

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA**

BRUNA MARIOTTO TAVARES DE OLIVEIRA

DESENVOLVIMENTO DE GUIA PARA ENSAIOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS

Orientadora: Ana Sílvia S B S Ferreira

Co-Orientador: Benedito Barraviera

JANEIRO

2019

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

BRUNA MARIOTTO TAVARES DE OLIVEIRA

DESENVOLVIMENTO DE GUIA PARA ENSAIOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS

**Dissertação apresentada à FMB -
Faculdade de Medicina de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre no Programa
de Pós-Graduação Profissional em
Pesquisa Clínica.**

Orientadora: Ana Sílvia S B S Ferreira

Co-Orientador: Benedito Barraviera

**BOTUCATU
2019**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Oliveira, Bruna Mariotto Tavares de.

Desenvolvimento de guia para ensaios clínicos de medicamentos / Bruna Mariotto Tavares de Oliveira. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Ana Sílvia S B S Ferreira

Coorientador: Benedito Barraviera

Capes: 40000001

1. Clínica médica - Manuais, guias, etc. 2. Material didático. 3. Ensaios clínicos. 4. Medicina baseada em evidências.

Palavras-chave: Guias Didáticos; Materiais Didáticos; Pesquisa Clínica.

AGRADECIMENTOS

Antes de mais nada agradeço a Deus pela oportunidade que foi dada!

Aos meus pais que me sempre me apoiaram nos momentos bons e nos mais difíceis.

Ao meu esposo que desde o início esteve comigo trilhando esse caminho e vem me apoiando nos anos mais difíceis da minha vida.

A minha orientadora que perante as maiores limitações que eu venho enfrentando esteve ao meu lado e não me deixou desistir.

A toda equipe do CEVAP em especial ao Dr. Benedito e o Dr. Rui por me aceitarem a 10 anos atrás e acreditar em mim novamente.

A toda equipe do Nead pelos anos de aprimoramento, experiência e companheirismo.

Aos professores que passaram por nós durante esses 2 anos, meu muito obrigada pelos ensinamos.

Aos professores das bancas de qualificação e defesa, o meu muito obrigada, vocês foram essenciais!

A pós graduação por toda ajuda e suporte durante esses 2 anos!

E por final e não menos importante aos colegas que de forma direta ou indireta contribuíram para a conclusão deste trabalho!

RESUMO

Pode-se definir a Pesquisa Clínica como qualquer investigação científica realizada em seres humanos, com o intuito de descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e outros possíveis efeitos dos produtos investigados, além de avaliar sua segurança e eficácia, que poderão contribuir para o registro ou a alteração deste junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A Medicina Baseada em Evidências (MBE) veio preencher a lacuna com os conceitos fundamentais da Medicina e da Saúde de requererem evidências de eficácia, efetividade, eficiência e segurança para nortear decisões, tendo-se assim maiores probabilidades de acerto. Pelo lado econômico, a Pesquisa Clínica pode constituir uma alternativa para as empresas farmacêuticas nacionais competirem no terreno da inovação, por meio de estratégias menos custosas e arriscadas, como o desenvolvimento de novos medicamentos associando moléculas já no mercado, novos usos para medicamentos, entre outras. Vários medicamentos apresentam faturamento maior para indicações terapêuticas diferentes daquela para a qual foram originalmente aprovados. Mais da metade dos novos medicamentos aprovados pelo FDA no período compreendido entre os anos de 1989 e 2000 foram moléculas conhecidas com algum tipo de modificação ou forma farmacêutica diferente. Dentre as pesquisas envolvendo seres humanos, os ensaios clínicos são os que necessitam de maior cuidado do ponto de vista ético, pois se caracterizam por intervenção seguida de avaliação prospectiva de grupos de indivíduos. Podem ser terapêuticos, testando a eficácia de drogas, ou profiláticos, testando a eficácia de vacinas ou medidas de prevenção primária. No caso de novas drogas ou vacinas, a progressão para as fases de avaliação em seres humanos deve ser precedida de estudos experimentais *in vitro* e em animais, visando a esclarecer pontos importantes relacionados à eficácia e toxicidade potencial. Neste contexto, o presente trabalho pesquisou as normas para desenvolvimento de ensaios clínicos entre as agências de regulação mundiais "*Food and Drug Administration - FDA*" (EUA), "*European Medicines Agency - EMA*" (Europa) e "Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA" (Brasil) para desenvolvimento e disponibilização de um guia para ensaios clínicos direcionado a pesquisadores clínicos.

Palavras-chave: Guia de estudo; Materiais de ensino; Ensaios Clínicos; Medicamentos.

ABSTRACT

Clinical Research may be defined as any scientific research carried out on human beings in order to discover or verify the pharmacodynamic, pharmacokinetic, pharmacological, clinical and other possible effects of the investigated products, and to evaluate their safety and efficacy, which may contribute to the registration or alteration thereof with the National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA). The Evidence-Based Medicine came to crown the fundamental concepts of Medicine and Health requiring evidence of efficacy, effectiveness, efficiency and safety to guide decisions, and thus more likely to be successful. On the economic side, Clinical Research may be an alternative for national pharmaceutical companies to compete in the field of innovation through less costly and risky strategies, such as the development of new drugs by linking molecules already on the market, new uses for medicines, among others . Several drugs have higher billing for therapeutic indications different from the one for which they were originally approved. More than half of the new drugs approved by the FDA in the period between 1989 and 2000 were known molecules with some kind of modification or different pharmaceutical form. Among the researches involving human beings, the clinical trials are those that need greater care from the ethical point of view, since they are characterized by intervention followed by prospective evaluation of groups of individuals. They can be therapeutic, testing the effectiveness of drugs, or prophylactics, testing the effectiveness of vaccines or primary prevention measures. In the case of new drugs or vaccines, the progression to the evaluation stages in humans should be preceded by experimental studies in vitro and in animals, in order to clarify important points related to efficacy and potential toxicity. In this context, the present study aims to compare standards for the development of clinical trials between the Brazilian, American and European regulatory agencies, with the aim of developing guidelines for clinical trials aimed at clinical researchers wishing to break down national barriers to drug development.

Keywords: Study guide; Teaching materials; Clinical Trials; Drug.

SUMÁRIO

<i>LISTA DE FIGURAS</i>	9
<i>LISTA DE TABELAS</i>	10
1. INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivos gerais	13
2.2 Objetivos específicos	13
3 JUSTIFICATIVA	14
4 REVISÃO DE LITERATURA	15
4.1 PESQUISA CLÍNICA: DA CRIAÇÃO AO DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS	15
4.1.1 Medicina Baseada em Evidências	15
4.1.2 Princípios da Prática Baseada em Evidências	16
4.1.3 Ensaio Clínico	17
4.1.4 Agências de Regulação	19
4.1.5 <i>European Medicines Agency (EMA)</i>	20
4.1.6 <i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	21
4.1.7 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)	21
4.2 DESENVOLVIMENTO DE MATERIAL DIDÁTICO-INSTRUCIONAL	22
4.2.1 Produção gráfica	22
4.2.2 Editoração eletrônica	23
4.2.3 Diagramação	25
4.2.4 <i>Design Instrucional</i>	25
4.2.5 Objetos de Aprendizagem	26
4.2.6 <i>Adobe InDesign®</i>	27
4.2.7 <i>Adobe Photoshop®</i>	28

4.2.8 <i>Adobe Illustrator</i> ®	29
5 MATERIAIS	31
6 MÉTODOS	32
7 RESULTADOS	33
8 DISCUSSÃO	38
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXO I - DISPENSA DE PARECER DO CEP DA FMB	48
ANEXO II - GUIA PARA ENSAIOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS	50
ANEXO III - ARTIGOS ENCONTRADOS NA BASE DE DADOS MeSH	97
ANEXO IV - ARTIGOS ENCONTRADOS NA BASE DE DADOS SCIELO	98
ANEXO V - ARTIGOS ENCONTRADOS NA BASE DE DADOS PERIÓDICOS CAPES	99

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Combinação de termos para busca nas bases de dados	33
Figura 2 - Capa do Guia para ensaios clínicos de medicamento.....	35
Figura 3 - Capítulo dedicado a legislação do Brasil.....	36
Figura 4 - Capítulo dedicado a legislação do EUA	36
Figura 5 - Capítulo dedicado a legislação da UE	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Levantamento bibliográfico.....	34
--	----

1. INTRODUÇÃO

Pode-se definir a Pesquisa Clínica como qualquer investigação científica realizada em seres humanos, com o intuito de descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e outros possíveis efeitos dos produtos investigados, além de avaliar sua segurança e eficácia, que poderão contribuir para o registro ou a alteração deste junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (ZUCCHETTI, 2012).

Os estudos na Pesquisa Clínica (PC) têm sido importantes para a compreensão do mecanismo de uma doença, para a descoberta de novas opções terapêuticas e, conseqüentemente, possibilitar o desenvolvimento de novos tratamentos (HULLEY et. al., 2015).

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) originou-se da associação dos métodos já consolidados da epidemiologia com a Pesquisa Clínica. Enquanto clínicos e epidemiologistas se rivalizavam, Archibald Cochrane integrou conhecimentos destas duas áreas e criou o que passou a se denominar epidemiologia clínica e equacionou, com a ajuda de outros colaboradores, seu clamor por eficácia, efetividade e eficiência no ensino, na prática e na Pesquisa Clínica (GREENHALGH, 2015).

A MBE veio preencher a lacuna com os conceitos fundamentais da Medicina e da Saúde de requererem evidências de eficácia, efetividade, eficiência e segurança para nortear decisões, tendo-se assim maiores probabilidades de acerto (ZUCCHETTI, 2012).

Pelo lado econômico, a Pesquisa Clínica pode constituir uma alternativa para as empresas farmacêuticas nacionais competirem no terreno da inovação, por meio de estratégias menos custosas e arriscadas, como o desenvolvimento de novos medicamentos associando moléculas já no mercado, novos usos para medicamentos, entre outras. Vários medicamentos apresentam faturamento maior para indicações terapêuticas diferentes daquela para a qual foram originalmente aprovados. Mais da metade dos novos medicamentos aprovados pelo FDA no período compreendido entre os anos de 1989 e 2000 foram moléculas conhecidas com algum tipo de modificação ou forma farmacêutica diferente (PAULA, 2012).

