

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA-BIOQUÍMICA

THAMMY KAZIKAVA

Boas Práticas Clínicas, Rigor e Transparência na Pesquisa Clínica

São Paulo
2024

THAMMY KAZIKAVA

Boas Práticas Clínicas, Rigor e Transparência na Pesquisa Clínica

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-
Bioquímica da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio Stephano

São Paulo

2024

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
1.1	ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NA PESQUISA CLÍNICA	8
1.2	REGULAMENTAÇÕES DA PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL	11
1.2.1	ANVISA	11
1.2.2	CEP E CONEP	12
1.2.3	OUTRAS NORMAS E DIRETRIZES	13
2	JUSTIFICATIVA	16
3	OBJETIVOS	17
4	MATERIAIS E MÉTODOS	18
4.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:	18
4.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:	18
5	CONCLUSÃO	19
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
7	REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO	26

LISTA DE ABREVIATURAS

BPC Boas Práticas Clínicas

ICH Conselho Internacional de Harmonização

EU União Européia

MedDRA Dicionário Médico para Atividades Regulatórias

CTD Documento Técnico Comum

ESTRI Padrões Eletrônicos para a Transferência de Informações Regulatórias

CRO Organizações de Pesquisa Contratada

CRF Conselho Regional de Farmácia

CFF Conselho Federal de Farmácia

CNS Conselho Nacional de Saúde

SUS Sistema Único de Saúde

WMA Associação Médica Mundial

NMIBC Câncer de Bexiga não Invasivo

RESUMO

INTRODUÇÃO: Pesquisa clínica, ensaio clínico ou estudo clínico são termos utilizados para denominar qualquer investigação em seres humanos, seu objetivo é de descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um produto (medicamento ou dispositivo), e/ou de identificar qualquer evento adverso, e ainda estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de produtos medicamentosos para verificar sua segurança e/ou eficácia (ICH-GCP, 1996). Os ensaios clínicos são regidos por princípios de Boas Práticas Clínicas, que melhoram o rigor, a reprodutibilidade e a transparência na pesquisa clínica, fatores fundamentais para produzir resultados mais seguros. **OBJETIVO:** Realizar uma avaliação rigorosa de artigos relacionados à importância das Boas Práticas Clínicas (BPC) para o rigor e transparência da condução de pesquisas clínicas. **MATERIAL E MÉTODO:** Análise de materiais científicos e documentos públicos em bases de dados científicos, disponíveis nas redes, como PubMed, Google Academic, Science Direct, SciELO e com no máximo 10 anos de publicação. Os materiais utilizados abordam os temas “BPC”, “transparência”, “rigor” e “pesquisa clínica” em português e inglês.

RESULTADOS: A revisão bibliográfica demonstrou que a aplicação rigorosa das Boas Práticas Clínicas (BPC) é fundamental para garantir a qualidade nas pesquisas clínicas. Os estudos analisados evidenciaram que o rigor metodológico e a transparência estão intrinsecamente ligados à confiabilidade dos resultados, reduzindo o risco de vieses e fraudes. Além disso, foi observado que a transparência na comunicação dos dados e processos de pesquisa aumenta a confiança da comunidade científica e do público, promovendo uma maior aceitação e aplicação dos achados clínicos na prática médica.

CONCLUSÃO: A aplicação das Boas Práticas Clínicas (BPC) é essencial para assegurar a condução ética e rigorosa das pesquisas clínicas, garantindo a integridade dos resultados e a proteção dos participantes. O rigor metodológico e a transparência emergem como pilares fundamentais para a credibilidade científica, fortalecendo a confiança nos achados clínicos e na sua aplicabilidade na prática médica. Este estudo ressalta a necessidade contínua de aderência às BPC para alcançar pesquisas mais éticas, transparentes e com impacto positivo na saúde pública.

Palavras-chave: Boas Práticas Clínicas, Rigor Científico, Transparência, Pesquisa Clínica.

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de um medicamento é um processo complexo que envolve diversas etapas, incluindo a fase de descoberta, a fase não clínica e a fase clínica, realizadas por meio de uma pesquisa. Alcançar resultados eficazes demanda um planejamento prévio, e por isso, o estudo precisa ter um objetivo claro, testes de hipótese, descrição da metodologia utilizada, desfechos de interesse, tamanho da amostra e os testes estatísticos que serão utilizados nos dados resultantes da pesquisa. Além disso, o embasamento científico de qualidade, baseado em referências de literatura e nas Boas Práticas Clínicas (BPC) estabelecem fundamentos essenciais para o sucesso nas conduções das Pesquisas Clínicas (Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2022).

O rigor, a transparência e a reprodutibilidade aumentam a confiança dos resultados e, por isso, práticas são associadas à qualidade. Nesse sentido, é extremamente importante que pesquisadores e instituições pratiquem condutas responsáveis em pesquisa (Charles et al. 2021). A condução dos estudos clínicos devem seguir as regras estabelecidas nos protocolos de pesquisa e devem ser ajustados de acordo com as diretrizes e legislações nacionais e internacionais vigentes. Os direitos, segurança, e dados dos participantes de cada estudo são as considerações mais importantes e devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade (Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2022).

As Boas Práticas Clínicas constituem um padrão internacional de ética e qualidade científica para desenhar, conduzir, registrar e reportar ensaios que incluam a participação de seres humanos. O cumprimento dessas diretrizes garante a proteção dos direitos e da segurança dos participantes, alinhando-se aos princípios originados na Declaração de Helsinque, e assegura a credibilidade dos dados obtidos nos ensaios clínicos (Adendo Integrado ao Conselho Internacional de Harmonização (ICH) de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano E6(R1): GUIA DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E6(R2)).

As Boas Práticas Clínicas surgiram em resposta a uma série de eventos históricos marcados por abusos éticos em estudos com seres humanos, que revelaram a necessidade urgente de regulamentações rigorosas na pesquisa clínica. Como exemplo, podemos citar o Estudo de Tuskegee, conduzido nos Estados Unidos entre 1932 e 1972, onde centenas de homens afro-americanos com sífilis foram intencionalmente deixados sem tratamento, mesmo após a descoberta da penicilina, para que os pesquisadores pudessem observar a progressão da doença. Esse estudo, realizado sem o consentimento informado dos participantes, gerou uma enorme repercussão pública e levou a um clamor por proteção e

regulamentação mais rigorosa na pesquisa clínica.

