, o direito à acessibilidade do medicamento experimental deveria estar assegurado aos sujeitos do ensaio, desde que o investigador recolhesse resultados terapêuticos positivos, comparativamente às terapêuticas anteriormente utilizadas.

O acesso do medicamento experimental ao participante do ensaio clínico, após o seu *términus* será efectivamente positivo, caso a recolha de informação de eficácia e segurança sejam mantidas, aumentando a informação disponível sobre o novo medicamento, apoiando tomadas de decisão futuras (Gouveia, 2010).

XV. Interação multidisciplinar

A investigação clínica assenta na interação multidisciplinar, desde a área médica, farmacêutica, enfermagem, psicologia, informática, educação, tecnológica, jurídica, ética e área regulamentar.

XVI. Boas Práticas Clínicas

O manual BPC afere a qualidade ética e científica para a concepção, condução, registo e notificação dos ensaios que envolvem a participação de seres humanos.

Tendo como base os princípios da Declaração de Helsínquia, o seguimento destas normas constitui uma garantia pública de que os direitos, segurança e bem-estar dos sujeitos da pesquisa são protegidos e que os dados obtidos dos ensaios clínicos são credíveis.

O principal objectivo deste manual é unificar a aceitação mútua de dados clínicos pelas autoridades reguladoras da EU, Japão e USA.

A presente directiva foi desenvolvida perante a consideração das BPC da EU, Japão e USA, assim como da Austrália, Canadá, países nórdicos e da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Toda a investigação clínica que possa ter impacto sobre a segurança e bem-estar dos seres humanos e que se destina a ser submetido às autoridades reguladora, deve seguir estes princípios:

Princípios das Boas Práticas Clínicas

1. Os ensaios clínicos devem ser realizados em conformidade com os princípios éticos que têm sua origem na Declaração de Helsínquia, e que são consistentes com a BPC e as exigências reguladoras aplicáveis.

2. Antes do início de um ensaio clínico, à que pesar os riscos e inconvenientes previsíveis contra o benefício esperado para o sujeito, em prol individual e da sociedade. Um ensaio clínico apenas é iniciado e continuado quando os benefícios esperados superam os riscos.

Ensaio Clínicos

3. Os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos da pesquisa são as considerações mais importantes e devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

4. Os estudos clínicos e não clínicos de um medicamento experimental devem ser adequados para apoiar o ensaio clínico proposto.

5. Os ensaios clínicos devem ser cientificamente sólidos e descritos em protocolos claros e detalhados.

6. Um ensaio clínico deve ser realizado conforme protocolo que recebeu parecer favorável pela comissão de ética independente.

7. Os cuidados médicos dispensados e as decisões médicas feitas em nome do sujeito do ensaio devem ser sempre da responsabilidade de um médico qualificado.

8. Cada indivíduo envolvido num ensaio clínico deve ser qualificado por educação, formação e experiência para realizar a sua respectiva tarefa.

9. Antes do início do ensaio clínico é imprescindível a obtenção do consentimento informado do participante.

10. Toda a informação obtida com o ensaio clínico deve ser registada, tratada e armazenada para permitir a sua comunicação, interpretação e verificação correcta.

11. A confidencialidade dos registos que possam identificar os sujeitos do ensaio deve ser protegida, respeitando a privacidade e as regras de confidencialidade, em conformidade com as normas reguladoras aplicáveis.

12. O medicamento experimental deve ser fabricado, manipulado e armazenado de acordo com BPF aplicáveis. Assim como, ser utilizado de acordo com o protocolo aprovado.

13. Devem ser implementados procedimentos que assegurem a qualidade de cada item do ensaio clínico (EMA, 2002).

XVII. Equipa de investigação

A equipa de investigação é constituída por investigadores (médicos), monitor, outro tipo de investigadores ou profissionais de saúde (farmacêuticos, enfermeiros, psicólogos) e outros eventuais elementos (biólogos, técnicos de diagnóstico e terapêutica, tal como de laboratório, fisioterapia, terapia ocupacional, etc.) (Lourenço, 2010).

Investigador

A Lei nº46/2004 define investigador como *“um médico ou uma outra pessoa que exerça profissão reconhecida em Portugal para o exercício da actividade de investigação, devido às habilitações científicas e à experiência na prestação de cuidados a doentes que a mesma exija, que se responsabiliza pela realização do ensaio clínico no centro de ensaio e, sendo caso disso, pela equipa que executa o ensaio nesse centro; neste caso, pode ser designado investigador principal”*.