Destaca-se, ainda, o potencial da *Translational Research*, ou Pesquisa Translacional, por meio da maior integração entre cientistas e médicos que realizam Pesquisa Clínica, podendo-se testar mais diretamente em humanos os avanços e hipóteses ainda em experimentação na pesquisa básica e vice-versa. Neste caso também, por partirem de produtos que já passaram por ensaios

clínicos, novos testes de segurança podem ser evitados, reduzindo assim os custos do processo (MASSUD FILHO, 2016).

Vale notar que a falta de competitividade e capacidade de inovação nas indústrias da saúde no Brasil têm levado a um maior investimento governamental na assistência à saúde da população, sendo suprido nos últimos anos basicamente por importações, ameaçando a própria continuidade da política social em razão dos crescentes *déficits* da balança comercial do setor farmacêutico (DAMBROS, 2016).

Venkatesh e Lipper (2000) indicam que os fatores principais de falhas no desenvolvimento de novos fármacos são a baixa biodisponibilidade (39%), a falta de eficácia dos produtos desenvolvidos (29%), detecção de efeitos colaterais (21%) e dificuldades de entrada no mercado nacional (6%) (FERREIRA et. al., 2013).

Nota-se que no Brasil o que não falta é biodiversidade. Normalmente o desenvolvimento de um novo produto demanda um longo período de tempo, podendo ultrapassar 10 anos de pesquisa, passando por avaliações severas e regulamentadas de órgãos como FDA, nos EUA, EMA, na Europa, a ANVISA, no Brasil, entre outros (FARDELONE e BRANCHI, 2006).

Neste contexto, o presente estudo visou levantar as normas para desenvolvimento de ensaios clínicos entre as agências de regulamentação brasileira, americana e europeia e desenvolver um guia de ensaios clínicos dirigidos a pesquisadores clínicos que queiram romper as barreiras nacionais de desenvolvimento de fármacos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Pesquisar as normas para desenvolvimento de ensaios clínicos entre as agências de regulação mundiais "*Food and Drug Administration - FDA*" (EUA), "*European Medicines Agency - EMA*" (Europa) e "Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA" (Brasil) para desenvolvimento e disponibilização de um guia para ensaios clínicos direcionado a pesquisadores clínicos.

2.2 Objetivos específicos

- Pesquisar na literatura as normas para desenvolvimento de ensaios clínicos das agências FDA, EMA e ANVISA;
- Analisar os dados levantados;
- Desenvolver um guia destinado a pesquisadores clínicos contendo as normas de cada país;
- Disponibilizar o produto *online*.

3 JUSTIFICATIVA

Dentre as pesquisas envolvendo seres humanos, os ensaios clínicos são os que necessitam de maior cuidado do ponto de vista ético, pois se caracterizam por intervenção seguida de avaliação prospectiva de grupos de indivíduos. Podem ser terapêuticos, testando a eficácia de drogas, ou profiláticos, testando a eficácia de vacinas ou medidas de prevenção primária. No caso de novas drogas ou vacinas, a progressão para as fases de avaliação em seres humanos deve ser precedida de estudos experimentais *in vitro* e em animais, visando a esclarecer pontos importantes relacionados à eficácia e toxicidade potencial (DINIZ, 2017).

Existem vários referenciais que orientam a conduta ética diante de ensaios clínicos em países em desenvolvimento. Contudo, vários pontos são alvo de debate, particularmente o consentimento esclarecido, os benefícios devidos e o padrão de assistência apropriado. As reflexões sobre as diretrizes para condução de pesquisa médica nos países em desenvolvimento têm recebido atenção nos últimos anos. Ela apresenta uma visão geral da importância da proteção ética para pesquisas envolvendo seres humanos nos países em desenvolvimento, destacando as características comuns dessas populações vulneráveis e os pontos de maior contestação e conflito (MUÑOZ, 2003).

Existem diversas dificuldades para inserção de um medicamento no mercado internacional. Ao olhar, por exemplo, para a América do Sul é possível observar doze (12) países que, além de seus idiomas e costumes próprios, possuem legislações e visões político-estratégicas diferentes para área de saúde. Um único medicamento deverá passar por um longo processo, envolvendo novas pesquisas e burocracias legais de cada país, para que possa ser regulamentado e distribuído para o público.

Levando-se em conta a situação descrita e expandindo essa situação para todo o mundo, pode-se constatar que, colocar um medicamento no mercado internacional é uma tarefa árdua, complexa e dispendiosa, uma vez que o processo além de toda a dificuldade inerente, não possui informações centralizadas e/ou acessíveis para que as drogas candidatas ao mercado consigam ter acesso ao mercado nacional e internacional.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 PESQUISA CLÍNICA: DA CRIAÇÃO AO DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS

4.1.1 Medicina Baseada em Evidências

Segundo Wachholz et. al. (2018), o primeiro Ensaio Clínico Randomizado (ECR) foi publicado no *British Medical Journal* em 1948. No século XX, houve refinamento das técnicas de investigação em saúde, aprimoramento dos ensaios clínicos e hoje são encontrados milhares deles nas bases de dados.

Os resultados dos ECR mostraram-se conflitantes em situações onde objetivos e objetos de pesquisa eram semelhantes e geraram questionamentos sobre a efetividade, fundamentação, indicações e resultados de várias práticas em saúde. Essas dúvidas motivaram a construção de um novo paradigma, chamado Medicina Baseada em Evidências (MBE), que, à medida que os preceitos da MBE foram incorporados a outras disciplinas, passou-se a chamar Prática Baseada em Evidências (PBE). A PBE prevê metodologias e processos para a identificação de evidências de que um certo tratamento, ou meio diagnóstico, é efetivo, estratégias para avaliação da qualidade dos estudos e mecanismos para a implementação na assistência (ARAÚJO et. al., 2018).

O movimento da PBE teve origem simultânea na *McMaster University* (Ontario, Canadá) e na *University of York* (Reino Unido). Evidência é aquilo que é claro, a constatação de uma verdade que não suscita qualquer dúvida. Evidência científica representa uma prova de que um determinado conhecimento é verdadeiro ou falso. Para que se tenha evidência científica é necessário que exista pesquisa prévia, conduzida dentro dos preceitos científicos (GUIMARÃES, 2018).

Archie Cochrane (Reino Unido) teve profunda influência na avaliação das intervenções médicas, estabelecendo a importância dos ECR para avaliação da efetividade dos tratamentos. A David Sackett (Canadá) é creditada na definição clássica da MBE: uso consciencioso, explícito e sensato da melhor evidência disponível na tomada de decisão sobre o cuidado a pacientes, acrescida da experiência do médico e das preferências do paciente. A PBE visa a melhoria do cuidado, por meio da identificação e promoção de práticas que funcionem e eliminação das ineficientes ou prejudiciais, minimizando a lacuna entre a geração da evidência e sua aplicação no cuidado ao paciente (DRUMMOND et. al., 2014).

4.1.2 Princípios da Prática Baseada em Evidências

Por definição, a Prática Baseada em Evidências (PBE) compreende “o uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência atual para a tomada de decisão sobre o cuidar individual do paciente”. Compreende um processo integralizador da competência clínica individual com os achados clínicos gerados pelas pesquisas sistemáticas existentes e nos princípios da epidemiologia clínica (POLIT, 2016).

Os elementos da Prática Baseada em Evidências são constituídos pelas técnicas de tomada de decisão clínica, pelo acesso às informações científicas e pela análise da validade dessas informações, principalmente averiguando os graus de eficiência e efetividade que possuem (SAAD *et. al.*, 2016).

Segundo Camargo *et. al.* (2017), a PBE baseia-se em cinco etapas apontadas a seguir:

- *Etapa 1:*

A necessidade de cuidado observada no paciente, num grupo de pacientes ou mesmo na organização do serviço, deve ser convertida numa pergunta (DIAS, 2017).

- *Etapa 2:*

Consiste na busca bibliográfica da melhor evidência relacionada à pergunta (CAMARGO *et. al.*, 2017).

- *Etapa 3:*

As evidências encontradas são avaliadas em termos de validade e confiabilidade metodológica, além da sua aplicabilidade clínica. Nessa etapa, os conhecimentos sobre metodologia da pesquisa são importantes para o profissional analisar, com segurança, o desenho da pesquisa, a exposição de sua condução, e os métodos estatísticos empregados.

Como fonte de auxílio para a realização dessa análise, o Centro Cochrane do Brasil (<http://www.epm.br/cochrane>) disponibiliza as Revisões Sistemáticas já realizadas, como também auxilia na busca de ensaios clínicos registrados. As Revisões Sistemáticas construídas com a meta-análise são consideradas as melhores evidências sobre determinados assuntos, uma vez que a associação da revisão meticulosa da literatura ao método estatístico possibilita a aquisição de resultados combinados e avaliados qualitativamente (revisão da literatura) e quantitativamente (meta-análise), podendo-se inferir a magnitude do efeito da intervenção, as diferenças e

contradições entre diferentes estudos, o grau de confiabilidade, entre outras análises que não sofrem a influência da posição do autor (LEONARDI, 2016).

- *Etapa 4:*

Compreende a aplicação, na prática clínica, dos achados escolhidos mediante a análise crítica da literatura investigada (DIAS, 2017).

- *Etapa 5:*

Consiste na avaliação dos resultados (POLIT, 2016).

Camargo *et. al.* (2017) ainda citam que, para a operacionalização dessas etapas, o profissional necessita construir competências relacionadas, principalmente:

- À capacidade de analisar criticamente o contexto da prática;
- À habilidade de converter situações-problema em foco investigativo;
- Ao conhecimento sobre metodologia de pesquisa: desenho do estudo, análises de confiabilidade, efetividade e custo benefício;
- À capacidade de associar os achados científicos ao seu contexto de prática;
- À habilidade de implementar mudanças e de avaliá-las continuamente.