Esse e outros eventos levaram à formulação de diretrizes mais estruturadas, culminando na criação das Boas Práticas Clínicas (BPC). As BPC foram formalizadas pela primeira vez em 1996, com a publicação das diretrizes do Conselho Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano, conhecida como ICH-GCP (Good Clinical Practice). O ICH foi criado em 1990 e tem como objetivo estabelecer um padrão unificado para a União Europeia (EU), Japão e Estados Unidos com a intenção de facilitar a aceitação mútua de dados clínicos pelas autoridades regulatórias em tais jurisdições (Adendo Integrado ao ICH E6(R1): GUIA DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E6(R2)).

O ICH, nas últimas 3 décadas, tem alcançado seus objetivos, como a harmonização regulatória, a minimização da duplicidade de ensaios clínicos em seres humanos, a redução do uso de animais em pesquisas, a melhora da agilidade no processo de avaliação regulamentar e redução de tempo e recursos para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos.

Para que a harmonização seja possível, o ICH possui Diretrizes. Atualmente essas diretrizes são divididas em quatro categorias:

Qualidade: As realizações na harmonização da área de Qualidade englobam marcos significativos, como a condução de estudos de estabilidade, a definição de limites adequados para testes de impurezas, fundamentada na gestão de riscos das Boas Práticas de Fabricação (BPF).

Segurança: o ICH produziu um conjunto de Diretrizes de segurança para descobrir riscos potenciais como carcinogenicidade, genotoxicidade e repro toxicidade.

Eficácia: O trabalho do ICH na área de Eficácia aborda o planejamento, a execução, a segurança e a apresentação dos resultados de ensaios clínicos. Também inclui novos medicamentos oriundos de processos biotecnológicos e a utilização de técnicas farmacogenéticas e genômicas para o desenvolvimento de medicamentos mais específicos.

Multidisciplinaridade: Estes são temas que não se restringem apenas às categorias de Qualidade, Segurança e Eficácia. Incluem a terminologia médica do ICH (MedDRA), o Documento Técnico Comum (CTD) e a criação de Padrões Eletrônicos para a Transferência de Informações Regulatórias (ESTRI).

O Guideline de Eficácia está relacionado a ensaios clínicos e a forma como são conduzidos, sua segurança e notificação, além de abordar o tópico de Boas Práticas Clínicas. Essas diretrizes são essenciais para garantir a seriedade e confiabilidade dos ensaios clínicos. Dessa forma, o ICH E6 reúne as responsabilidades e expectativas de investigadores, monitores, patrocinadores e

instâncias éticas, além de abordar questões de monitoramento, arquivo, reporte dos estudos clínicos e incorporar adendos aos Documentos Essenciais e Brochura do Investigador (ICH E6(R2)).

A aplicação das BPC começa no planejamento do ensaio clínico, onde são estabelecidos protocolos que detalham os objetivos do estudo, critérios de inclusão e exclusão, métodos de análise, entre outras informações. Nessa fase, é crucial garantir que o estudo seja desenhado para minimizar riscos aos participantes e que as questões éticas sejam abordadas de maneira adequada. O protocolo deve ser submetido e aprovado por um comitê de ética em pesquisa, conforme exigido pelas regulamentações, antes que o estudo possa ser iniciado.

As normas exigem que todos os membros da equipe de pesquisa sejam devidamente qualificados e treinados para desempenhar suas funções de acordo com os padrões estabelecidos. Isso inclui treinamento em procedimentos específicos do estudo, além de uma compreensão clara dos requisitos éticos e legais que governam a pesquisa clínica. A conformidade com as diretrizes é importante, pois garante que todos os envolvidos estejam cientes de suas responsabilidades e dos procedimentos a serem seguidos.

Durante a condução do ensaio clínico, as diretrizes orientam a implementação do protocolo. Isso envolve a obtenção do consentimento informado dos participantes, o monitoramento contínuo dos dados coletados, a garantia de que os procedimentos sejam realizados conforme o plano de estudo e a certeza de que todas as alterações no protocolo sejam documentadas e aprovadas, assegurando que a integridade do estudo seja mantida.

Na fase de coleta de dados, as BPC garantem que os dados sejam registrados de maneira precisa e completa, e que as informações confidenciais dos participantes sejam protegidas. A sua implementação também é crucial na análise dos dados, onde métodos estatísticos apropriados devem ser utilizados para garantir a validade dos resultados.

Na fase de relatório e divulgação dos resultados do ensaio clínico, todos os resultados, sejam eles positivos ou negativos, devem ser relatados de forma transparente e precisa à comunidade científica. As Boas Práticas exigem que os resultados sejam publicados em conformidade com os princípios éticos e científicos, promovendo a confiança pública na pesquisa clínica.

No contexto da pesquisa clínica, transparência significa a divulgação clara e acessível dos objetivos, métodos, resultados e potenciais conflitos de interesse envolvidos nos ensaios clínicos. Esse compromisso com a transparência é essencial para garantir que todas as informações pertinentes estejam disponíveis para a comunidade científica, participantes do estudo, profissionais de saúde e público em geral. Quando os dados dos ensaios clínicos são divulgados de forma completa e

honestas, incluindo tanto os resultados positivos quanto os negativos, é possível avaliar a eficácia e a segurança das intervenções de forma mais precisa. Essa abertura permite que os profissionais de saúde tomem decisões informadas sobre os tratamentos e que o público confie nas recomendações baseadas em evidências.

Para assegurar a transparência, diversas regulamentações e padrões internacionais têm sido implementados. Uma dessas iniciativas é o registro obrigatório de ensaios clínicos em plataformas públicas, como o ClinicalTrials.gov, que exige que os detalhes de todos os ensaios clínicos sejam registrados antes do início do estudo. Esse registro inclui informações sobre o objetivo do estudo, a metodologia, os critérios de inclusão e exclusão, e os resultados esperados.

O termo rigor científico refere-se à aplicação de padrões metodológicos e éticos ao longo de todas as fases de um estudo. Isso implica a aderência aos protocolos de pesquisa previamente estabelecidos, a utilização de métodos estatísticos robustos e a implementação de práticas que minimizem vieses. O rigor científico assegura que os resultados obtidos sejam confiáveis, válidos e reproduzíveis. Resultados obtidos com alto rigor metodológico são mais propensos a refletir a realidade dos efeitos de um tratamento, permitindo que os profissionais de saúde confiem nas evidências para guiar suas práticas.