O investigador deve possuir formação, educação e experiência para assumir a condução de um ensaio clínico, apresentando provas de tais qualificações através de um *curriculum vitae* actualizado ou outra documentação relevante exigida pelo promotor, CEIC ou entidade reguladora.

O investigador deve estar totalmente familiarizado com o uso adequado do medicamento experimental, conforme descrito no protocolo, brochura do investigador ou qualquer outra fonte de informação fornecida pelo promotor. Assim como conhecer e respeitar as BPC e as normas reguladoras aplicáveis.

A monitorização e auditoria pelo promotor do ensaio clínico ou a fiscalização pelas autoridades regulamentares, devem ser acompanhadas pelo investigador.

É da responsabilidade do investigador manter um lista de pessoas devidamente qualificadas e respectivas funções/responsabilidades atribuídas.

Quanto aos recursos, o investigador tem a responsabilidade de:

- Recrutar o número necessário de participantes dentro do período de recrutamento acordado;
- Gerir o ensaio clínico, dentro do período experimental acordado, de modo apropriado à sua condução e conclusão.

Ensaio Clínicos

- Disponibilizar o número adequado de pessoal qualificado e instalações adequadas para a duração prevista do ensaio clínico.
- Garantir que toda a equipa de investigação seja devidamente informada sobre o protocolo, o medicamento experimental e seus deveres e funções.

Quanto aos cuidados médicos dos participantes do ensaio clínico, o médico investigador é responsável por:

- Todas as decisões relacionadas com o estudo;
- Assistência médica adequada para qualquer efeito adverso que ocorra durante e após o *términus* do ensaio clínico, assim como de informar o participante de doenças que possam ocorrer durante a investigação de modo a permitir a assistência médica necessária;
- Informar o médico assistente da participação do indivíduo num ensaio clínico, caso este o possua e concorde com a partilha da informação.
- Determinar o(s) motivo(s) da saída prematura de algum participante do ensaio clínico, respeitando plenamente o seu direito.

O investigador, antes de iniciar um ensaio clínico, recebe a aprovação/parecer favorável da CEIC para o protocolo de ensaio, o consentimento informado, as actualizações de consentimento, os procedimentos de recrutamento de sujeitos (por exemplo, anúncios) e qualquer outro documento com informações a serem dadas aos participantes. O investigador fornecerá à CEIC uma cópia da brochura no início do ensaio e sempre que esta sofra alguma actualização. O mesmo deve acontecer a todos os documentos sujeitos a revisão, durante o ensaio clínico.

O investigador deve realizar o ensaio clínico em conformidade com o protocolo acordado e assinado com o promotor, a autoridade reguladora e o parecer favorável da CEIC. Quando existe a necessidade de eliminar um perigo imediato aos participantes do ensaio clínico ou quando a mudança envolve apenas aspectos logísticos ou administrativos do estudo (por exemplo, mudança de monitor, mudança de número de telefone), o protocolo não pode ser alterado sem acordo e revisão do promotor e prévia aprovação documentada/parecer favorável da CEIC.

Ensaio Clínicos

Caso ocorra a exceção, a alteração ou mudança implementada e a respectiva justificação deverão ser apresentadas:

- À Comissão de Ética para revisão e aprovação/parecer favorável;
- Ao promotor para assentimento; e se necessário,
- À entidade reguladora.

A investigação do medicamento experimental no local de ensaio é da responsabilidade do investigador. Sempre sob a sua supervisão, o investigador pode/deve delegar a manipulação do medicamento experimental a um farmacêutico ou a outro profissional treinado para o efeito. O investigador deve garantir que o medicamento experimental é usado apenas em conformidade com o protocolo aprovado.

O investigador, ou farmacêutico, deve explicar o uso correcto do medicamento experimental ao participante do ensaio clínico. Em intervalos apropriados para o ensaio clínico, deve ocorrer a verificação se o participante segue as instruções correctamente.

O investigador/ farmacêutico deve manter registos de entrega do produto no local do ensaio, o inventário, a utilização para cada participante, e o retorno ao promotor ou à disposição alternativa de produto não utilizado.

O investigador deve seguir os procedimentos do ensaio clínico de randomização, se houver, e deve garantir que o código é quebrado apenas de acordo com o protocolo. Se o estudo é cego, o investigador deve prontamente documentar e explicar ao promotor qualquer prematura desocultação (por exemplo, desocultação acidental, a desocultação devido a um evento adverso grave) do medicamento experimental.