4.1.3 Ensaios Clínicos

Um ensaio clínico é qualquer investigação conduzida no ser humano destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos, farmacodinâmicos ou outros efeitos de um ou mais medicamentos experimentais, ou analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar sua segurança e eficácia. Estes ensaios só podem acontecer após a informação satisfatória ser recolhida sobre a qualidade da segurança não-clínica e as Autoridades de Saúde / Comissões de Ética aprovarem a realização dos ensaios no(s) país(es) em que o mesmo será realizado (HULLEY, 2015).

Dependendo do tipo de produto e do estágio de seu desenvolvimento, os investigadores inscrevem voluntários saudáveis e/ou pacientes em estudos-piloto, inicialmente pequenos, seguido por estudos de maior escala em pacientes que muitas vezes comparam o novo produto com o tratamento atualmente prescrito. Com segurança positiva e dados de eficácia reunidos, o número de pacientes é gradativamente aumentado. Ensaios clínicos podem variar de tamanho, de um único centro em um país para estudos multicêntricos em vários países (TENÓRIO, 2017).

Devido ao custo considerável no pagamento de pessoas e serviços necessários, para uma série completa de ensaios clínicos normalmente é necessário um patrocinador, que pode ser uma organização governamental, um farmacêutico ou empresa de biotecnologia. Já que a diversidade de papéis pode exceder os recursos do patrocinador, muitas vezes, um ensaio clínico é gerido por um parceiro terceirizado, como uma organização de investigação por contrato ou uma unidade de ensaios clínicos no setor acadêmico (VIEIRA *et. al.*, 2017).

O conceito de pesquisa em profissões da saúde evoluiu junto com o desenvolvimento de técnicas de prática e mudanças no sistema de saúde. Tradicionalmente, a pesquisa conheceu experiências de laboratório controladas, administradas por cientistas em laboratórios brancos usando instrumentação complexa; no entanto, a maturação de uma profissão clínica traz consigo a constatação de que a pesquisa tem um significado mais amplo, uma vez que é aplicada aos pacientes e situações encontradas na prática (TENÓRIO, 2017).

Se olharmos os fundamentos da prática clínica, no entanto, enfrentamos a realidade que muitas vezes obriga os profissionais a tomar decisões inteligentes, lógicas e de melhor adivinhação quando a evidência científica está incompleta ou não está disponível. Esta situação é ainda mais uma questão devido aos desafios econômicos que continuam a enfrentar os cuidados de saúde. A Pesquisa Clínica, portanto, se tornou um imperativo, conduzindo julgamentos clínicos, a organização da prática e o investimento (TORRES *et. al.*, 2018).

Por meio de esforços colaborativos e interdisciplinares, pesquisadores e clínicos compartilham a responsabilidade de explorar as mais amplas implicações de seu trabalho, para contribuir com o pensamento científico equilibrado (ANDRADE *et. al.*, 2017).

A Pesquisa Clínica é um processo estruturado de investigar fatos e teorias e explorar conexões. Ela procede de forma sistemática para examinar as condições clínicas e os resultados, estabelecer relações entre os fenômenos clínicos, gerar evidências para a tomada de decisões e dar o ímpeto para melhorar os métodos de prática (TENÓRIO, 2017).

A PC deve ser empírica e crítica; isto é, os resultados devem ser observáveis, documentados e examinados quanto à sua validade. Este processo objetivo é, no entanto, também uma atividade dinâmica e criativa, realizada em muitas configurações diferentes, usando uma variedade de ferramentas de medição quantitativa e qualitativa e focando a aplicação da teoria clínica e das intervenções. É uma maneira de satisfazer a própria curiosidade sobre os fenômenos clínicos,

estimulando a busca intelectual da verdade para entender ou explicar os eventos clínicos e gerando maneiras novas ou diferentes de ver os problemas clínicos (VIEIRA *et. al.*, 2017).

O contexto da Pesquisa Clínica é frequentemente visto dentro de um paradigma predominante. Os paradigmas científicos foram descritos como formas de olhar para o mundo que definem tanto os problemas que podem ser abordados como o leque de evidências legítimas que contribuem para as soluções (ANDRADE *et. al.*, 2017).

Podemos apreciar mudanças nos padrões e prioridades de pesquisa em termos de algumas mudanças de paradigma que surgiram em reabilitação e medicina na segunda metade do século XX: o foco na pesquisa de resultados para documentar a eficácia, a aplicação de modelos de saúde e deficiência e, mais recentemente, a atenção à Prática Baseada em Evidências (HULLEY, 2015).

4.1.4 Agências de Regulação

Segundo Martins *et. al.* (2018), uma agência reguladora é uma pessoa jurídica de direito público interno, geralmente constituída sob a forma de autarquia especial ou outro ente da administração indireta, cuja finalidade é regular e/ou fiscalizar a atividade de determinado setor da economia de um país, a exemplo dos setores de energia elétrica, telecomunicações, produção e comercialização de petróleo, recursos hídricos, mercado audiovisual, planos e seguros de saúde suplementar, mercado de fármacos e vigilância sanitária, aviação civil, transportes terrestres ou aquaviários etc.

As Agências Reguladoras são criadas por meio de leis e tem natureza de autarquia com regime jurídico especial. Devem exercer fiscalização, controle e, sobretudo, poder regulador sobre serviços delegado a terceiros. Correspondem, assim, a autarquias sujeitas a regime especial criadas por lei para aquela finalidade específica. Diz-se que seu regime é especial, ante a maior ou menor autonomia que detém e a forma de provimento de seus cargos diretivos (por mandato certo e afastada a possibilidade de exoneração *ad nutum*, ou seja, a qualquer momento). Não são, porém, independentes. Estão sujeitas ao mesmo tratamento das autarquias, e passíveis de idênticos mecanismos de controle (AVILA, 2014).

Segundo Santos (2013) a agência regulatória, por possuir uma atribuição de grande relevância, já que sua função é essencialmente técnica, sua estrutura deve ser constituída de tal forma a se evitar ingerências políticas na sua direção. Dentre suas atribuições estão:

- Levantamento de dados, análise e realização de estudos sobre o mercado objeto da regulação;
- Elaboração de normas disciplinadoras do setor regulado e execução da política setorial determinada pelo Poder Executivo, de acordo com os condicionamentos legislativos (frutos da construção normativa no seio do Poder Legislativo);
- Fiscalização do cumprimento, pelos agentes do mercado, das normas reguladoras;
- Defesa dos direitos do consumidor;
- Incentivo à concorrência, minimizando os efeitos dos monopólios naturais, objetivando à eliminação de barreiras de entrada e o desenvolvimento de mecanismos de suporte à concorrência;
- Arbitragem entre os agentes do mercado, sempre que prevista na lei.

Especificamente no campo da saúde destacam-se a agência americana (FDA - *Food and Drug Administration*), a agência europeia (EMA - *European Medicines Agency*) e, no Brasil, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) (MARTINS et. al., 2018).

4.1.5 *European Medicines Agency (EMA)*

Segundo o *Committee For Medicinal Products For Human Use* (2017) a *European Medicines Agency* (Agência Europeia de Medicamentos - EMA), criado em 1995, é um organismo descentralizado da União Europeia. Tem total responsabilidade de monitoramento científico, avaliação, supervisão e segurança relativa a toda e qualquer substância e medicamento desenvolvida por laboratórios farmacêuticos para uso no espaço Europeu.

Visa informar a Comissão Europeia do momento em que os medicamentos para uso humano e veterinário estão prontos a ser introduzidos no mercado, controlando aspectos como efeitos secundários indesejáveis, fórmula, pareceres e patentes (FRANCESCON et. al., 2016).

A missão da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) é promover a excelência científica na avaliação e supervisão de medicamentos, em benefício da saúde pública e animal na União Europeia (UE) (CHOI, 2013).

A EMA permite o acesso dos pacientes a novos medicamentos e desempenha um papel vital no apoio ao desenvolvimento de fármacos em benefício dos enfermos (SHIN et. al., 2017).

Segundo Francescon *et. al.* (2016) a agência utiliza uma ampla gama de mecanismos

regulatórios para atingir esses objetivos, que são continuamente revisados e aprimorados. Entre eles:

- Assessoria científica;
- Assistência protocolar;
- Procedimentos pediátricos;
- Apoio científico para medicamentos de terapia avançada;
- Designação de medicamentos para doenças raras;
- Diretrizes científicas sobre os requisitos para a qualidade, segurança e eficácia dos testes de medicamentos;

A EMA também desempenha um papel no apoio à investigação e inovação no setor farmacêutico e promove a inovação e o desenvolvimento de novos medicamentos pelas micro, pequenas e médias empresas europeias (CHOI, 2013).

4.1.6 Food and Drug Administration (FDA)

Segundo Weinstock (2017) a *Food and Drug Administration* (Administração de Alimentos e Drogas - FDA), criada em 1906, é uma agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos.

É responsável pela proteção e promoção da saúde pública por meio do controle e supervisão da segurança alimentar, produtos de tabaco, suplementos dietéticos, prescrição de medicamentos, vacinas, biofarmacêuticos, transfusões de sangue, dispositivos médicos, radiação eletromagnética, cosméticos e alimentos para animais e produtos veterinários (NACI et. al., 2017).

O FDA foi autorizado pelo Congresso dos Estados Unidos para fazer cumprir o *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, foco principal da Agência. Aplica outras leis, como a Seção 361 da “Lei de Serviços de Saúde Pública e regulamentos associados”, muitas das quais não estão diretamente relacionadas a alimentos ou drogas, como regulação de *lasers*, telefones celulares e preservativos (SIEDHOFF, 2017).

4.1.7 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

Segundo Gomes (2018) a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é uma agência reguladora, sob a forma de autarquia de regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde do Brasil. A agência exerce o controle sanitário de todos os produtos e serviços (nacionais ou

importados) submetidos à vigilância sanitária, tais como medicamentos, alimentos, cosméticos, derivados do tabaco, produtos médicos, sangue, hemoderivados e serviços de saúde.