Manter o rigor científico e a transparência na pesquisa clínica apresenta vários desafios. Um dos principais é a pressão para obter resultados positivos, que pode levar a práticas como a seleção seletiva de dados ou a manipulação de análises estatísticas. Esses desafios comprometem a integridade dos estudos e podem distorcer o conhecimento científico.

Para mitigar esses riscos, as Boas Práticas Clínicas oferecem diretrizes que promovem a integridade científica, pois exigem que os pesquisadores sigam protocolos detalhados, realizem análises estatísticas apropriadas e relatem os resultados de forma transparente, independentemente de serem positivos ou negativos. Ao promover uma cultura de integridade e rigor, essas normas ajudam a garantir que a pesquisa clínica seja conduzida de maneira ética e científica, protegendo os direitos dos participantes e assegurando que os resultados sejam transparentes e que contribuam de forma significativa para o avanço do conhecimento médico, além de mitigar os riscos de vieses, fraudes e outras práticas inadequadas.

1.1 ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NA PESQUISA CLÍNICA

O farmacêutico pode desempenhar diversos papéis na área de pesquisa clínica, atuando em laboratórios e centros de pesquisa, bem como em Organizações de Pesquisa Contratada (CROs) e na indústria farmacêutica. Além disso, ele pode

contribuir na área de logística associada ao desenvolvimento de novos medicamentos. Portanto, a profissão é essencial para a área, pois suas funções vão desde a avaliação da adesão ao novo tratamento, recebimento, armazenamento e dispensação do produto/droga em estudo clínico, randomização de voluntários; manipulação dos medicamentos e administração ao participante da pesquisa, em laboratórios, executando os exames de análises clínicas; coordenação dos centros de pesquisa; monitoramento de estudos e gerência de pesquisa na indústria farmacêutica, em CROs ou em centros de estudos (Cartilha de Pesquisa Clínica do Conselho Regional de Farmácia de São Paulo (CRF-SP)).

A Resolução nº 509 de 2009 do Conselho Federal de Farmácia (CFF) estabelece as diretrizes para as atividades do farmacêutico na Pesquisa Clínica e define algumas responsabilidades da profissão. Dentre essas atribuições, destaca-se a garantia do cumprimento da legislação sanitária no armazenamento e dispensação de produtos de saúde, bem como a responsabilidade técnica pelo local onde essas atividades são realizadas. A resolução também sublinha a importância do farmacêutico na condução de treinamentos para a equipe envolvida em estudos clínicos, na elaboração de procedimentos, rotinas e documentos relevantes para a pesquisa, como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, documentos regulatórios e o protocolo do estudo clínico (Cartilha de Pesquisa Clínica do CRF-SP).

De acordo com o artigo de Sabah, et al. (2023), a atuação dos farmacêuticos clínicos se alinham com as Boas Práticas e colaboram com o rigor e transparência nos estudos clínicos. Conforme mencionado no estudo, as funções dos farmacêuticos são essenciais em atividades como: avaliação de protocolos com a elaboração e revisão de protocolos de pesquisa, assegurando a adequação das diretrizes farmacológicas; monitoramento de medicamentos, realizando as avaliações contínuas dos tratamentos dos participantes e garantindo que os medicamentos sejam apropriados e seguros; gestão dos efeitos adversos, identificando e gerenciando os efeitos adversos relacionados aos medicamentos, ajudando a ajustar dosagens e tratamentos conforme necessário; educação dos pacientes, oferecendo orientações aos participantes sobre o uso adequado dos medicamentos e a importância de seguir o protocolo do estudo; cooperação interdisciplinar, trabalhando em colaboração com médicos, enfermeiros e outros profissionais da saúde para garantir uma abordagem integrada ao tratamento; contribuição para a segurança do paciente por meio do manejo correto e armazenamento adequado dos medicamentos; coleta e análise de dados, contribuindo com a avaliação dos resultados dos estudos.

Segundo o artigo de Brown et al. (2021) o farmacêutico possui um papel crucial na garantia na segurança dos medicamentos durante os ensaios clínicos de

oncologia, reduzindo erros e otimizando as práticas relacionadas ao seu uso. O artigo avalia a análise de dados de ensaios clínicos de oncologia antes e depois da implementação das intervenções dos farmacêuticos e destaca que a segurança dos medicamentos em ensaios clínicos oncológicos é essencial para proteger os participantes e garantir a integridade dos resultados da pesquisa devido a complexidade dos tratamentos oncológicos e a natureza dos medicamentos investigacionais. Erros na administração de medicamentos podem comprometer a validade dos dados e a saúde dos participantes.

Outro estudo que menciona a importância do farmacêutico na área de pesquisa clínica é o estudo realizado por Redic, Skyles e Zaccardelli (2017). Os autores examinaram casos e práticas em unidades de pesquisa clínica dedicadas para identificar como os farmacêuticos podem influenciar positivamente diversos aspectos dos ensaios clínicos, incluindo: gerenciamento de medicamentos, conformidade com protocolos e segurança dos participantes. O artigo concluiu que os farmacêuticos têm um papel fundamental em aprimorar os aspectos relacionados aos medicamentos em ensaios clínicos. Sua participação pode levar a uma melhor gestão de medicamentos, maior conformidade com protocolos e aumento da segurança dos participantes. A inclusão de farmacêuticos em equipes de pesquisa clínica pode proporcionar benefícios significativos, incluindo a redução de erros relacionados a medicamentos, a melhora na adesão aos protocolos de pesquisa e a garantia de maior segurança para os participantes.

O artigo de DUNN et al., 2015 explora o papel dos farmacêuticos clínicos na gestão e cuidado de pacientes com doenças cardiovasculares. O estudo examina como os farmacêuticos clínicos podem melhorar os desfechos de saúde dos pacientes com condições cardiovasculares por meio da gestão de medicamentos, da educação e do suporte contínuo. Esse estudo revisou a literatura existente e analisou práticas clínicas para identificar como os farmacêuticos clínicos contribuem para o cuidado de pacientes com doenças cardiovasculares. As principais áreas de foco incluíram a gestão de medicamentos, educação, orientação e monitoramento e avaliação, chegando à conclusão de que os farmacêuticos clínicos desempenham um papel crucial no gerenciamento de doenças cardiovasculares. A conclusão foi de que a capacidade do farmacêutico de otimizar a terapia medicamentosa, educar os pacientes e monitorar continuamente os parâmetros de saúde contribui significativamente para melhorar a otimização da terapia medicamentosa, aumento da adesão ao tratamento e melhora nos desfechos clínicos nos estudos.