Na obtenção e documentação do consentimento informado, o investigador deve cumprir as exigências regulatórias aplicáveis, e deve aderir às BPC e aos princípios éticos que têm origem na Declaração de Helsínquia.

Nem o investigador, nem a equipa de investigação, pode coagir ou influenciar indevidamente um sujeito a participar ou a continuar a participar num ensaio clínico.

Antes do consentimento informado ser obtido, o investigador ou uma pessoa designada por si, fornece tempo suficiente, para o participante ou para o seu representante legal, perguntar sobre detalhes e oportunidades do ensaio clínico e

Ensaio Clínicos

decidir se participa ou não no mesmo. Todas as questões sobre o ensaio clínico devem ser respondidas à satisfação do indivíduo ou seu representante legal.

O investigador deve garantir a exactidão, integridade, legibilidade e actualidade dos dados relatados ao promotor.

O investigador deve submeter anualmente resumos escritos do progresso à CEIC ou à entidade reguladora, ou mais frequentemente, caso seja por estes solicitados. O mesmo acontece com o promotor mas com maior regularidade.

Qualquer efeito adverso grave deve ser imediatamente comunicado ao promotor. Os relatórios imediatos devem ser seguidos prontamente por relatórios detalhados e escritos.

Os relatórios imediatos e de seguimento devem identificar os sujeitos por números de códigos únicos atribuídos aos participante da pesquisa, em vez dos nomes dos participantes, números de identificação pessoal e/ou endereços.

Em caso de morte, o investigador deve fornecer ao promotor, CEIC e entidade reguladora o mesmo relatório com qualquer informação adicional solicitada, por exemplo, relatórios de autópsia e relatórios médicos terminais.

Se o estudo é encerrado prematuramente ou suspenso por qualquer motivo, o investigador deve informar prontamente os participantes do ensaio clínico, deve assegurar-lhes uma terapia apropriada e acompanhamento, e, sempre que solicitado pelas exigências regulatórias aplicáveis, deverá informar a entidade reguladora. Relativamente ao promotor, à entidade reguladora e à Comissão de Ética devem receber uma explicação detalhada por escrito da interrupção ou suspensão.

Após a conclusão do ensaio clínico, o investigador informa o local de ensaio, a CEIC e a entidade reguladora com um resumo do(s) resultado(s) do ensaio.

Promotor

Segundo a Lei nº46/2004, promotor é “*a pessoa, singular ou colectiva, instituto ou organismo responsável pela concepção, realização, gestão ou financiamento de um ensaio clínico*”.

O promotor é responsável pela implementação e manutenção de garantia de qualidade e sistemas de controlo de qualidade, de modo a garantir que os ensaios clínicos realizados geram dados, registados e relatados em conformidade com o protocolo, as BPC e as exigências regulatórias aplicáveis. Para isso, o controlo de

Ensaio Clínicos

qualidade é aplicado a cada fase de manipulação de dados de modo a assegurar que todos são fiáveis e foram tratados correctamente.

É da responsabilidade do promotor garantir o acordo entre todas as partes envolvidas no ensaio clínico, este deve ser escrito como parte do protocolo ou num contrato em separado.

O promotor pode instituir uma “Organização de Investigação Contratada” para assumir qualquer ou a totalidade dos seus deveres e funções, mas a responsabilidade final pela qualidade e integridade dos dados do estudo reside sempre no promotor.

O promotor tem o dever de nomear pessoal médico qualificado para aconselhar sobre questões relacionadas com o ensaio clínico ou problemas médicos. O promotor é, também, responsável por nomear um investigador para o ensaio clínico.

Em todas as fases do processo do ensaio clínico, o promotor é responsável por atribuir profissionais qualificados (como por exemplo, farmacologistas clínicos, bioestatísticos e médicos) para a sua boa condução e supervisão da conduta geral do ensaio, desde a concepção do protocolo e brochura do investigador, a manipular e verificar dados, a conduzir as análises estatísticas, a preparar relatórios intercalares e finais do ensaio clínico.

Com a finalidade de aconselhar a continuação, a modificação ou o impedimento de um ensaio clínico, o promotor pode determinar uma comissão de monitorização de dados independente. Esta comissão irá basear-se, por exemplo, em dados de segurança e intervalos críticos de eficácia.