A autarquia é também responsável pela aprovação dos produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, para posterior comercialização, implementação e produção no país e elaboração de regulamentos técnicos com características de identidade e qualidade de produtos sujeitos à vigilância sanitária. Além disso, em conjunto com o Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços controla os portos, aeroportos e fronteiras nos assuntos relacionados à vigilância sanitária. Sua atuação abrange também o monitoramento e a fiscalização dos ambientes, processos, insumos e tecnologias relacionados à saúde. A autarquia tem atuação na esfera econômica, ao monitorar os preços de medicamentos e ao participar da Câmara de Medicamentos (CMED) (DOS SANTOS, 2017).

A ANVISA foi criada pela lei nº 9.782, de 26 de Janeiro de 1999 e sua missão é promover e proteger a saúde da população e intervir nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada com os estados, os municípios e o Distrito Federal, de acordo com os princípios do Sistema Único de Saúde, para a melhoria da qualidade de vida da população brasileira (SOARES, 2017).

4.2 DESENVOLVIMENTO DE MATERIAL DIDÁTICO-INSTRUCIONAL

Os Materiais Educacionais são instrumentos que utilizam algum tipo de tecnologia na sua elaboração, visando transmitir de uma forma paradidática o conteúdo a ser assimilado pelos alunos (TORREZZAN, 2009). Quando desenvolvidos no formato digital, apresentam um caráter multimídia, contribuindo, assim, com uma gama de opções ao educador no incentivo ao aprendizado (PASSOS, 2011).

A partir da teoria construtivista de Piaget (1990), o uso do material educacional possibilita que o aluno realize diferentes relações por meio de interação com colegas e professores, assim como da interatividade com o conteúdo e diferentes fontes de informação.

4.2.1 Produção gráfica

Produção gráfica é área que avalia a competência, custos e cumprimento dos prazos de fornecedores e terceiros. É de sua responsabilidade a contratação de serviços e provisão dos materiais necessários à preparação de artes-finais, convencionais ou eletrônicas, bem como a

realização de quaisquer processos de pré-impressão, impressão e pós-impressão (AZEVEDO, 2017).

O setor de produção gráfica mantém permanente relacionamento com os setores de criação artística e mídia no desenvolvimento das peças gráficas (WILLIANS, 2005).

O responsável por essa área, conhecido como produtor gráfico, é o profissional que, por deter conhecimento técnico, pode e deve ser um colaborador sempre presente, desde o início do processo de criação até a fase final e de impressão (MARTINS; CAMPOS, 2016).

Os profissionais de criação, em conjunto com o produtor gráfico, tem condições de prever um problema e solucioná-lo, evitando o comprometimento do processo de pré-impressão e impressão, eliminando, assim, qualquer possibilidade de desgaste com fornecedores ou com o cliente (AZEVEDO, 2017).

Segundo Azevedo (2017) o processo de produção de uma peça gráfica desenvolve-se em duas etapas:

- **Criação:** a equipe de criação da agência de publicidade desenvolve a peça gráfica, um *layout*, que é apresentado ao cliente. Nesta etapa, o produtor gráfico colabora na escolha de tipos (fontes) e indica os melhores procedimentos técnicos que a criação deve observar para que a peça gráfica seja impressa do modo mais adequado;
- **Finalização:** após a aprovação do *layout* pelo cliente e da revisão do material, o produtor gráfico finaliza o arquivo (arte-final) de acordo com as especificações do serviço: cores, dobras, dimensões, cores, etc. Nesta etapa, ele confere e adapta as cores, retículas e resoluções do trabalho para que a peça gráfica concebida no *layout* possa ser reproduzida com fidelidade. É feito, então, o fechamento do arquivo, de acordo com o tipo de impressão e da matriz a ser confeccionada (que pode ficar a cargo tanto da agência quanto da empresa de fotolito por ocasião da digitalização das imagens).

4.2.2 Editoração eletrônica

A editoração eletrônica ou *Desktop Publishing*, conhecida também como paginação eletrônica, ou diagramação eletrônica, consiste na edição de publicações mediante a combinação de computador, programa de paginação e impressora. Ela é utilizada amplamente em diversos

segmentos da sociedade para criar peças gráficas com as mais variadas finalidades, tais como informar, convencer e ilustrar informações sobre produtos e serviços (CRESWELL, 2014).

No processo, o profissional cria *layouts* que podem conter texto, gráficos, fotografias, e outros elementos gráficos utilizando um programa de paginação como a Adobe *InDesign*®. Normalmente, para pequenas tiragens, utilizam-se impressoras convencionais e para grandes tiragens recorrem-se às gráficas (GARDNER, 2016).

O profissional encarregado desse serviço pode executar o trabalho de toda uma equipe, desde *layout*, passando pela edição de texto, até a separação de cores. No computador, ele cria documentos como páginas da *web*, folhetos, posters, catálogos, boletins informativos e elementos gráficos (APPLE, 2016).

Creswell (2014) cita que os elementos que compõem a editoração eletrônica são:

- **Briefing:** resumo resultante de um contato com o cliente para definir os parâmetros do serviço, tais como: tamanho, cores, tipografia, tiragem público-alvo, conteúdo, etc;
- **Rascunho:** esboço ou desenho livre para definir a melhor distribuição das imagens e do texto em uma peça gráfica;
- **Layout:** composição dos elementos do texto e das imagens em uma peça gráfica. Na fase anterior à editoração eletrônica, os *layouts* eram esboçados e pintados a mão, com recortes de matérias de revistas ocupando o espaço do texto e letras decalcadas nos títulos, feitos em cartão ou papel comum. Com o avanço da tecnologia, passaram a ser feitos diretamente no computador, com o uso de *scanners* e *softwares* de edição de imagens;
- **Finalização:** antes feita artesanalmente, com o esboço ou desenho coberto por papel vegetal, colado com benzina, agora é processada totalmente em formato digital, sendo entregue ao cliente com quase completa fidelidade em relação ao impresso final.

A editoração eletrônica é atualmente a base de recursos para todo tipo de publicação, seja em artes gráficas, seja multimídia (SAFATLE, 2015).

4.2.3 Diagramação

Diagramação ou paginação é a distribuição dos elementos gráficos no espaço limitado da página impressa ou outros meios (TAVARES, 2017).

Segundo Komesu *et. al.* (2015), a diagramação deve ser utilizada para guiar a leitura e as técnicas, identificando as áreas de uma página:

- **Área principal:** parte superior esquerda da página;
- **Área secundária:** parte inferior direita da página;
- **Áreas mortas:** áreas que situam opostamente a área principal e secundária localizando-se na parte superior direita e inferior esquerda;
- **Centro óptico:** área a que se dirige a visão. O centro geométrico é o próprio centro.

Um dos segredos que definem se o aspecto de um projeto gráfico é bom ou ruim está na elaboração do diagrama, ou seja, na distribuição dos blocos de texto e das imagens (OLIVEIRA, 2014).

4.2.4 Design Instrucional

O termo original em inglês tem sido traduzido para o nosso idioma por *design*, projeto ou desenho instrucional, educacional, pedagógico ou didático. Originalmente (1588) o vocábulo inglês *design* significa “intenção, propósito, arranjo de elementos num dado padrão artístico”, vindo do latim *designare*, “marcar, indicar”, por meio do francês *designer* “designar, desenhar” (ROMISZOWSKI, 2016).

Design pode ser definido como a concepção de um produto (máquina, utensílio, mobiliário, embalagem, publicação, etc.) especialmente no que se refere a sua forma física e funcionalidade (HOUAISS, 2002).

De fato, o *design* acaba por se preocupar com as funções internas de um produto, exprimindo-as não apenas visualmente, mas em diferentes níveis e formas, entre eles os modos sensoriais (cores, formas, texturas, sons) e os modos cognitivos (linguagem, metáforas, hipertexto, mapas conceituais, realidade virtual) (PISKURICH, 2015).

Sendo assim, pode-se compreender que o *design* instrucional não se reduz à face visível de produtos instrucionais, nem se refere apenas a um planejamento abstrato de ensino, mas reflete a articulação entre forma e função, a fim de que se cumpram os objetivos educacionais propostos (BROWN, 2015).

O *design* também pode ser visto como um tipo de construção que envolve complexidade e síntese. Em períodos de relativa estabilidade social, a crítica tem por função introduzir no sistema certa dinâmica, e faz isso analisando o presente pelos meios de produção do passado. O *design*, por sua vez, dá forma ao ambiente social e cultural futuro por meio da disposição deliberada de recursos, e por isso se apresenta mais a períodos caracterizados por transformações sociais intensas e de longo prazo. Assim pode-se compreender o *design* como a ação de estabelecer uma agenda de objetivos futuros e de encontrar meios e recursos para cumpri-los (MOREIRA, 2017).

4.2.5 Objetos de Aprendizagem

Os Objetos de Aprendizagem (OA) são quaisquer instrumentos, sejam digitais ou não, que podem ser utilizados e reutilizados durante o processo de aprendizagem mediado pela tecnologia. Tais objetos podem conter conteúdo hipermídia, conteúdo instrucional, outros objetos de aprendizagem e *softwares* de apoio (BORBA, 2010). Podem ser desenvolvidos em qualquer mídia ou formato, sendo simples como uma apresentação feita em um visualizador de imagens, como o “Powerpoint®”, ou uma simulação complexa feita em “Flash®” (HARA, 2018).

Os Objetos de Aprendizagem utilizam-se de imagens, animações e “*applets*” (*software* de atividade específica, como por exemplo, *plugins*), documentos VRML (Realidade Virtual), arquivos documentos do tipo “doc” e “txt”, arquivos do tipo “hipertexto” (html), dentre outros (RIBEIRO, 2016).

Não há definição clara de limite de tamanho para um OA, porém existe o consenso de que ele deve ter um propósito educacional definido, um elemento que estimule a reflexão do estudante e que sua aplicação não se restrinja a um único contexto (TAROUCO et. al., 2014).