Imagem 1 — A atuação do farmacêutico na pesquisa clínica



Fonte: Dunn, S.P et al J Am Coll Cardiol. 2015; v. 66, n. 19, p. 2129-2139. Traduzido por Thammy Kazikava.

1.2 REGULAMENTAÇÕES DA PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL

Antes que novos medicamentos possam ser disponibilizados ao público, eles precisam passar por rigorosos processos de avaliação regulatória para garantir sua segurança e eficácia. As regulamentações que regem a pesquisa clínica, são fundamentais para assegurar que os estudos sejam conduzidos com rigor ético e científico, além de garantir a segurança dos participantes, a integridade dos dados e a validade dos resultados.

As regulamentações que regem as atividades da pesquisa clínica no Brasil são:

1.2.1 ANVISA

Além das diretrizes internacionais, cada país possui suas próprias regulamentações específicas para a condução de pesquisas clínicas. No Brasil, a pesquisa clínica é regulada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que estabelece normas para a aprovação de estudos, o monitoramento de ensaios clínicos e a proteção dos participantes.

A Anvisa representa o Brasil e foi aceita como membro do ICH em novembro de 2016, durante a reunião em Osaka, Japão. Em 2019, a agência conquistou o status máximo nesse fórum ao se tornar membro do Comitê Gestor. Para alcançar essa posição, foram necessários três critérios: participar de todas as reuniões do ICH nos quatro anos anteriores, designar especialistas para pelo menos dois grupos técnicos de trabalho e comprovar a implementação adequada das diretrizes do ICH no país. (MIT Technology Review).

A participação da Anvisa no ICH traz benefícios significativos. A agência se beneficia, especialmente, em termos de produtividade e competência técnica. A oportunidade de contribuir nas discussões e na elaboração de diretrizes garante que a realidade do Brasil seja levada em conta durante a aprovação dos documentos, o que eleva a aceitação das orientações pelo setor regulado e facilita sua aplicação. Ademais, ao trocar experiências com outras agências reguladoras, a Anvisa pode revisar seus processos de trabalho e aprimorar suas estratégias de colaboração (MIT Technology Review).

1.2.2 CEP E CONEP

No contexto da pesquisa clínica no Brasil, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) desempenham papéis cruciais na garantia de que os estudos envolvendo seres humanos sejam conduzidos de forma ética e responsável.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um órgão local encarregado da revisão ética de projetos de pesquisa que envolvem seres humanos. Formado por profissionais de várias áreas, como médicos, enfermeiros, pesquisadores e representantes da comunidade, o CEP analisa o protocolo da pesquisa para garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes. Sua função principal é assegurar que o estudo atenda aos princípios éticos estabelecidos, como o consentimento informado, a proteção da privacidade e a minimização de riscos. O comitê é responsável por aprovar ou rejeitar o início de novos estudos, além de monitorar a continuidade dos projetos já em andamento.

A CONEP é o órgão responsável pela coordenação e supervisão ética em nível nacional, subordinado ao Conselho Nacional de Saúde (CNS). Sua função principal é estabelecer normas e diretrizes para a atuação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), assegurando a uniformidade na aplicação das normas éticas em todo o território nacional. A comissão revisa e aprova projetos de pesquisa de grande porte e multicêntricos, além de promover a educação e capacitação em ética na pesquisa. Também atua na resolução de questões éticas que surgem em estudos

que envolvem múltiplos CEPs, contribuindo para a promoção da ética e da integridade científica na pesquisa clínica.

Os protocolos de pesquisa são inicialmente submetidos aos CEPs, que realizam uma análise preliminar para assegurar que todas as diretrizes éticas básicas sejam cumpridas. Os projetos que atendem a essa primeira fase e que necessitam de uma avaliação mais minuciosa são encaminhados à CONEP. Esta comissão, com sua experiência e autoridade, realiza uma análise mais detalhada, levando em conta aspectos como a complexidade ética e o impacto potencial dos estudos.

Esse sistema integrado permite que o Brasil mantenha altos padrões de ética na pesquisa, protegendo os direitos dos participantes e assegurando que as pesquisas conduzidas no país sejam de acordo com as melhores práticas internacionais.

O Conselho Nacional de Saúde (CNS) é um órgão colegiado, deliberativo e permanente dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), integrado à estrutura do Ministério da Saúde. Fundado em 1937, com a função de supervisionar, acompanhar e monitorar as políticas públicas de saúde em diversas áreas, além de representar as demandas da população perante o poder público, sendo, portanto, uma instância de controle social na saúde. As atribuições atuais do Conselho estão regulamentadas pela Lei nº 8.142/1990 (Ministério da Saúde).

O CNS tem como objetivo participar da formulação e do controle da execução da Política Nacional de Saúde, abrangendo também os aspectos econômicos e financeiros, as estratégias e a promoção do controle social em toda a sua extensão, tanto no setor público quanto no privado. O conselho é formado por 48 conselheiros (as) titulares, além de seus primeiros e segundos suplentes, que representam os diferentes segmentos de usuários, trabalhadores, gestores do SUS e prestadores de serviços de saúde (Ministério da Saúde).

1.2.3 OUTRAS NORMAS E DIRETRIZES

Além das BPC e das regulamentações nacionais, outras normas internacionais, como a Declaração de Helsinque e o Código de Nuremberg, também influenciam as práticas de pesquisa clínica.

Em 1947, após a Segunda Guerra Mundial, uma corte de juízes dos Estados Unidos julgou os crimes dos médicos nazistas em campos de concentração. Esse julgamento, amplamente divulgado devido às atrocidades cometidas em nome da ciência, levou à criação do Código de Nuremberg (1949), que estabelece princípios

éticos para a pesquisa clínica com seres humanos, destacando a importância do consentimento informado e da revisão ética independente.

Apesar do conhecimento sobre as crueldades nos campos de concentração e do Código de Nuremberg, continuaram a ocorrer pesquisas com seres humanos que violavam princípios éticos fundamentais. Em 1964, foi elaborada a Declaração de Helsinki na Finlândia. Essa declaração aborda a importância de seguir princípios científicos aceitos, realizar revisões éticas e científicas e garantir a qualificação dos pesquisadores. Ela também enfatiza a necessidade de fornecer informações e obter o consentimento dos participantes, avaliar riscos e benefícios, e assegurar que os participantes tenham acesso aos melhores métodos diagnósticos e terapêuticos após a conclusão da pesquisa. Além disso, essa declaração condena ainda o uso do placebo quando já existe tratamento eficaz estabelecido (MELO; LIMA, 2004). Por isso, é definida como uma base ética mínima necessária às pesquisas e aos testes médicos.

