

Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

Medicine based on evidences and hypertension

Editor: Álvaro Avezum

Boas práticas clínicas: padrão de pesquisa clínica

Good clinical practice: a standard for clinical research

Lígia Nasi Laranjeira¹, Cláudia Stéfani Marcílio², Hélio Penna Guimarães³, Álvaro Avezum⁴

RESUMO

O conceito de *good clinical practices* ou boas práticas clínicas (GCP/BPC) está mundialmente disseminado e respaldado por resoluções nacionais e diretrizes internacionais. Apesar de não abranger todos os aspectos envolvidos sobre boas práticas clínicas, as normas de BPC constituem instrumentos que devem ser rigorosamente seguidos na condução de projetos de pesquisa clínica para que, mais do que resultados fidedignos e de real impacto clínico proporcionados ao término do estudo, fundamentalmente se possa garantir a segurança e integridade dos voluntários ou sujeitos de pesquisa.

INTRODUÇÃO E UM BREVE HISTÓRICO

A pesquisa clínica apresenta histórico recente caracterizado pelo avanço considerável dos conceitos de boas práticas clínicas. Em 1988, o *Food Drug Administration* (FDA) consolidou nos Estados Unidos o conceito de *good clinical practices*, ou boas práticas clínicas (GCP/BPC). Contemporaneamente, no Brasil, o Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (CNS/MS) elaborou uma normativa sobre ética em pesquisa médica — a resolução 01/88. Este documento mesclava aspectos éticos das pesquisas com questões de biossegurança e de vigilância sanitária¹. A partir de 1995, a Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a adotar os princípios de BPC como recomendação formal a todos os seus países filiados.

O ano de 1996 passou a ser um marco na evolução da pesquisa clínica com a reunião do comitê diretivo da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) e editoração do Manual Tripartite Harmonizado da ICH, que objetivava fornecer padrão único de práticas regulatórias para a União Européia, o Japão e os Estados Unidos.

O Brasil, adequadamente posicionado neste novo cenário mundial, já em outubro de 1996, pela Plenária do CNS, aprovou a resolução 196/96 CNS/MS. Após esse período, outras resoluções complementares vieram corroborar o aprimoramento das boas práticas clínicas no âmbito da pesquisa clínica nacional.

Este artigo apresenta de forma sucinta as principais diretrizes e normas que envolvem as boas práticas clínicas no Brasil, sua fundamental relação com resultados confiáveis em artigos científicos, e algumas considerações relacionadas a deficiências atuais dessas normas de BCP.

CONCEITOS FUNDAMENTAIS

A publicação da resolução 196/96 CNS/MS e demais complementares foi ferramenta relevante para a consolidação da legislação brasileira voltada para a pesquisa clínica²; essas resoluções, em primeiro plano, caracterizaram a estruturação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) em diversas instituições e da constituição da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep). Além da resolução 196/96 CNS/MS, o Brasil é também signatário do Documento das Américas, da Organização Panamericana de Saúde, que, para participação em estudos multicêntricos internacionais, determina que os centros de pesquisa nacionais necessitem também seguir as diretrizes de GCP/ICH.

Com base nesse cenário, há três conceitos essenciais para a condução de estudos clínicos, que estão estritamente associados às BPC:

- pesquisa envolvendo seres humanos consiste na “pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manuseio de informações ou materiais”³;

1 Coordenadora de Estudos Clínicos da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

2 Gerente de Pesquisa da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

3 Médico-assistente da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

4 Diretor da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Correspondência para: Lígia Nasi Laranjeira. Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500 – 1º andar – Ibirapuera - 04012-909 - São Paulo – SP. Fone/fax: (11) 5085-6240. E-mail: ligianl@dantepazzanese.org.br

- pesquisador responsável é a “pessoa responsável pela coordenação e realização da pesquisa e pela integridade e bem-estar dos sujeitos da pesquisa”³;
- sujeito da pesquisa, ou seja, “o(a) participante pesquisado(a), individual ou coletivamente, de caráter voluntário, vedado qualquer forma de remuneração”³.