Segundo Braga (2015) existem diversos fatores que favorecem o uso de Objetos de Aprendizagem na área educacional:

- **Flexibilidade:** os OA são construídos de maneira simples e por isso, já nascem flexíveis, podendo ser reutilizáveis a baixo custo de manutenção;
- **Facilidade de atualização:** como os mesmos objetos são utilizados em diversos momentos, a atualização dos mesmos em tempo real é relativamente simples, bastando apenas que todos os dados relativos a esse objeto estejam em um mesmo banco de informações;

- **Customização:** como os objetos são independentes, a ideia de utilização dos mesmos em um curso ou vários cursos ao mesmo tempo, torna-se real, sendo que cada instituição educacional pode utilizar-se dos objetos e arranjá-los da maneira que melhor convier;
- **Interoperabilidade:** os OA podem ser utilizados na maioria das plataformas de ensino. Essas vantagens transformam os Objetos de Aprendizagem em um novo paradigma educacional.

De acordo com Nunes (2014), os requisitos mínimos para a classificação de um material educacional em Objeto de Aprendizagem são características como reusabilidade e modularidade. Sendo assim, um OA contém, além do objeto em si, uma forma de utilização e uma finalidade de aplicação.

4.2.6 Adobe InDesign®

Adobe InDesign® é um *software* da *Adobe Systems®* desenvolvido para diagramação e organização de páginas. O programa cria documentos em formato próprio, editável, que posteriormente pode ser exportado para EPS ou outros formatos específicos de impressão (HORIE, 2013).

O *InDesign®* permite criar, diagramar, visualizar e editar materiais como: revistas, jornais, livros, anúncios, embalagens etc (GORDON et. al., 2016).

Embora o *InDesign®* possibilite gerar e distribuir os documentos em sua forma digital, o documento final normalmente é utilizado para a geração de matrizes para a posterior impressão. Esta fase em que o *InDesign®* é utilizado para a criação dessas matrizes é conhecido como *pre-press* ou pré-impressão (HARDER, 2017).

O *InDesign®* não é só utilizado em trabalhos impressos, como também pode ser utilizado em grande variedade de projetos *online*, entre eles os relacionados a celulares, *tablets*, permitindo assim mais interatividade, a exportação de documentos para *flash* e a criação de *e-books* (livros eletrônicos) (COHEN, 2015).

Em suas últimas versões (após a CS5), o *InDesign®* trouxe características importantes para o desenvolvimento de projetos destinados às mais variadas mídias. Por possuir poucos conceitos diretos, é um dos programas mais utilizados em empresas da área de comunicação (HORIE, 2013).

Atualmente, o *InDesign*® está disponível para aquisição apenas acompanhado com o conjunto de programas do *Adobe Creative Cloud Suite* (HARDER, 2017).

É possível, com o *InDesign*®, tanto o desenvolvimento de projetos de maior complexidade e porte quanto de outros mais simples ou de uma única página, apresentando características que permitem total integração com outros *softwares* e tecnologias de formato de arquivos. Assim, o *InDesign*® é uma ferramenta essencial não só para o mercado de criação e publicidade, como também para os segmentos de editoração e jornalismo, seja mídia impressa, seja *online* (COHEN, 2015).

4.2.7 Adobe Photoshop®

O *Adobe Photoshop*® é um *software* caracterizado como editor de imagens bidimensionais do tipo *raster* (possuindo ainda algumas capacidades de edição típicas dos editores vetoriais) desenvolvido pela *Adobe Systems*®. É considerado o líder no mercado dos editores de imagem profissionais, assim como o programa de fato para edição profissional de imagens digitais e trabalhos de pré-impressão (TEAM, 2007).

A história do *Photoshop*® começa em 1987, quando Thomas Knoll, filho do professor universitário e fotógrafo Glenn Knoll, escreveu em um computador *Apple Plus II* um programa que mostrava 256 tons de cinza do monitor, ao qual chamou de *Display*. Seu irmão John, que trabalhava na *Industrial Light and Magic* (de George Lucas), imediatamente vislumbrou as inúmeras possibilidades do programa e o incentivou a melhorá-lo (BATISTA, 2014).

A *Adobe Systems*® logo se interessou pelas suas possibilidades e se associou a Thomas Knoll para produzir o programa, que a empresa renomeou para *Adobe Photoshop*, que foi lançado em fevereiro de 1990 (ZHANG et. al., 2014).

Sua mais recente versão é *Adobe Photoshop CC*®, sigla cujo significado é *Creative Cloud*, correspondente à sua décima quarta edição [14.0] desde seu lançamento, disponível para os sistemas operacionais *Microsoft Windows*® e *Mac OS X*® (FARIAS, 2015).

Apesar de ter sido concebido para edição de imagens para impressão em papel, o *Photoshop*® está cada vez mais sendo utilizado produção de imagens destinadas à *Internet* (OLIVEIRA, 2015).

4.2.8 Adobe Illustrator®

Adobe Illustrator® é um editor de imagens vetoriais desenvolvido e comercializado pela *Adobe Systems*. Foi criado inicialmente para o *Apple Macintosh* em 1985, e, foi comercializado para todo o público em 1995 como complemento comercial de *software* de fontes da *Adobe* e da tecnologia *PostScript* desenvolvida pela empresa (TRUJILLO, 2015).

Sob alguns aspectos, o lançamento da primeira versão foi arriscada: o *Macintosh* não detinha uma fração significativa de mercado, a única impressora que suportava documentos do *Illustrator* era a *Apple LaserWriter* (na altura, recente e dispendiosa), e o paradigma de desenho das curvas de Bézier era novidade para o utilizador médio. Não só o *Macintosh* mostrava apenas gráficos monocromáticos, assim como as opções de visualização estavam limitadas a monitores de 9 polegadas, típicos dos modelos *Macintosh* 128k, 512k e XL (RIBAS, 2016).

O *Adobe Illustrator*® forneceu também uma ferramenta aos utilizadores que não podiam adquirir programas dispendiosos ou aprenderem a trabalhar em programas exigentes como o *AutoCAD*. O *Adobe Illustrator*® preenche um nicho de mercado não explorado, entre os programas de desenho e programas CAD (NOINAJ, 2012).

O poder do *Adobe Illustrator*® deriva das curvas de Bézier como elemento principal dos documentos. De forma simplificada, as linhas e curvas de um desenho podem ser descritas matematicamente, os círculos e arcos são formas trigonométricas, sendo emulado de forma suficientemente precisa (MONTANARI, 2014).

A *Adobe* também fez com que o *Adobe Illustrator*® funcionasse com documentos *PostScript*, se alguém quisesse imprimir, podia enviar diretamente para a impressora *Postscript*, sem ter que abrir os arquivos no *Adobe Illustrator*®. Uma vez que o *PostScript* é um formato de texto legível, outras empresas de *software* descobriram que era fácil criar programas que abrissem e gravassem arquivos do *Adobe Illustrator*® (LOHSE et. al., 2013).

Quanto às versões, o *Adobe Illustrator*® 1.0 foi rapidamente substituído pela versão 1.1, que foi muito difundida. Um aspecto curioso da versão 1.1 foi a inclusão no pacote do programa, de um vídeo do fundador da *Adobe* John Warnock, que demonstrava as características do *Adobe Illustrator*®. A seguir foi lançada a versão 88, devido a coincidir com o ano de 1988. Seguiu-se então a versão 3.0, melhorando a capacidade de trabalhar com *layout* de texto, como por exemplo, texto acompanhando uma curva (FIGUEIREDO, 2015).

A empresa Aldus tinha assim o seu programa disponível para *Macintosh*, concorrente com o *Freehand*® da *Macromedia*. E apesar do *Freehand*® ter uma curva de aprendizagem maior, uma interface gráfica menos aperfeiçoada, podia no entanto fazer verdadeiros preenchimentos de mistura de cores (*blend*), o que o tornou um dos programas mais usados entre os outros da altura: *Adobe Illustrator*®, *PageMaker*® e *QuarkXPress*®. Passaram-se muitos anos até o *Adobe Illustrator*® suportar verdadeiros preenchimentos de mistura de cores, e foi talvez um dos problemas do programa que os utilizadores mais se queixavam (TRUJILLO, 2015).

Com a introdução do *Adobe Illustrator*® 6 em 1996, a *Adobe* fez alterações cruciais na interface, quanto à edição de "*paths*" (caminhos), e também a conversão com a mesma interface gráfica do *Adobe Photoshop*®. Por essas razões muitos utilizadores não fizeram a atualização desta versão, questionando até hoje suas versões posteriores.

O *Adobe Illustrator*® está atualmente na versão 15 (chamada CS5 para refletir a integração no pacote de programas *Creative Suite*), disponível para *Macintosh* e *Windows* (SAMPAIO, 2014).

5 MATERIAIS

Para a realização deste trabalho, foram utilizados os seguintes materiais:

- Computador i7 7700k 16 GB RAM com *Windows 10*
- *Adobe Photoshop CC® (Creative Cloud)* versão 2015
- *Adobe InDesign CC® (Creative Cloud)* versão 2015
- *Adobe Illustrator CC® (Creative Cloud)* versão 2015

6 MÉTODOS

Para o desenvolvimento deste trabalho, o mesmo foi dividido em 2 etapas, sendo:

- **Etapa 1: Levantamento bibliográfico**

Foi desenvolvida busca bibliográfica, com auxílio da Biblioteca do Campus, utilizando os termos em língua inglesa: *process, research, clinical, trials, development, guide, drugs* nas bases de dados MeSH, Scielo e Periódicos Capes.

Foi também desenvolvida pesquisa junto às agências de regulação sobre a legislação vigente para ensaios clínicos de medicamentos.

- **Etapa 2: Desenvolvimento do Guia**

A partir dos dados levantados na busca bibliográfica, foi desenvolvido um guia para divulgação das informações. Para isto foi necessária a utilização do *softwares Adobe Photoshop CC®* para tratamento das imagens e do *Adobe InDesign CC®* para desenvolvimento do guia.