A Declaração de Helsinque é um documento fundamental desenvolvido pela Associação Médica Mundial (WMA) para garantir a ética e a integridade na pesquisa médica. Desde a sua adoção inicial em 1964, o documento tem sido revisado em várias ocasiões para incorporar avanços científicos, mudanças na prática médica e novas preocupações éticas.

A declaração foi revisada e alterada por mais 7 vezes, sendo elas:

1964 - Primeira Versão: A primeira versão da Declaração de Helsinque foi adotada em Helsinque, Finlândia, em 1964. Esta versão estabeleceu diretrizes básicas sobre o respeito pelos direitos dos participantes da pesquisa e a necessidade de obter o consentimento informado.

1975 - Revisão de Tóquio: Em 1975, a Declaração foi revisada em Tóquio, Japão, para abordar questões emergentes e fortalecer os princípios éticos, incluindo a proteção dos sujeitos da pesquisa.

1983 - Revisão de Vença: A revisão realizada em Vença, Itália, em 1983, introduziu novas considerações sobre a revisão ética por comitês de ética e a importância de garantir que a pesquisa beneficie a sociedade.

1989 - Revisão de Hong Kong: Em 1989, a Declaração foi revisada em Hong Kong para incorporar a necessidade de garantir que a pesquisa seja cientificamente válida e que os riscos sejam minimizados.

1996 - Revisão de Somerset: A revisão de 1996, realizada em Somerset, Estados Unidos, enfatizou a necessidade de garantir a confidencialidade dos dados e a importância de um consentimento informado mais robusto.

2000 - Revisão de Edimburgo: A revisão em Edimburgo, Escócia, focou na necessidade de uma maior consideração dos direitos dos participantes e das

questões relacionadas a pesquisas internacionais.

2008 - Revisão de Seul: A revisão de 2008, em Seul, Coreia do Sul, trouxe novos diretrizes para a pesquisa envolvendo populações vulneráveis e abordou as responsabilidades dos pesquisadores de maneira mais detalhada.

2013 - Revisão de Fortaleza: Em Fortaleza, Brasil, a versão de 2013 introduziu diretrizes mais rigorosas para pesquisa com crianças e enfatizou a importância da revisão ética independente.

Além das revisões, ocorreram duas alterações:

2002 - Alteração ocorrida na 53ª Assembleia, em Washington, Estados Unidos, em 2002 (Nota no parágrafo 29)

2004 - Alteração ocorrida na 55ª Assembleia, em Toquio, Japão, em 2004 (Nota no parágrafo 30)

2 JUSTIFICATIVA

O trabalho compreende igualmente examinar o impacto do rigor metodológico na reprodutibilidade e validade dos resultados em pesquisas clínicas, avaliar a importância da transparência na comunicação dos métodos, resultados e dados em pesquisas clínicas e discutir os desafios e as estratégias para implementar as BPC de forma eficaz em diferentes contextos de pesquisa clínica.

3 OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho é analisar como a aplicação das Boas Práticas Clínicas contribui para garantir o rigor metodológico e a transparência na condução de pesquisas clínicas, assegurando a integridade e a qualidade dos resultados obtidos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Método da análise de artigos científicos em bases de dados científicos, disponíveis nas redes, como PubMed, Google Academic, Science Direct, SciELO.

Após a análise dos materiais disponíveis, foram selecionados artigos científicos publicados nos últimos dez anos, em inglês e português, que abordam o tema sobre BPC e transparência na pesquisa clínica.

A busca pelos documentos nas bases de dados científicos foi realizado por meio de palavras e expressões-chaves relacionadas ao tema do trabalho, sendo elas: 'Transparência na pesquisa clínica', 'Rigor Científico', 'Boas Práticas Clínicas', 'Pesquisa clínica', 'Estudo clínico' (além de suas traduções para o inglês).

As informações pertinentes ao tema encontradas nesses documentos foram organizadas para a realização de uma síntese dos resultados obtidos.

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Artigos científicos publicados entre os anos de 2014 a 2024 e documentos públicos publicados a partir de 1964, transcritos em português ou inglês e que tragam informações sobre os temas Boas Práticas Clínicas, rigor e transparência relacionados à área de pesquisa clínica.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Artigos científicos com mais de 10 anos de publicação e que não mencionam a importância das Boas Práticas Clínicas nos estudos de pesquisa clínica.

5 CONCLUSÃO

A pesquisa clínica desempenha um papel fundamental na evolução dos cuidados de saúde, e a adoção de boas práticas clínicas é essencial para garantir a validade, a segurança e a ética dos estudos. A análise de artigos relevantes revelou que a inclusão de farmacêuticos clínicos e o cumprimento de diretrizes éticas não apenas melhoram a segurança dos participantes, mas também reforçam a confiança nas evidências geradas. A importância de envolver os profissionais de saúde no desenvolvimento e na atualização das diretrizes, melhorar a educação e o treinamento, e criar sistemas que facilitem a implementação das recomendações.

Além disso, a discussão sobre a diversidade, equidade e inclusão em pesquisas mostrou que a representatividade adequada nas amostras é crucial para a aplicabilidade dos resultados em diferentes populações.

A adesão às diretrizes de prática clínica é um desafio que requer abordagens integradas para melhorar os estudos clínicos. A não conformidade, onde os participantes não seguem o tratamento designado, pode afetar a validade dos resultados e a análise estatística desses estudos. Os estudos clínicos dependem da capacidade de integrar rigor, transparência e ética em cada etapa do processo investigativo.

Portanto, é imprescindível que instituições de pesquisa, pesquisadores e profissionais de saúde se comprometam a implementar e manter essas boas práticas, garantindo que os avanços científicos beneficiem todos os segmentos da população, tanto a comunidade acadêmica quanto a sociedade em geral.

A partir dos artigos analisados podemos concluir que é necessário mudanças nas políticas de publicação, como a aceitação de resultados negativos, a revisão por pares mais rigorosa, além da utilização de protocolos padronizados e treinamento constante das equipes como formas de incentivar a transparência e a integridade na pesquisa científica.