Se o promotor interromper o desenvolvimento clínico de um medicamento experimental (ou seja, para qualquer ou todas as indicações, vias de administração, ou formas de dosagem), deve manter todos os documentos essenciais específicos do ensaio clínico, por pelo menos dois anos após a interrupção formal ou em conformidade com o requisito regulador aplicável.

Antes mesmo de planear um ensaio clínico, o promotor deve ter conhecimento fundamentado de segurança e eficácia de estudos não clínicos e/ou ensaios clínicos disponíveis, para justificar a exposição humana por determinada via, dosagem, duração e população a ser estudada, com determinado medicamento experimental.

Ensaio Clínicos

Farmacêutico

O artigo 80º do Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos refere que o farmacêutico “*é um agente de saúde, cumprindo-lhe executar todas as tarefas que ao medicamento concernem, todas as que respeitam às análises clínicas ou análises de outra natureza de idêntico modo susceptíveis de contribuir para a salvaguarda da saúde pública*”.

As funções do farmacêutico num ensaio clínico são estabelecidas claramente no acto farmacêutico (Estatuto da OF,2001):

- Desenvolvimento e preparação de forma farmacêutica do medicamento experimental;
- Registo, fabrico e controlo dos medicamentos em estudo de uso humano;
- Controlo de qualidade dos medicamentos experimentais em laboratório;
- Armazenamento, conservação e distribuição por grosso do medicamento experimental;
- Preparação, controlo, selecção, aquisição, armazenamento e dispensa do medicamento experimental;
- Preparações de soluções anti-sépticas, de desinfectantes e de misturas intravenosas;
- Interpretação e avaliação das prescrições médicas;
- Informação e consulta sobre medicamentos junto de profissionais de saúde e de doentes, de modo a promover a sua correcta utilização;
- Acompanhamento, vigilância e controlo da distribuição, dispensa e utilização do medicamento experimental;
- Monitorização do fármaco em estudo, incluindo a determinação de parâmetros farmacocinético e acompanhamento de esquemas posológicos individualizados;
- Colheita de produtos biológicos, execução e interpretação de análises clínicas e determinação de níveis séricos;
- Execução e interpretação de análises toxicológicas;
- Todos os actos ou funções directamente ligados às actividades descritas nas alíneas anteriores.

Enfermeiro

Por norma existe mais do que um enfermeiro para determinado ensaio clínico, integrando assim uma equipa de enfermagem. O enfermeiro intervém em diversos processos do ensaio clínico e da sua logística no centro de ensaio.

A função do enfermeiro do ensaio clínico passa por avaliar fisicamente o participante, administração da medicação, receção da medicação do doente, colheita de sangue para avaliações laboratoriais de rotina para o laboratório local e/ou central, processamento de amostras laboratoriais e envio de amostras para o laboratório central.

Por vezes, o enfermeiro pode também assumir a função de coordenador de ensaio clínico em determinado centro de ensaio.

Técnico de Laboratório

O técnico de laboratório é o profissional designado pelo investigador principal, para realizar funções laboratoriais no ensaio clínico. As análises laboratoriais de rotina ou o processamento e armazenamento de amostras de biomarcadores, para posterior envio para o laboratório central, são asseguradas por este profissional.

XVIII. Boas Práticas de Fabrico

O Guia para as BPF surgiu como a finalidade de harmonizar regras para o fabrico de medicamentos na EU, de modo a facilitar o seu comercio, a promover a uniformidade nas decisões de licenciamento e para assegurar a manutenção de elevados padrões de qualidade no desenvolvimento, fabrico e controlo de medicamentos em toda a Europa.

Este guia serve de referência à Convenção de Inspeção Farmacêutica e ao Esquema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica, assim como às autoridades administrativas de saúde de cada estado membro (PIC/S, 2004).

Estas normas orientadoras devem servir de base para a elaboração de regras específicas para necessidades pontuais.

Ensaio Clínicos

Para além do descrito no corpo do manual de BPF, houve necessidade de inserir orientações suplementares, estas visam suprir necessidades específicas sobre determinadas áreas de actividade que não se aplicam a todos os fabricantes, como é o caso do fabrico de medicamentos experimentais, descrito no anexo 13.

O fabrico de qualquer medicamento deve seguir os princípios e directrizes especificadas de BPF. Em qualquer fase de desenvolvimento do medicamento, outras *guidelines* podem ser introduzidas, ou com conhecimentos mais recentes ou mais apropriadas para a fase em questão.