Com o guia finalizado, foram solicitados o *International Standard Book Number - ISBN*, a ficha catalográfica e o *Digital Object Identifier - DOI*, sendo publicado gratuitamente na Biblioteca Virtual do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – HCFMB, na *iBooks Store* (loja virtual da *Apple*), *Google Play* e *Amazon*.

Vale ressaltar que esta pesquisa foi dispensada de parecer ético pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) conforme ofício n° 182/2018 enviado ao CEP em 21/06/2018 (Anexo I) e sua resposta através do ofício n° 045/2014 (Anexo II), visto que a mesma enquadra-se em uma revisão de literatura sem o envolvimento direto ou indireto de seres humanos.

7 RESULTADOS

- **Etapa 1: Levantamento bibliográfico**

Com o auxílio de um agente bibliotecário especializado, os termos foram combinados conforme visualizado na Figura 1:

(((((research) AND clinical) AND trials) OR process) OR development) AND guide) OR drugs)

Figura 1 - Combinação de termos para busca nas bases de dados

A combinação realizada conforme a Figura 1, foi realizada levando-se em consideração que os termos *research*, *clinical* e *trials* precisam aparecer juntos, por isso o uso do operador lógico *AND* entre esses termos. Já os termos *process* e *development* junto com os termos *guide* e *drugs* foram inseridos com o operador *OR* para encontrar artigos relacionados a esta área e para a busca guias relacionadas a desenvolvimentos e processos de medicamentos.

Para que os resultados fossem restritos ao conteúdo mais atual sobre o tema, as pesquisas foram filtradas para o período compreendido entre 2013 e 2018.

A combinação resultou um total de 1.167 artigos, sendo:

- Na base de dados MeSH, foram encontrados 5 (cinco) artigos.
- Na base de dados Scielo foram encontrados 319 (trezentos e dezenove) artigos.
- Na base de dados Periódicos Capes foram encontrados 843 (oitocentos e quarenta e três) artigos.

Após esta primeira busca utilizando as palavras-chave e o filtro de tempo, os artigos foram filtrados pelo título, ou seja, aquele que apresentava uma maior similaridade com o tema. Nesta fase, na base de dados MeSH foram filtrados os 5 artigos selecionados (Anexo III), pela base Scielo foram filtrados 5 artigos (Anexo IV) e na base Periódicos Capes foram 6 artigos (Anexo V).

Enfim, um último processo de filtragem foi realizado por meio da leitura do resumo de cada artigo e esses selecionados para compor o guia. Da base de dados MeSH e do Scielo foram selecionados um único artigo de cada. Da base Periódicos Capes foram selecionados dois (2) artigos, resultando assim em quatro (4) artigos incorporados ao trabalho.

A Tabela 1 demonstra o levantamento bibliográfico realizado.

Tabela 1: Levantamento bibliográfico

Base de dados	Número de artigos encontrados	Número de artigos filtrados por título	Número de artigos filtrados por resumo	Números de artigos utilizados
MeSH	5	5	1	1
Periódicos Capes	843	6	2	2
Scielo	319	5	1	1
Artigos incorporados ao Guia				4

- **Etapa 2: Desenvolvimento do Guia**

Após o levantamento bibliográfico, iniciou-se o desenvolvimento do Guia para desenvolvimento de ensaio clínicos de medicamentos.

No guia foram utilizadas cores suaves (tons de azul), já que o objetivo do mesmo é ser distribuído por meio eletrônico e o uso de cores quentes (mais fortes) podem levar o usuário final a não ter uma boa experiência de leitura. A Figura 2 demonstra a capa do guia.



Figura 2 - Capa do Guia para ensaios clínicos de medicamentos

O guia foi dividido da seguinte forma:

- **Prólogo:** realizado por um professor com experiência em pesquisa translacional, visando introduzir o leitor ao conteúdo do guia;
- **Capítulo 1:** Introdução e busca bibliográfica sobre o tema - contém o resumo do conteúdo do guia, situando o leitor para a leitura. Possui também o resumo dos artigos selecionados nas bases de dados na Etapa 1 desta pesquisa;
- **Capítulo 2: Legislação brasileira** - conteúdo relacionado à legislação do Brasil, como pode ser visualizado na Figura 3;
- **Capítulo 3: Legislação Americana** - versou sobre as legislações dos Estados Unidos (EUA), como pode ser visto na Figura 4;
- **Capítulo 4: Legislação Europeia** - versou sobre a legislação da União Europeia (UE), como pode ser visualizado na Figura 5;
- **Conclusão:** Conclusão dos autores sobre os dados do guia;
- **Referências:** Referências bibliográficas utilizadas para o desenvolvimento do guia;
- **Epílogo:** realizado por um professor com experiência em pesquisa translacional, visando encerrar o conteúdo do guia;



Figura 3 - Capítulo dedicado à legislação do Brasil

Conforme visualizado na Figura 3, as cores verde-amarelo da bandeira nacional brasileira foram escolhidas para situar o leitor ao tema.



Figura 4 - Capítulo dedicado à legislação dos EUA

Conforme visualizado na Figura 4, as cores Azul e Vermelha da bandeira nacional americana foram escolhidas para situar o leitor ao tema.



Figura 5 - Capítulo dedicado à legislação da UE

Conforme visualizado na Figura 5, as cores Amarela e Azul da bandeira da União Europeia foram escolhidas para situar o leitor no tema.

Após finalização, foram solicitados o número de ISBN, a ficha catalográfica e o número de DOI, sendo, posteriormente lançado gratuitamente na Biblioteca Virtual do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – HCFMB, na *iBooks Store* (loja virtual da *Apple*), *Google Play* e *Amazon*.

8 DISCUSSÃO

A busca por artigos relacionados ao tema de desenvolvimento de guia para ensaios clínicos, versando sobre como levar um medicamento da bancada do pesquisador até a prateleira das farmácias ao consumidor, seja no âmbito nacional, como em qualquer outra língua ou país torna-se um trabalho complexo e oneroso, visto que a grande parte dessas informações estão concentradas nas mãos de empresas farmacêuticas.

As orientações aos pesquisadores de organizações de Pesquisa Clínica podem ser muito vagas e podem não ser suficientes e apropriadas. De fato, os guias de pesquisa em seres humanos vêm ultimamente recebendo um número crescente de críticas. Além disso, a maioria desses documentos não tem força de lei, como por exemplo a Declaração de *Helsinki* que é aplicável somente para os médicos (CABRAL, 2006).

Além disso, determinados aspectos de importância vital no cotidiano, julgados moralmente como corretos são, muitas vezes, inexecutáveis sob o ponto de vista legal ou não estão presentes nos Códigos de Ética da Pesquisa Clínica. Necessita-se cada vez mais de esforços para que a ciência seja eticamente responsável e que a tecnologia esteja a serviço da humanidade, utilizando-se do progresso técnico-científico da área saúde nos últimos anos que tem sido acompanhada de intensa discussão sobre como conduzir um Ensaio Clínico. Contudo, ainda existem conflitos de interesse de difícil resolução, que contaminam a interpretação e a redação dos diversos documentos que orientam a conduta ética para a pesquisa em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil (LORENZO, 2007).

Assim, o desenvolvimento deste guia vem atender a demanda de um mercado cada vez mais em alta: a necessidade de facilitar o trâmite legal e levar medicamentos desenvolvidos durante anos, tanto dentro das universidades, como em centros de pesquisa, para a população.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O *gap* ou abismo existente entre a pesquisa básica e aplicada é conhecido também como o Vale da Morte, pois é onde acaba a grande maioria das iniciativas de se transformar ideias e conceitos em produtos e processos. A pesquisa translacional é um campo de difícil acesso aos pesquisadores.

A elaboração do guia para ensaio clínico de medicamentos contendo as informações sobre as normas para a pesquisa clínica e registro de medicamentos e dispositivos médicos das agências de regulação mundiais "*Food and Drug Administration - FDA*" (EUA), "*European Medicines Agency - EMA*" (Europa) e "Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA" (Brasil) prevê atenuar essas barreiras, tornando-se um aliado importante ao pesquisador translacional e clínico.

A disponibilização do guia em formato *online* visa alcançar a maior quantidade possível de pesquisadores e profissionais envolvidos em Ensaios Clínicos, contribuindo, assim, para o avanço da ciência translacional no Brasil.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, E. C. et al. **Avaliação ecocardiográfica do índice de massa ventricular esquerda em crianças com hipospádia após estimulação hormonal com testosterona tópica-um ensaio clínico controlado randomizado.** 2017.

APPLE, M. W. **Ideologia e currículo.** Artmed Editora, 2016.

ARAÚJO, C. B; REIS, A. R; PEREIRA, C. C. Efeito do excesso de peso na mortalidade geral após os 65 anos: revisão baseada na evidência. **Revista ADSO**, v. 5, n. 7, 2018.

AVILA, M. D. G. Gestão de riscos no setor público. **Revista Controle: Doutrinas e artigos**, v. 12, n. 2, p. 179-198, 2014.

AZEVEDO, W. **O que é design.** Brasiliense, 2017.

BATISTA, S. S. Tratamento de Imagens com o Adobe Photoshop. **Revista da AcBO-ISSN 2316-7262**, v. 4, n. 1, 2014.

BRAGA, J. Objetos de Aprendizagem: Metodologia de Desenvolvimento. **Editora da UFABC, Sao Paulo**, v. 1, 2015.

BROWN, A. H. **The essentials of instructional design: Connecting fundamental principles with process and practice.** Routledge, 2015.

CABRAL, M. M. L; SCHINDLER, H. C; ABATH, F. G. C. Regulamentações, conflitos e ética da pesquisa médica em países em desenvolvimento. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, p. 521-527, 2006.

CALEGARI, B. B. Leandro M. Tutorial para preparação de mapas de distribuição geográfica. **Boletim da Sociedade Brasileira de Ictiologia**, v. 118, p. 15-30, 2016.

CAMARGO, F. C. et al. Prática baseada em evidências: revisão bibliométrica das publicações nacionais em periódicos de enfermagem. **Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social**, v. 5, n. 3, p. 429-439, 2017.

CHOI, P. A. Prescription drug and pharmaceutical policy. In: **An introduction to health policy**. Springer, New York, NY, 2013. p. 101-118.