O resultado das pesquisas é de grande importância não apenas para a comunidade científica, mas também para os pacientes e sociedade em geral. Em um país como o Brasil, que possui uma diversidade cultural e populacional rica, a pesquisa clínica tem o potencial de gerar conhecimentos que podem impactar diretamente a saúde pública. Contudo, para que esses benefícios se concretizem, é essencial a contínua implementação de boas práticas clínicas, e portanto, é necessário incentivar a informação contínua de pesquisadores e profissionais da saúde sobre as diretrizes das BPCs.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa clínica é essencial para o desenvolvimento e a avaliação de novos medicamentos e terapias. Por meio de ensaios clínicos, é possível determinar a eficácia e a segurança de novos tratamentos antes que sejam amplamente utilizados na prática médica. Os resultados das pesquisas clínicas proporcionam evidências que ajudam os profissionais de saúde a tomar decisões informadas, por isso, os ensaios clínicos são rigorosamente monitorados para garantir a segurança dos participantes e estabelecer padrões de segurança que podem ser aplicados a tratamentos futuros.

Apesar da importância e dos avanços na área de pesquisa clínica, ainda existem desafios relacionados às práticas de BPC, rigor científico e transparência em estudos.

O artigo de Barth et al. (2015) explora as razões pelas quais as diretrizes de prática clínica frequentemente não são seguidas na prática médica cotidiana. Diretrizes de prática clínica são recomendações baseadas em evidências destinadas a melhorar a qualidade e a consistência do cuidado ao paciente. No entanto, há uma lacuna significativa entre as recomendações dessas diretrizes e sua implementação real. O estudo busca entender os fatores que contribuem para essa falta de adesão.

A não adesão das diretrizes das BPC segundo o estudo, pode ser atribuídos a fatores como:

- Fatores Organizacionais: Falta de tempo, recursos inadequados e sistemas de suporte insuficientes dentro das instituições de saúde.
- Fatores Profissionais: Resistência a mudanças, falta de familiaridade com as diretrizes, e a percepção de que as diretrizes são irrelevantes ou impraticáveis para casos específicos.
- Fatores Relacionados ao Conhecimento: Falta de conhecimento ou treinamento adequado sobre as diretrizes pode levar à sua não implementação.
- Barreiras Psicológicas e Culturais: A falta de confiança nas diretrizes ou a crença de que a experiência pessoal do médico é mais relevante do que as recomendações gerais.

Outro estudo realizado por Barth et al. (2021) investiga como a não conformidade com um protocolo padronizado ajustado ao risco afeta a recorrência, progressão e mortalidade em pacientes com câncer de bexiga não invasivo à musculatura.

O estudo é uma análise retrospectiva que examina dados de pacientes com Câncer de Bexiga não Invasivo (NMIBC) que foram tratados de acordo com um protocolo ajustado ao risco. A análise foca em pacientes que não seguiram rigorosamente o protocolo. Os dados coletados foram comparados com os

resultados clínicos entre pacientes que seguiram o protocolo e aqueles que não o fizeram.

Como resultados foram obtidas as seguinte informações:

- Recorrência: A não conformidade com o protocolo padronizado está associada a uma maior taxa de recorrência do câncer de bexiga. Pacientes que não seguiram o protocolo apresentaram um risco significativamente maior de recorrência da doença.

- Progressão: A progressão para estágios mais avançados da doença foi mais frequente entre os pacientes que não aderiram ao protocolo. A falta de conformidade resultou em uma maior taxa de progressão do câncer.

- Mortalidade: O estudo encontrou uma correlação entre a não conformidade e uma taxa aumentada de mortalidade. Pacientes que não seguiram o protocolo tinham maior risco de morte associada ao câncer.

Esse estudo conclui que a não conformidade com os protocolos de tratamento tem consequências significativas na evolução da doença e na sobrevivência dos pacientes com NMIBC. Os autores enfatizam a importância de estratégias para melhorar a adesão às diretrizes e, assim, otimizar os resultados clínicos.

A pressão pela publicação de resultados positivos, a percepção de relevância e o conflito de interesse podem provocar a publicação seletiva de resultados, também conhecida como viés de publicação, que se refere à prática de divulgar apenas os resultados positivos ou favoráveis de estudos clínicos, enquanto os resultados negativos ou inconclusivos são frequentemente não publicados ou negligenciados. Essa prática é uma preocupação significativa na pesquisa clínica, pois pode distorcer a percepção sobre a eficácia e a segurança de intervenções médicas, impactando diretamente a prática clínica e a integridade dos dados.

Esse problema é abordado por Alves e Costa (2021) e Cenci et al. (2020) que descrevem que estudos que possuem resultados positivos tendem a ter maior probabilidade de serem publicados e conflitos de interesse não declarados. A falta do registro dos resultados negativos causa problemas relacionados à falta de transparência, de divulgação completa dos métodos, resultados do estudo, viés de publicação e possibilidade de replicação. Assim, é possível observar uma relação inversa entre produção científica e transparência e integridade, sendo que quanto maior a produção, menor o rigor científico. Em outras palavras: muitos pesquisadores estão preocupados em aumentar a quantidade de publicações, reduzindo cada vez mais a qualidade das pesquisas.

Alguns estudos comprovam que a implementação das BPC demonstra uma melhoria nos resultados dos estudos e na integridade de dados após a implementação, como observado nos artigos Snider et al. (2020) e Tayler, Rebok e Marsiske (2022)

Os autores Snider et al. descrevem as barreiras que os pesquisadores enfrentam, como falta de conhecimento, recursos limitados e resistência à mudança. Em resposta, a instituição adotou um conjunto de intervenções, incluindo a criação de um centro de apoio para auxiliar pesquisadores, a realização de treinamentos e a implementação de um sistema de monitoramento para acompanhar o registro e a divulgação de resultados.

Os resultados mostraram um aumento significativo na conformidade com o registro de ensaios clínicos e na publicação de resultados. A abordagem da instituição foi considerada um modelo eficaz para outras organizações que enfrentam desafios semelhantes.

Já o estudo de Tayler, Rebok e Marsiske (2024) foi um grande ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia da cirurgia bariátrica em pacientes com obesidade grave. As BPC foram implementadas ao longo do estudo desde o protocolo de estudo detalhado, monitoramento regular, controle de qualidade e transparência na divulgação de dados.

As BPC implementadas no Ensaio ACTIVE resultaram em:

Rigor aprimorado: O protocolo detalhado e o monitoramento regular garantiram a adesão aos procedimentos do estudo e minimizaram o viés.

Transparência aumentada: A divulgação completa dos dados do estudo, incluindo resultados positivos e negativos, aumentou a confiança nos resultados.

Confiança aprimorada: As BPC fortaleceram a credibilidade do estudo, tornando seus resultados mais confiáveis para pesquisadores, profissionais de saúde e formuladores de políticas.