Mantendo a premissa de que em ensaios clínicos não podem ser adicionados riscos aos participantes em comparação com doentes tratados com produtos comercializados, as BPF garantem a segurança, a qualidade e eficácia do fabrico de medicamentos utilizado no ensaio. Assim como assegura que não existe diferença entre lotes do produto experimental, no mesmo ou em diferentes ensaios clínicos; caso ocorra alguma alteração no desenvolvimento do medicamento experimental esta terá que ser convenientemente justificada e documentada.

A produção do medicamento experimental pode ser mais complexa que o produto comercializado. Esta complexidade deve-se à falta de sistematização de processos, variedade de modelos de ensaios clínicos, alteração de projectos de embalagem, randomização e cegueira e aumento do risco de contaminação cruzada. Este processo carece de um sistema de qualidade altamente eficaz.

O fabrico de um medicamento experimental impõem a colaboração de pessoal com formação e percepção da aplicação das BPF para medicamentos experimentais. O promotor tem o dever de delegar responsabilidades por todos os aspectos do ensaio clínico, incluindo a qualidade dos medicamentos em estudo.

O anexo 13 do manual de BPF também abrange orientações sobre o transporte ou retorno do medicamento experimental para o ensaio clínico, orientações estas que se encontram na interface com as BPC.

O placebo ou o medicamento comparador podem também ser usados num ensaio clínico. Estes são usados como suporte ou para substituir o medicamento experimental por razões preventivas, de diagnóstico ou terapêuticos e/ou necessário para garantir a assistência médica, assim como para induzir uma resposta fisiológica. Estes medicamentos não se enquadram na definição de medicamento experimental e

podem ser fornecidos pelo promotor ou investigador. O promotor possui a responsabilidade de confirmar, ou de designar uma pessoa especializada/ farmacêutico para aconselhar que estão conforme o pedido de autorização para a realização do ensaio clínico, que possuem a qualidade necessária quanto ao objectivo do mesmo, tanto quanto há fontes das matérias-primas, autorização de comercialização e processo de embalagem (Anexo I3, PIC/S, 2004).

XIX. Estudos pré - clínicos

Os principais estudos não clínicos realizados para o medicamento experimental baseiam-se na farmacologia não clínica, farmacocinética e metabolismo do produto em animais e o correspondente estudo toxicológico.

O manual de BPC refere que os resultados de todos os estudos não clínicos devem ser proporcionados em resumo. O mesmo resumo deve abranger a metodologia utilizada, os resultados e uma discussão sobre a importância destes para o ensaio clínico em questão e os possíveis efeitos adversos e inesperados nos humanos. As informações obtidas podem ser da mais variada ordem:

- Espécies testadas;
- Número e sexo dos animais em cada grupo;
- Dose unitária (ex. mg/Kg);
- Intervalo de dose;
- Via de administração;
- Duração do tratamento;
- Informação sobre a distribuição sistémica;
- Duração do acompanhamento de pós-exposição;
- Resultados, incluindo os seguintes aspectos:
 - Natureza e frequência dos efeitos farmacológicos ou tóxicos,
 - Gravidade ou intensidade dos efeitos farmacológicos ou tóxicos,
 - Tempo até ao aparecimento de efeitos,
 - Reversibilidade dos efeitos,
 - Duração dos efeitos,
 - Dose-resposta.

Qualquer um dos três principais blocos de estudo não clínico deve apresentar os resultados mais interessantes, incluindo a dose-resposta dos efeitos adversos, a relevância e todos os aspectos a serem estudados em seres humanos. Daqui serão obtidos os resultados de dose eficaz e não tóxica (índice terapêutico) e posteriormente comparados dentro da mesma espécie animal, com o principal objectivo a extrapolação da dose para humanos. As comparações devem basear-se em níveis de sangue ou tecido, e não em mg/kg de peso corporal.

Farmacologia não clínica

Este estudo resume os aspectos farmacológicos do medicamento experimental e seus metabolitos em animais. Neste tipo de estudo é avaliada a potencial actividade terapêutica (por exemplo, modelos de eficácia, de ligação ao receptor e especificidade), assim como a segurança (por exemplo, efeitos farmacológicos diferentes do pretendido).