COHEN, S. **Creating Animations in Adobe InDesign CC One Step at a Time**. Adobe Press, 2015.

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE et al. **Guideline on similar biological medicinal products**. European Medicines Agency. 2014. 2017.

CRESWELL, J. W. **Investigação Qualitativa e Projeto de Pesquisa-: Escolhendo entre Cinco Abordagens**. Penso Editora, 2014.

DAINESI, Sonia Mansoldo; GOLDBAUM, Moisés. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 1, p. 2-6, 2012.

DAMBROS, A. M; F. Do laboratório ao mercado: uma análise do processo de empreender em saúde. 2016.

DE LIMA, S. G. et al. Ética em pesquisas com seres humanos: do conhecimento à prática. **Cardiol**, v. 95, n. 3, p. 289-294, 2010.

DIAS, R. C. Prática baseada em evidências: uma metodologia para a boa prática fisioterapêutica. **Fisioterapia em movimento**, v. 19, n. 1, 2017.

DINIZ, D; GUILHEM, D. **O que é bioética**. Brasiliense, 2017.

DOS SANTOS, C. V. B. et al. Diagnóstico de situação de processos de desinfecção e esterilização de materiais dos estabelecimentos de beleza com serviços de manicure e pedicura no município de Garanhuns. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, v. 11, n. 2, p. 91-95, 2017.

DRUMMOND, J. P. et al. Fundamentos da medicina baseada em evidências: teoria e prática. **São Paulo: Atheneu**, 2014.

FARDELONE, L.C. ; BRANCHI, B.A. O setor de biofármacos e as oportunidades para o Brasil. **Rev. FAE**, Curitiba, v.9, n.2, p.29-38, jul./dez. 2006.

FERREIRA, A.S.S.B.S; BARRAVIERA, B; BARRAVIERA, S.R.C.S; ABBADE, L.P.F; CARAMORI, C.A; FERREIRA JR, R.S. A success in Toxinology translational research in Brazil: Bridging the gap. **Elsevier Toxicon**. Vol. 69. p.50-54, jul. 2013.

FIGUEIREDO, A. P. S.. Material didático multimídia aplicado a educação semipresencial: um relato de experiência na graduação. **Revista Brasileira de Informática na Educação**, v. 23, n. 02, p. 127, 2015.

FRANCESCON, S; FORNASIER, G; BALDO, P. Biosimilar oncology drugs in Europe: regulatory and pharmacovigilance considerations. **Oncology and therapy**, v. 4, n. 2, p. 173-182, 2016.

GARDNER, H. **Mentes que mudam: a arte e a ciência de mudar as nossas idéias e as dos outros**. Penso Editora, 2016.

GORDON, J; SCHWARTZ, R; JANSEN, C. *Learn Adobe InDesign CC for Print and Digital Media Publication: Adobe Certified Associate Exam Preparation*. Adobe Press, 2016.

GREENHALGH, T. Como ler artigos científicos: fundamentos da medicina baseada em evidências. In: **Como ler artigos científicos: fundamentos da medicina baseada em evidências**. 2015.

GUIMARÃES, C. A. Medicina baseada em evidências. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 36, n. 5, p. 369-370, 2018.

HARA, M. M. S. Objetos De Aprendizagem Para Ensino De Estruturas De Dados Fazendo Uso De Realidade Aumentada: Sedra. In: **Colloquium Exactarum**. ISSN: 2178-8332. 2018. p. 62-77.

HARDER, J. **Data Merge and Styles for Adobe InDesign CC 2018**. Apress, 2017.

HORIE, R. M. **Coleção Adobe InDesign CS6-Layout & Diagramação**. Bytes & Types Comércio e Se, 2013.

HOUAISS, A. Dicionário Eletrônico da Língua Portuguesa. São Paulo, Objetiva. 2002.

HULLEY, S. B. et al. Delineando a pesquisa clínica-4. Artmed Editora, 2015.

JUVENTINO, J. B. **Uma análise da produção acadêmica eletrônica brasileira do Serviço Social na Saúde Mental entre os anos 2005 a 2012**. 2014.

KASPER, L. Intracellular survival of *Candida glabrata* in macrophages: immune evasion and persistence. **FEMS yeast research**, v. 15, n. 5, 2015.

KOMESU, F; GAMBARATO, R. R; TENANI, L. Processo de textualização verbo-visual: análise de princípios de diagramação e seus efeitos de sentido em práticas letradas acadêmicas. **Revista Linguagem & Ensino**, v. 18, n. 1, p. 175-199, 2015.

LAMBERT, L. **Adobe Photoshop: A Beginners Guide to Adobe Photoshop**. CreateSpace Independent Publishing Platform, 2016.

LEITE, M. et al. **Softwares Educativos e Objetos de Aprendizagem: um olhar sobre a análise combinatória**. Anais do X Encontro Gaúcho de Educação Matemática–EGEM, Ijuí, 2009.

LEONARDI, J. L. **Prática baseada em evidências em psicologia e a eficácia da análise do comportamento clínica**. 2016.

LOHSE, M. et. al. OrganellarGenomeDRAW—a suite of tools for generating physical maps of plastid and mitochondrial genomes and visualizing expression data sets. **Nucleic acids research**, v. 41, n. W1, p. W575-W581, 2013.

LORENZO, C. O consentimento livre e esclarecido e a realidade do analfabetismo funcional no Brasil: uma abordagem para a norma e para além da norma. **Revista Bioética**, v. 15, n. 2, 2007.

MARTINS, M. A. F. et al. Política de gestão de riscos corporativos: o caso de uma agência reguladora da saúde. **Revista do Serviço Público**, v. 69, n. 1, p. 7-32, 2018.

MARTINS, V. S; CAMPOS, G. B. Graphic design and urban art as tools for social development. **Interações (Campo Grande)**, v. 17, n. 4, p. 635-643, 2016.

MASSUD FILHO, J. **Medicina Farmacêutica**. Artmed Editora, 2016.

MONTANARI, T. et. al. Da plataforma Moodle à construção de objeto de aprendizagem para o ensino de embriologia. In: **Congresso Brasileiro de Ensino superior a Distância**. Florianópolis/SC.. 2014.

MOREIRA, K. H. Livros didáticos como fonte/objeto de pesquisa para a história da educação no Brasil e na Espanha. **Educação e Fronteiras online**, v. 7, n. 20, p. 2-5, 2017.

MUÑOZ, D. R; MUÑOZ, D. Bioética: o novo caminho da ética em saúde. **Saúde, Ética & Justiça**, v. 8, n. 1-2, p. 1-6, 2003.

NACI, H. et al. Timing and characteristics of cumulative evidence available on novel therapeutic agents receiving Food and Drug Administration accelerated approval. **The Milbank Quarterly**, v. 95, n. 2, p. 261-290, 2017.

NOINAJ, N. et al. Structural basis for iron piracy by pathogenic Neisseria. **Nature**, v. 483, n. 7387, p. 53, 2012.

NUNES, F. B. et al. Um estudo de caso sobre a importância do uso de objetos de aprendizagem no ensino fundamental como apoio pedagógico. In: **Anais do Workshop de Informática na Escola**. 2014. p. 542.

OLIVEIRA, J. L. A. Planejamento visual gráfico: relato de experiência do curso aplicação dos princípios básicos de diagramação, uso de cores e tipografia, destinados à profissionais colaboradores da EAD. **SIED: EnPED-Simpósio Internacional de Educação a Distância e Encontro de Pesquisadores em Educação a Distância**, 2014.

PAULA, A. P. de et al. Clinical investigations for SUS, the Brazilian public health system. **São Paulo Medical Journal**, v. 130, n. 3, p. 179-186, 2012.

PISKURICH, G. M. **Rapid instructional design: Learning ID fast and right**. John Wiley & Sons, 2015.

POLIT, D. **Fundamentos de Pesquisa em Enfermagem-: Avaliação de Evidências para a Prática da Enfermagem**. Artmed Editora, 2016.

QUENTAL, C; SALLES FILHO, S. Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. **Revista brasileira de Epidemiologia**, v. 9, p. 408-424, 2006.

RIBAS, F. O. **Vectorial scientific illustration: a graphic tool applied to mesopelagic fishes taxonomy**. 2016. Dissertação de Mestrado. Universidade de Aveiro.

RIBEIRO, M. E. M. et al. Natureza Epistemológica dos Objetos de Aprendizagem para Ensino de Química no Ensino Médio. **Revista de Ensino, Educação e Ciências Humanas**, v. 17, n. 3, p. 245-250, 2016.

ROMISZOWSKI, A. J. **Designing instructional systems: Decision making in course planning and curriculum design**. Routledge, 2016.

SAAD, M; MASIERO, D; BATTISTELLA, L. R. Espiritualidade baseada em evidências. **Acta Fisiátrica**, v. 8, n. 3, p. 107-112, 2016.

SAFATLE, V. P. **Cinismo e falência da crítica**. Boitempo Editorial, 2015.

SAMPAIO, A. S. et al. Relato de desenvolvimento do jogo Mistérios da Encantada. **Proceedings of SBGames**, 2014.

SANTOS, J. L. L. Transparência regulatória e controle social. **Consulex. Revista Jurídica, Brasília**, v. 17, n. 383, p. 40-42, 2013.

SIEDHOFF, M. T. et al. Laparoscopic hysterectomy with morcellation vs abdominal hysterectomy for presumed fibroids: an updated decision analysis following the 2014 Food and Drug Administration safety communications. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 216, n. 3, p. 259. e1-259. e6, 2017.

SHIN, D. et al. A randomized phase I comparative pharmacokinetic study comparing SB 5 with reference adalimumab in healthy volunteers. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 42, n. 6, p. 672-678, 2017.

SOARES, L. R. et al. **A luta pelo reconhecimento no contexto da judicialização da saúde: acesso a medicamentos não regulamentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2017.

TAROUCO, L. M. R. et. al. **Objetos de Aprendizagem: teoria e prática**. 2014.