Através do estudo, o artigo conclui que as BPC são essenciais para garantir a qualidade e a integridade dos ensaios clínicos, aumentando a confiança nos resultados de seus estudos.

Dentro da categoria de eficácia do ICH, há as seguinte diretrizes:

1. ICH E1: *The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety*

Esta diretriz trata da avaliação da segurança clínica em relação à exposição da população.

2. ICH E2A: *Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*

Foca na gestão de dados de segurança clínica e na padronização de relatórios.

3. ICH E3: *Structure and Content of Clinical Study Reports*

Fornecer orientações sobre a estrutura e o conteúdo que devem ser incluídos nos relatórios de estudos clínicos.

4. ICH E4: *Dose-Response Information to Support Drug Registration*

Diretriz sobre a informação de dose-resposta para apoiar a aprovação de medicamentos.

5. ICH E5: *Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Study Data*

Trata da aceitação de dados de estudos clínicos realizados em diferentes populações étnicas.

6. ICH E6: *Good Clinical Practice (GCP)*

Estabelece os padrões para a condução de ensaios clínicos, assegurando a proteção dos direitos dos participantes e a integridade dos dados.

7. ICH E7: *Studies in Support of Special Populations: Geriatrics*

Diretriz que aborda a condução de estudos clínicos em populações idosas.

8. ICH E8: *General Considerations for Clinical Trials*

Oferece considerações gerais sobre a condução de ensaios clínicos, incluindo planejamento e implementação.

9. ICH E9: *Statistical Principles for Clinical Trials*

Foca em princípios estatísticos que devem ser considerados na condução de ensaios clínicos.

10. ICH E10: *Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials*

Aborda a escolha de grupos de controle e questões relacionadas em ensaios clínicos.

11. ICH E11: *Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population*

Diretriz voltada para a pesquisa clínica em populações pediátricas.

12. ICH E12: *Clinical Trials in Unapproved Indications*

Trata de ensaios clínicos para indicações não aprovadas.

A inclusão de grupos vulneráveis em estudos clínicos, como crianças e idosos, é crucial para garantir que os resultados sejam relevantes e aplicáveis a toda a população. Crianças e idosos frequentemente enfrentam barreiras significativas na participação em pesquisas clínicas. As crianças, por sua natureza dependente e vulnerável, necessitam de protocolos que garantam sua segurança e proteção e as pesquisas envolvendo idosos devem considerar comorbidades, polifarmácia e diferentes respostas a intervenções. Portanto, é necessário que os ensaios clínicos sejam projetados para incluir essas populações de maneira ética e responsável.

O ICH E7 foi desenvolvido para garantir que as características específicas da população idosa sejam devidamente consideradas nos ensaios clínicos e estabelece princípios para a condução de estudos clínicos em populações geriátricas. À medida que a população envelhece, é essencial que os tratamentos sejam testados em grupos etários que frequentemente apresentam comorbidades, polifarmácia e

diferentes respostas fisiológicas a medicamentos.

Algumas normas direcionadas para a população idosa do ICH E7 são o planejamento e design adaptados para essa população, definição cuidadosa dos critérios de inclusão e exclusão e garantia do consentimento informado adaptado de acordo com as capacidades cognitivas dos participantes

Os artigos de Witham e Stott (2017) e Malavolta et al. (2017) ressaltam a necessidade de abordar as particularidades da população idosa em ensaios clínicos e discute os desafios e considerações específicas ao conduzir e relatar ensaios clínicos voltados para populações mais velhas. A revisão enfatiza que os idosos frequentemente apresentam comorbidades e diferentes respostas a intervenções, o que pode complicar a pesquisa.

Os autores abordam a importância de desenhar estudos que sejam eticamente apropriados e que considerem as preferências e necessidades dos participantes mais velhos, a necessidade de relatórios detalhados que incluem informações sobre a demografia dos participantes, intervenções aplicadas e resultados específicos para essa faixa etária. Além disso, destacam a relevância de métodos de recrutamento adequados e de estratégias que minimizem o viés de seleção para o aumento da qualidade e a relevância da pesquisa, beneficiando essa população vulnerável.

O ICH E11 foi desenvolvido para garantir que a pesquisa em medicamentos pediátricos seja realizada de maneira ética e segura, considerando as necessidades e particularidades dessa população vulnerável. Ele fornece orientações sobre a pesquisa clínica pediátrica, abordando considerações éticas, científicas e regulatórias. Os principais pontos incluem a importância do monitoramento da eficácia e segurança em populações pediátricas, considerando que as crianças podem responder de maneira diferente aos medicamentos em comparação com os adultos, métodos apropriados para desenhar estudos clínicos, necessidade de proteger os direitos e bem-estar dos participantes.

O artigo "*Pediatric Drug Development: Challenges and Opportunities*" de Spadoni (2019) explora os diversos desafios e oportunidades envolvidos no desenvolvimento de medicamentos para a população pediátrica. Os grandes desafios enfrentados nas pesquisas clínicas pediátricas incluem a dificuldade no desenvolvimento de medicamentos para crianças, devido às diferenças fisiológicas entre crianças e adultos, que impactam a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos e a falta de pesquisa nessa faixa etária, que resulta em uma carência de dados sobre segurança e eficácia dos tratamentos pediátricos.

O artigo conclui que, apesar dos desafios, existem várias oportunidades para melhorar o desenvolvimento de medicamentos pediátricos, ressaltando a

importância de continuar a pesquisa nessa área para garantir que as crianças tenham acesso a tratamentos adequados e seguros. O autor identifica o uso de novas tecnologias e abordagens inovadoras, incluindo a modelagem e simulação, a necessidade de uma abordagem colaborativa entre pesquisadores, reguladores e a indústria farmacêutica é enfatizado para abordar os desafios existentes e promover o desenvolvimento de medicamentos seguros e eficazes para crianças.