Farmacocinética e metabolismo do medicamento experimental em animais

É imprescindível os dados obtidos sobre a farmacocinética, metabolização e biodisponibilidade para as diferentes espécies estudadas. A discussão sobre os dados obtidos deve referir a absorção e biodisponibilidade, tanto local como sistémica do medicamento em estudo, assim como os metabolitos. Por fim, cruzar a informação obtida com os estudos farmacológicos e toxicológicos nas respectivas espécies animais.

Toxicologia

Os estudos toxicológicos realizados em animais baseiam-se na toxicidade obtida para as diferentes concentrações de dose unitária e dose repetida, estudos carcinogénicos, de irritabilidade e sensibilização, toxicidade reprodutiva e genotoxicidade ou mutagenicidade.

XX. Acordos financeiros

O acordo financeiro é o contrato que contem os termos de realização do ensaio, as condições da sua efectivação e os aspectos económicos com ele relacionado, entre o promotor e o(s) centro(s) de ensaio, incluindo a equipa de investigação.

Este documento tem como objectivo principal garantir a protecção dos sujeitos do ensaio, assim com a qualidade dos dados obtidos, garantindo a ética, técnica e recursos adequados à realização do ensaio clínico (Gouveia, 2010).

Segundo o artigo 12º da Lei nº 46/2004, no presente documento deve constar:

- *“Os custos directos do ensaio estabelecidos pelo centro de ensaio, identificando, de forma individualizada, a remuneração do investigador e dos restantes membros da equipa;*
- *Os custos indirectos, considerando-se como tais os despendidos na utilização de meios auxiliares de diagnóstico, os decorrentes de internamento não previsto do participante, os decorrentes do reembolso das despesas e do ressarcimento ou compensação pelas despesas e pelos prejuízos sofridos pelo participante;*
- *Os prazos de pagamento;*
- *Todas as demais condições estabelecidas entre as partes”.*

De um modo geral há convergência para uma normalização de modelos de negociação do acordo financeiro, contudo existem vários modelos possíveis. Actualmente sobrepõe-se dois modelos: com ou sem remuneração directa aos membros da equipa de investigação.

Para diminuir o risco de indução de pressões económicas durante o ensaio clínico, seria desejável a definição de um conjunto de princípios, que homogeneiza-se interesses entre investigadores, promotores, centros de ensaio e autoridades, designando-se por “*ética dos custos e remunerações*” (Gouveia, 2010).

XXI. Pagamento aos participantes

O manual de BPC refere que sendo exigência regulamentar, o promotor deve fornecer um seguro ou indemnizar (cobertura legal e financeira), o investigador contra reclamações decorrentes do ensaio clínico, excepto para as solicitações que surgem após a imperícia e/ou negligência.

Em caso de lesões relacionadas com o ensaio, as políticas do promotor e os procedimentos devem abordar os custos do tratamento dos sujeitos da pesquisa, em conformidade com as exigências regulatórias aplicáveis.

As BPC referem que quando os participantes do ensaio clínico recebem uma compensação, o método e forma de compensação devem cumprir as exigências regulatórias.

A CEIC elaborou um documento com o objectivo de dar a conhecer o seu parecer sobre o pagamento a participantes em ensaios clínicos. Neste documento é clarificado que os participantes, assumem muitas vezes riscos e incómodos, no limite do altruísmo ou dever de cidadania, colocando o bem individual e o bem comum no mesmo patamar. O pagamento a participantes de um ensaio clínico surge na sequência de evitar a “*exploração*” entre voluntários sãos, investigadores e entidades promotoras e, por outro lado, a participação com fins puramente monetários (CEIC, 2011).

O presente documento da CEIC relata que há considerações que julgam o não pagamento em menosprezo pelo participante, “*adquirindo mesmo traços perversos quando se propõe fazer da participação em investigação clínica um dever cívico que todo o cidadão tem de cumprir em prol do bem público*”. Na sequência, a CEIC sugere então algumas orientações:

- Pagamentos não materiais: participante doente - ganho em saúde, participante são - ganho inerente ao exercício da sua cidadania;
- Ressarcir os gastos e compensar eventuais perdas sofridas: decorrentes do cumprimento dos respectivos protocolos, por exemplo perdas salariais, despesas inerentes a transportes, taxas moderadoras, exames médicos;
- Pagamentos excepcionais: a voluntários sãos, fundamentado pelo promotor e investigador e com avaliação da CEIC. Assim, os

pagamentos: não deverão ultrapassar valores equivalentes a dois salários mínimos nacionais; devem incluir o descrito no segundo item; devem impedir discriminação de grupos ética, social ou economicamente mais vulneráveis; inadmissíveis em participantes incapazes do exercício da autonomia, apenas as compensações referidas no segundo item; aceitáveis a participantes em mais de um ensaio clínico anual, sempre juntamente com a devida justificação; apenas em ensaios com intervenção.