Segundo a resolução 196/96 CNS/MS³, a ética da pesquisa implica:

- consentimento livre e esclarecido dos sujeitos de pesquisa e a proteção a grupos vulneráveis e aos legalmente incapazes;
- ponderação entre riscos e benefícios, garantia de que danos previsíveis serão evitados;
- relevância social da pesquisa.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Todo estudo clínico deve se processar somente após obtenção adequada do consentimento livre e esclarecido dos sujeitos de pesquisa. A abordagem do sujeito de pesquisa é fundamental para que este tenha liberdade, autonomia e poder de decisão quanto à participação ou não em um ensaio clínico.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) deve apresentar-se em linguagem acessível à população e incluir a justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa; os possíveis riscos e os benefícios esperados; os métodos alternativos existentes; a forma de acompanhamento e assistência; garantia de esclarecimentos, antes da pesquisa e durante seu curso, informando a possibilidade de inclusão em grupo-controle ou placebo; liberdade do sujeito em recusar a participar ou continuar no estudo, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização ou prejuízo ao seu cuidado; garantia do sigilo que assegure a privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa; as formas de ressarcimento das despesas decorrentes da participação na pesquisa; e as formas de indenização diante de eventuais danos recorrentes da pesquisa³.

Por abranger todos esses aspectos, o TCLE torna-se um documento longo e, por vezes, cansativo à leitura. Por essa razão, a adequada abordagem e esclarecimento do sujeito pelo pesquisador constitui processo essencial para a condução da pesquisa clínica dentro dos conceitos de BPC com garantia integral da autonomia ao sujeito.

Em se considerando as referências do Manual de ICH, o Documento das Américas, e também a resolução 196/96 CNS/MS normatizando a aprovação de estudos clínicos pelo CEP local, e no Brasil também pela Conep (de acordo com a área temática)³⁻⁵, a elaboração de TCLE adequado previne a devolução e os retardos de análise de protocolos pelos referidos comitês e

comissão, em se tratando ser este item a principal pendência de aprovação gerada por esses órgãos⁶.

RELATO DE EVENTO ADVERSO

De acordo com GCP/ICH, “evento adverso é qualquer intercorrência inesperada sofrida por um indivíduo que esteja inserido em um estudo clínico com produto farmacêutico e que não apresenta, necessariamente, uma relação causal com o estudo”⁴; seu relato é extremamente relevante tanto para a consistência do resultado do estudo quanto para a segurança do sujeito de pesquisa. Na resolução 251/97 CNS/MS referente à área temática especial nº 3, o papel do pesquisador se define pela responsabilidade em comunicar ao CEP todo evento adverso, e também relatá-lo à Conep, à Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e ao patrocinador, além de garantir assistência aos sujeitos de pesquisa^{1,7}.

MONITORIA E AUDITORIA

A fim de fiscalizar se as normas e diretrizes de GCP/BPC são praticadas nas instituições que realizam pesquisa clínica, a resolução 196/96 CNS/MS e o próprio ICH publicaram a necessidade da monitoria e auditoria na condução de um estudo clínico. De acordo com GCP/ICH, monitoria é definida como a atividade de acompanhamento do progresso de um estudo clínico, e a garantia de que ele é conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo, os procedimentos operacionais-padrão (POPs), a boa prática clínica (BPC) e as exigências regulatórias aplicáveis⁴.

De um modo geral, a monitoria auxilia o centro de pesquisa para visitas de auditoria do patrocinador (se indicadas), ou o órgão regulatório nacional ou internacional, dependendo do tipo de pesquisa clínica.