7 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

Abushamma, F; Khayyat, Z; Soroghle, A; Zyoud S.H; Jaradat, A; Akkawi, M; Aburass, H; Qaddumi, I.K.K; Odeh, R; Salameh, H; Albuheissi, S. The Impact of Non-Compliance to a Standardized Risk-Adjusted Protocol on Recurrence, Progression, and Mortality in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Cancer Manag Res*, v. Volume 13, p. 2937–2945, 31 mar 2021. DOI: 10.2147/CMAR.S299148

Adewuyi, T. E; Maclennan, G; Cook, J. A. Non-compliance with randomised allocation and missing outcome data in randomised controlled trials evaluating surgical interventions: a systematic review. *BMC Research Notes*, v. 8, n. 1, 2 set. 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1186/s13104-015-1364-9>>

Almeida, F.G; Cendón, B.V. O viés de publicação: por que publicar resultados negativos? *Perspectivas em Ciência da Informação*, v. 25, n. 2, p. 223–243, jun. 2020. DOI: doi.org/10.1590/1981-5344/3992

Aves, C.P.L; Costa, G.G. Transparência e integridade em pesquisa: dos problemas às potenciais soluções. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 24, 11 fev. 2022. DOI:doi.org/10.1590/1981-22562021024.210239.

Barth, J.H; Misra, S; Aakre, K.M; Langlois, Michel R; Watine, J; Twomey, P. J; Oosterhuis, W. P. "Why are clinical practice guidelines not followed?" *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 54, no. 7, 2016, pp. 1133-1139. DOI: doi.org/10.1515/cclm-2015-0871

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas e diretrizes para a pesquisa envolvendo seres humanos, revoga a Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2016. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2016/res0510_07_04_2016.html>

Brown J.N; Britnell S.R; Stivers A.P; Cruz J.L. Medication Safety in Clinical Trials: Role of the Pharmacist in Optimizing Practice, Collaboration, and Education to Reduce Errors. *Yale J Biol Med*, v. 90, n. 1, p. 125-133, 29 Mar 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5369030/>

Cenci, M.S; Franco, M.C; Raggio, D.P; Moher, D; Pereira-Cenci, T.

Transparency in clinical trials: Adding value to paediatric dental research. *International Journal of Paediatric Dentistry*, v. 31, n. S1, p. 4–13, 1 dez. 2020. DOI: 10.1111/ipd.12769

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO CRF-SP. Cartilha de Pesquisa Clínica, ago. 2022. Disponível em: <https://www.crfsp.org.br/images/datep/Cartilha_Pesquisa_Clinica_2022.pdf>

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 509, de 29 de julho de 2009. Dispõe sobre a atuação do farmacêutico. *Diário Oficial da União*, 30 jul. 2009.

CONSELHO INTERNACIONAL PARA HARMONIZAÇÃO DE REQUISITOS TÉCNICOS PARA PRODUTOS FARMACÊUTICOS DE USO HUMANO (ICH). ADENDO INTEGRADO AO ICH E6(R1): GUIA DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E6(R2). Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/guia-de-boas-praticas-clinicas-ich-e6-r2>>

Conselho Nacional de Saúde (CNS). Normas e Diretrizes de Pesquisa, 2024. Disponível em: <<https://www.conselho.saude.gov.br/>>

Dunn, S.P; Birtcher, K.K; Beavers, C.J; Baker, W.L; Brouse, S.D; Page RL 2nd; Bittner, V; Walsh, M.N. The Role of the Clinical Pharmacist in the Care of Patients With Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Nov, v. 66, n. 19, p. 2129–2139. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.025

Ética em Pesquisa. Disponível em: <<https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/aceso-a-informacao/sobre-o-conselho/camaras-tecnicas-e-comissoes/conep>>.

ICH, The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Disponível em <<https://www.ich.org/>>

Jadoski, R; Mostardeiro, S R; Exterkoetter, J. A; Grisard, N; Hoeller, A. A. O CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: DO CÓDIGO DE NUREMBERG ÀS NORMAS BRASILEIRAS VIGENTES. *VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde*, v. 29, n. 2, p. 116–126, 2017. DOI: 10.14295/vittalle.v29i2.7080

Malavolta, M; Caraceni, D; Olivieri, F; Antonicelli, R. New challenges of

geriatric cardiology: from clinical to preclinical research. *J Geriatr Cardiol*, v.14, n. 4, p. 223-232, apr 2017 DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.04.005.

O que é o ICH e por que o Brasil se beneficia sendo parte dele? - MIT Technology Review. Disponível em: <<https://mittechreview.com.br/o-que-e-o-ich-e-por-que-o-brasil-se-beneficia-sendo-parte-dele/>>.

Redic, K.A; Skyles, A; Zaccardelli, J. Potential role of a pharmacist to enhance medication-related aspects of clinical trials conducted in a dedicated clinical research unit. *Contemporary Clinical Trials Communications*, v. 6, p. 55–57, jun. 2017. doi.org/10.1016/j.conctc.2017.03.003

Sabah, N.U; Tabassum, R; Mohakud, S. The Emerging Role of Clinical Pharmacist in Clinical Trials. *Language Assessment Quarterly An International Journal*. v. 9. p. 29357- 361, feb 2023. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/368570029_The_Emerging_Role_of_Clinical_Pharmacist_in_Clinical_Trials>

Skolnick, A.H; Alexander, K.P. Older Adults in Clinical Research and Drug Development. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, v. 8, n. 6, p. 631–633, nov. 2015. DOI: doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002158

Snider, S.H; Flume, P.A; Gentilin, S.L; Lesch, W.A; Sampson, R.R; Sonne, S.C. Overcoming non-compliance with clinical trial registration and results reporting: One Institution’s approach. *Contemporary Clinical Trials Communications*, v. 18, p. 100557, 1 jun. 2020. DOI: doi.org/10.1016/j.conctc.2020.100557

Spadoni, C. Pediatric Drug Development: Challenges and Opportunities. *Current Therapeutic Research*, v. 90, p. 119-122, 2019. DOI: doi.org/10.1016/j.curtheres.2018.12.001

Taylor, B.P; Rebok, G.W; Marsiske, M. Good clinical practice improves rigor and transparency: Lessons from the ACTIVE trial. *Psychology and Aging*, v 37, n.1, p. 43–50, fev. 2022. DOI: 10.1037/pag0000653

The Nuremberg Code, 194. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://media.tghn.org/medialibrary/2011/04/BMJ_No_7070_Volume_313_The_Nuremberg_Code.pdf>

Witham, M.D; Stott, D.J. Conducting and reporting trials for older people. *Age and Ageing*, v. 46, n. 6, p. 889–894, 30 ago. 2017. DOI: 10.1093/ageing/afx153

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. WMA - The World Medical Association-
Declaration of Helsinki. Disponível em: <<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>>.

Assinado por:
Hammy Kazikava
1B90DAF1787B42C...

14/10/2024

Data e assinatura do aluno(a)

DocuSigned by:
Marco Antonio Stephano
41F91F38E7FF43F...

15/10/2024

Data e assinatura do orientador(a)