- Indemnizações por danos imputáveis ao ensaio, definidos na legislação.
- Definição exacta, pelo promotor, do processo de recrutamento de voluntários saudáveis.
- O pagamento a voluntários não terá que seguir os princípios éticos fundamentais em investigação em seres humanos.
- Qualquer pagamento a participantes em ensaios clínicos é analisado pontualmente pela CEIC.

Em suma, qualquer ensaio clínico não possui só a finalidade de um benefício directo dos participantes, como o da sociedade em geral.

XXII.Seguros

A efectiva protecção dos direitos dos sujeitos do ensaio é atingida com o seguro do ensaio clínico. Este delimita as obrigações e as exigências da equipa de investigação, do promotor e do centro de ensaio para com o participante, e expõe os limites do seguro do ensaio.

Neste campo, seria desejável definir um conjunto de conceitos essenciais à compreensão do seguro e por conseguinte, definir parâmetros de intervenção para os investigadores, centros de ensaio e autoridades. Ou até mesmo, originar um sistema padronizado de apólices de seguro, suportado legislativamente pela indicação de valores mínimos (CEIC, 2010).

XXIII. Conclusão

Os ensaios clínicos em Portugal caracterizam-se por possuírem um volume de actividade modesto comparativamente ao padrão da EU. Na sua maioria os ensaios clínicos em Portugal são de fase III e muito poucos em fases precoces, especialmente de fase I. Relativamente às áreas terapêuticas e o tipo de medicamento experimental em investigação em Portugal são equivalentes às ocorridas na EU (Beaumont, 2011).

Qualquer ensaio clínico em Portugal está dependente da autorização do Infarmed e do parecer favorável da CEIC.

O Infarmed indica que o aumento do número de ensaios clínicos em Portugal passa pelo aumento do número de ensaios académicos, baixos em Portugal comparativamente à média da EU; por agilizar o processo de realização de ensaios clínicos em Portugal e por desenvolver uma estrutura reconhecidamente competente (Beaumont, 2011). Em resposta ao último item surge a Plataforma Nacional de Ensaio Clínicos (PNEC).

A PNEC tem como objectivo identificar e resolver os principais problemas e constrangimentos à realização de ensaios clínicos com medicamentos em Portugal; promover a realização de investigação clínica de elevada qualidade, garantindo a eficiência de todo o processo; aumentar o número de ensaios clínicos de fases mais precoces a realizar em Portugal e contribuir para o desenvolvimento de centros de excelência (site PNEC.pt).

Cada EC impõe diferentes desafios éticos à CEIC. Futuramente, segundo Antunes (2010) a ética desejável será aquela que considera o contexto histórico; substancialmente interdisciplinar; mais filosófica e menos redutora; não concentrada só na dimensão académica; ligada a questões mais vastas de valores, e não ignorando os valores culturais; preocupada com a justiça social; mais voltada para a análise de situações éticas reais.

Os ensaios clínicos com medicamentos são imprescindíveis para a demonstração de eficácia e segurança dos medicamentos em investigação, visando desenvolvimento e inovação terapêutica.

XXIV. Bibliografia

- o Antunes, J. – Nova medicina, nova ética? I Jornadas Comissão de Ética para a Investigação Clínica. Lisboa: CEIC, 2010.

- o Beaumont, H – Agilização dos processos de aprovação de Ensaio Clínicos em Portugal. Lisboa: Centro Cultural de Belém, 2011. [Acedido a 2 de Junho de 2012]. Disponível na Internet: http://intra.aprefar.org/wp-content/uploads/2011/05/Dia%20da%20Aprefer_HelenaBeaumont.pdf

- o Carta da Criança Hospitalizada (1988). [Acedido a 7 de Abril de 2012]. Disponível na Internet: http://www.iacrianca.pt/images/stories/pdfs/humanizacao/carta_crianca_hospitalizada.pdf

- o CEIC.pt Disponível na Internet: <http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC>