A auditoria é definida como exame sistemático e independente das atividades e documentos relacionados ao estudo, para assegurar que a condução e os dados tenham sido registrados, analisados e relatados com total precisão de acordo com o protocolo, os POPs do patrocinador, GCP e exigências regulatórias aplicáveis⁴.

As inspeções para condução dos estudos clínicos têm como principais objetivos a verificação *in loco* do cumprimento das regras de condução do estudo e a proteção dos direitos e o bem-estar de todos os sujeitos que participam dos estudos clínicos. Seus principais órgãos de inspeções são a *Food and Drug Administration*, a Anvisa e a Cepec (Coordenação de Pesquisas e Ensaio Clínicos).

NOVAS NORMATIZAÇÕES PARA PESQUISA CLÍNICA

Com o intuito de proporcionar maior responsabilidade aos CEPs, visando à minimização de conflitos de interesses no julgamento

dos projetos de pesquisa envolvendo seres humanos e a manutenção do seu funcionamento regular, a Conep publicou, em 8 de março de 2007, a resolução 370/07 CNS/MS referente à regulamentação dos critérios para registro, credenciamento e renovação de registro e credenciamento dos CEPs institucionais.

A resolução descreve as condições mínimas de funcionamento do CEP, os critérios para a instituição, as normas sobre renovação de registro do CEP, os critérios para avaliação do CEP pela Conep, entre outros⁸.

A Anvisa, também no presente ano, publicou recomendação reafirmando o que a resolução 251/97 CNS/MS estabelecia sobre o acesso de medicamento sob investigação para pacientes que se beneficiaram com o uso; para os casos nos quais o paciente se beneficia do fármaco sob investigação, e sob julgamento do médico, a Anvisa recomenda que o patrocinador proceda à doação do fármaco, seguindo os critérios estabelecidos pelo órgão⁹.

DEFICIÊNCIAS DAS BPC

Um artigo publicado no *Lancet*, por Grimes *et al.*, relata sucintamente algumas deficiências nas diretrizes de BPC internacionais, mais especificamente no ICH, dentre as quais se destacam a ausência de nome de autores ou colaboradores, referências bibliográficas e bases científicas para as recomendações, e a não menção de métodos para prevenção de viés de seleção em estudos randomizados. Além disso, os autores do artigo sugerem uma revisão do ICH e também que o título de “boas práticas clínicas” seja alterado para “boas práticas em pesquisa

clínica”, já que as diretrizes estão totalmente voltadas para essa área¹⁰.

CONCLUSÃO

As diretrizes nacionais e internacionais de BPC iniciaram o processo de desenvolvimento na história da pesquisa clínica, de embasamento ético para com o sujeito na realização de ensaios clínicos envolvendo seres humanos, indicando conceitos fundamentais como TCLE, protocolo de pesquisa, evento adverso, entre outros, que normatizaram e otimizaram aspectos éticos de qualidade de estudos clínicos no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Lousana G. *Boas práticas clínicas nos centros de pesquisa*. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.
2. Lousana G, Acceturi C. Histórico da pesquisa clínica. In: Lousana G. *Pesquisa clínica no Brasil*. Rio de Janeiro: Revinter, 2002. p. 18.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196/96. Disponível em <http://conselho.saude.gov.br>
4. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH. *Harmonised Tripartite guideline for Good Clinical Practice*. Richmond: Brookwood Medical Publication, 1996.
5. Documento das Américas (Organização Panamericana de Saúde) OPAS, 2006.
6. Castilho EA, Kalil J. Ethics and medical research: principles, guidelines, and regulations. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38(4):344-7.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 251/97. Disponível em <http://conselho.saude.gov.br>.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 370/07. Disponível em <http://conselho.saude.gov.br>.
9. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Pesquisa clínica: Doação de medicamento após término de estudo clínico. Disponível em https://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/doacao_medimento.htm
10. Grimes DA, *et al.* The Good Clinical Practice guideline: a bronze standard for clinical research. *Lancet* 2005;366:172-4.