- o CEIC – Sobre o Pagamento a Participantes em Ensaio Clínicos. Lisboa: CEIC, 2011. [Acedido a 28 de Abril de 2012]. Disponível na Internet: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/Documentos/DOCUMENTOS_CEIC/DOCUMENTOS_APROVADOS/Microsoft%20Word%20-%20Documento2.pdf

- o Convenção dos Direitos da Criança (1990). [Acedido a 7 de Abril de 2012]. Disponível na Internet: http://www.unicef.pt/docs/pdf_publicacoes/convencao_direitos_crianca2004.pdf

- o Declaration of Helsinki (1964). [Acedido a 28 de Novembro de 2011]. Disponível na Internet: <http://www.cirp.org/library/ethics/helsinki/>

Ensaio Clínicos

o Decreto-lei nº102/2007 de 2 de Abril – Estabelece os princípios e directrizes de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos especiais aplicáveis às autorizações de fabrico ou importação desses produtos, transpondo para a ordem jurídica interna a Directiva nº 2005/28/CE, da Comissão, de 8 de Abril.

o Decreto-lei nº288/2011 – Aprova o novo Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos.

o ENTIDADE REGULADORA DA SAÚDE. Consentimento Informado – Relatório Final. Porto, 2009.

o Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos. Ordem dos Farmacêuticos,2001. [Acedido a 25 de Abril de 2012]. Disponível na Internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc3724.pdf

o Ética – conceitos e classificações. [Acedido a 4 de Fevereiro de 2012]. Disponível na Internet: http://www.inf.ufsc.br/~falqueto/aGraduacao/INE562I_Info_Soc/Textos_Etica/etica_conceitos_classific.PDF

o GOUVEIA, A. M. - O Centro de Ensaio: ética e contexto. I Jornadas Comissão de Ética para a Investigação Clínica. Lisboa: CEIC, 2010.

o HOTTOIS, G 2001. Bioéthique. G. Hottois & J-N. Missa. Nouvelle encyclopédie de bioéthique. Bruxelles: De Boeck, p. 124-126. [Acedido a 4 de Fevereiro de 2012]. Disponível na Internet: <http://rizomas.net/educacao/cidadania/83-o-que-e-bioetica.html>

o INFARMED.pt Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED>

Ensaaios Clínicos

- o Lei nº46/2004 de 19 de Agosto – Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano.

- o LOURENÇO, A. – Papel da Equipa de Investigação. I Jornadas Comissão de Ética para a Investigação Clínica. Lisboa: CEIC, 2010.

- o Nuremberg code. Tribunal Internacional de Nurenberg, 1947. [Acedido a 27 de Novembro de 2011] Disponível na Internet: <http://www.ufrgs.br/bioetica/nuremcod.htm>

- o PNEC.pt Disponível na Internet: http://www.pnec.pt/portal/page/portal/PORTAL_PNEC

- o ROCHE PORTUGAL – Ensaaios Clínicos. [Acedido a 4 de Fevereiro de 2012]. Disponível na Internet: <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao/>

- o SILVA, P. M. da Silva (2008). Investigação Biomédica – reflexões éticas. Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida – CNECV Gradiva.

- o VALE, M. C. (2009a) – Ética da investigação. [Acedido a 27 de Novembro de 2011]. Disponível na Internet: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/Documentos/DOCUMENTOS_REFLEXA%20O/Microsoft%20Word%20-%20INVESTIGA%C7%C3O%20IV.pdf

- o VALE, M. C. (2009b) – Ensaaios Clínicos em Populações Vulneráveis. [Acedido a 6 de Abril de 2012]. Disponível na Internet: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/Documentos/DOCUMENTOS_REFLEXA%20O/Microsoft%20Word%20-%20ENSAIOS%20CL%C3%93NICOS%20COM%20POPULA%C7%D5ES%20VULNER%C3%A1VEIS.pdf

- o VALE, M. C. (2009c) – Estudo Observacionais. [Acedido a 7 de Abril de 2012]. Disponível na Internet: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/Documentos/DOCUMENTOS_REFLEXAO/Microsoft%20Word%20-%20Estudos%20Observacionais%20em%20portuges.pdf

- o VELOSO, A. B. (2009) - História. Lisboa: CEIC. [Acedido a 27 de Novembro de 2011]. Disponível na Internet: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/QUEM_SOMOS/HISTORIA/Microsoft%20Word%20-%20Para%20compreender%20a%20situa%27%23o%20actual%20dos%20medicamentos%20destinados%20a%20uso%20humano.pdf

- o WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Seoul, 2008.