TAVARES, L. ANÁLISE E COMPARAÇÃO DE DESIGN E DIAGRAMAÇÃO DE REVISTA. **REVISTA ADVÉRBIO**, v. 4, n. 8, 2017.

TENÓRIO, M. Políticas de fomento à ciência, tecnologia e inovação em saúde no Brasil e o lugar da pesquisa clínica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 1441-1454, 2017.

TORRES, H. C. et al. Avaliação dos efeitos de um programa educativo em diabetes: ensaio clínico randomizado. **Rev. Saúde Pública**, v. 52, p. -, 2018.

TRUJILLO, J. O. **SDAR: a package for plotting and analyzing stratigraphy data in R**. 2015.

VAZ, E. C. et al. **A geopolítica e a indústria farmacêutica: inserção do Brasil, China E Índia**. 2016.

VIEIRA, J. M. L. et al. Perfil dos ensaios clínicos envolvendo crianças brasileiras. **Cadernos de saúde pública**, v. 33, p. e00169515, 2017.

WACHHOLZ, P. A; LIMA, S. A. M; BOAS, P. J. F. V. Da prática baseada em evidências para a saúde coletiva informada por evidências: revisão narrativa. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 31, n. 2, 2018.

WEINSTOCK, C. et al. US Food and Drug Administration Approval Summary: atezolizumab for metastatic non–small cell lung cancer. **Clinical Cancer Research**, 2017.

WILLIAMS, R. Design para quem não é designer. **Editora Callise**, 2005.

ZHANG, X. et al. Adobe photoshop quantification (PSQ) rather than point-counting: a rapid and precise method for quantifying rock textural data and porosities. **Computers & Geosciences**, v. 69, p. 62-71, 2014.

ZUCCHETTI, C; MORRONE, F. B. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. **Clinical & Biomedical Research**, v. 32, n. 3, 2012.

ANEXO I - DISPENSA DE PARECER DO CEP DA FMB

Ofício N° 182/2018

À Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
da Faculdade de Medicina de Botucatu, Prof. Dr.
Silvana Andréa Molina Lima

Solicito perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa de parecer ético para o projeto da aluna de mestrado do Programa de Pós-Graduação Profissional em Pesquisa Clínica, Bruna Mariotto Tavares de Oliveira com o título "DESENVOLVIMENTO DE GUIA PARA ENSAIOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS". Este será desenvolvido seguindo as normativas da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Brasil), FDA (Food and Drug Administration - EUA) e EMA (European Medicine Agency). O intuito do trabalho é reduzir o *gap* entre as pesquisa básica e clínica, dando suporte aos pesquisadores para o desenvolvimento de novos fármacos.

Ana Silvia S B S Ferreira

Ana Silvia S B S Ferreira
Orientadora



unesp

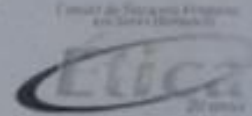
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu

Telefone: (14) 3880 1008/3880 1400

E-mail: secretaria_cep@fmb.unesp.br; gmaizena@fmb.unesp.br

Endereço: Chacara Botucatu s/n - Rua do Azeite - Botucatu - SP

CEP: 13608-470



Registrado no CONEP em 20/06/1997


Ofício nº 045/2018 - CEP-FMB/UNESP

Botucatu, 25 de junho de 2018.

Prezada Senhora,

Conforme apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, o Projeto de Pesquisa intitulado: "Desenvolvimento de guia para ensaios clínicos de medicamentos", a ser conduzido pela pesquisadora Bruna Mariotto Tavares de Oliveira, orientada por Vossa Senhoria, informo que não há necessidade de parecer ético pelo sistema CEP/CONEP, por tratar-se de revisão de literatura, não envolvendo direta ou indiretamente seres humanos.

Atenciosamente,


Prof. Dra. Silvana Andréa Molina Lima
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Ilustríssima Senhora
Prof. Dra. Ana Sílvia S. B. S. Ferreira
Orientadora - Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

ANEXO II - GUIA PARA ENSAIOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS

Guia para ensaios clínicos de medicamentos



Anvisa



FDA



EMA

Bruna M. T. de Oliveira

Autores:

Bruna Mariotto Tavares de Oliveira
Cesar A. de Oliveira Jr.

Editoração e Diagramação:

Bruna Mariotto Tavares de Oliveira

Revisado por:

Ana Silvia Sartori Barraviera Seabra Ferreira
Benedito Barraviera
Rui Seabra Ferreira Júnior



Prólogo

A execução completa de um projeto no âmbito da ciência translacional – da bancada ao paciente – é um desafio global. Isto porque a pesquisa tradicional de bancada é bem conhecida, e todo pesquisador de uma maneira ou de outra está preparado para executá-la. Poucos ousam tentar atravessar o “vale da morte” existente entre a pesquisa básica e aplicada; porque do outro lado, ou seja, o da ciência aplicada além de ser um paradigma totalmente diferente da bancada ainda tem que se submeter às diretrizes elaboradas e exigidas pelas agências regulatórias. Estas são específicas e preparadas por países ou grupo de países que as mantêm e as atualizam frequentemente.

Para nós brasileiros pelo menos três agências são fundamentais, a saber: a ANVISA, o FDA e a EMA. O preparo de um “Guia para ensaios clínicos de medicamentos” com ênfase nestas agências e nas resoluções regulatórias é muito bem-vindo à minúscula comunidade acadêmica que porventura se arrisca cruzar o “vale da morte”. A iniciativa é bastante oportuna porque hierarquiza as informações, esclarece a comunidade sobre os principais desafios enfrentados pela pesquisa clínica, além de trazer contribuições impensáveis otimizando em última análise o tempo dispendido pelos pesquisadores na busca por estas diretrizes. Os organizadores deste Guia merecem todo aplauso dos interessados!

Benedito Barraviera
Professor Titular de Infectologia da
UNESP, PhD.



Sumário

APRESENTAÇÃO.....	6
Brasil	12
ANVISA	13
Regulação para ensaios clínicos de medicamentos	16
Documentos	19
Estados Unidos	20
FDA	21
Regulação para ensaios clínicos de medicamentos	24
Documentos	28
União Europeia	29
EMA.....	30
Regulação para ensaios clínicos de medicamentos	33
‘Brexit’	38
Documentos	41
CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS.....	43
Epílogo.....	44



APRESENTAÇÃO

Um ensaio clínico é um estudo sistemático de medicamentos em voluntários humanos que seguem estritamente as diretrizes do método científico. Seu objetivo é descobrir ou confirmar os efeitos e/ou identificar as reações adversas ao produto investigado e/ou estudar a farmacocinética dos ingredientes ativos, de forma a determinar sua eficácia e segurança, ou seja, só se podem demonstrar eficácia e segurança por meio de ensaios clínicos controlados.

Os ensaios clínicos são conduzidos com o objetivo de obter evidências quanto à eficácia e segurança de produtos que, além de evidências não-clínicas e dados sobre qualidade, devem apoiar seu registro por meio de uma autoridade regulatória. Os resultados obtidos nesses estudos determinam a autorização e subsequente comercialização do medicamento.

Dessa forma, há necessidade de padrões nacionais e internacionais para pesquisa clínica com medicamento, devendo ser garantida a solidez científica do estudo. Além disso, os ensaios clínicos em todos os países devem seguir estritamente princípios éticos e científicos. Tais princípios são universais, acima de quaisquer diferenças entre indivíduos, e seu objetivo é salvaguardar a integridade física e psíquica dos sujeitos envolvidos.



Índice

7

Na década passada, em um esforço para evitar duplicação de trabalho, surgiu a necessidade de facilitar a aceitação de dados de ensaios clínicos, mesmo embora estes tenham sido conduzidos em países diferentes. Isso fez com que diferentes regiões harmonizassem padrões para as boas práticas na pesquisa clínica. Recentemente, por meio da Conferência Internacional de Harmonização (ICH), a Comunidade Europeia, os Estados Unidos e o Japão (bem como o Canadá e a Organização Mundial da Saúde, entre outros, como observadores) elaboraram diretrizes padronizando critérios em diferentes áreas relativas aos medicamentos.

Dentro da estrutura da Conferência Internacional de Harmonização, surgiram as Diretrizes para Boas Práticas Clínicas, que estabelecem uma série de critérios para planejamento, implementação, auditoria, conclusão, análise e relato de ensaios clínicos, de forma a assegurar sua confiabilidade. São eles:



Índice



- Os resultados do ensaio clínico para a ciência e a sociedade são importantes e devem ser considerados;
- Os direitos, a segurança e bem-estar dos participantes da pesquisa;
- Um ensaio clínico para fins de registro de medicamento deve ser conduzido em consonância com o protocolo que recebeu aprovação da Autoridade Regulatória e parte da comissão de comitê independente de ética;
- A aprovação de ensaios clínicos depende de informações não-clínicas adequadas e, quando aplicável, de informações clínicas dos produtos em investigação.

- Os ensaios clínicos devem ser cientificamente sólidos e descritos protocolos claros e detalhados;
- As pesquisas devem ser realizadas por médicos qualificados (ou, se apropriado, dentistas qualificados) devem ser responsáveis pelo atendimento médico dos participantes da pesquisa, bem como para qualquer decisão médica tomada em seu nome;
- O registro, o manuseio e o armazenamento de todas as informações do ensaio clínico devem ser apropriados para permitir o relato, a interpretação e a verificação precisos do ensaio;
- A privacidade dos registros que poderiam identificar os sujeitos deve ser protegida, respeitando a privacidade e as regras de privacidade, em consonância com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(is);

- Os produtos em investigação devem ser manufaturados, manejados e armazenados de acordo com as boas práticas de fabricação (BPF) aplicáveis e devem ser usados em consonância com o protocolo aprovado;
- Devem ser implementados sistemas com procedimentos que assegurem a qualidade de cada aspecto do ensaio clínico.



A disponibilização deste guia em formato *online* visa alcançar a maior quantidade possível de pesquisadores e profissionais envolvidos em Ensaio Clínico, contribuindo assim, para o avanço da ciência translacional no Brasil.



BRASIL


Orgão Regulamentador:



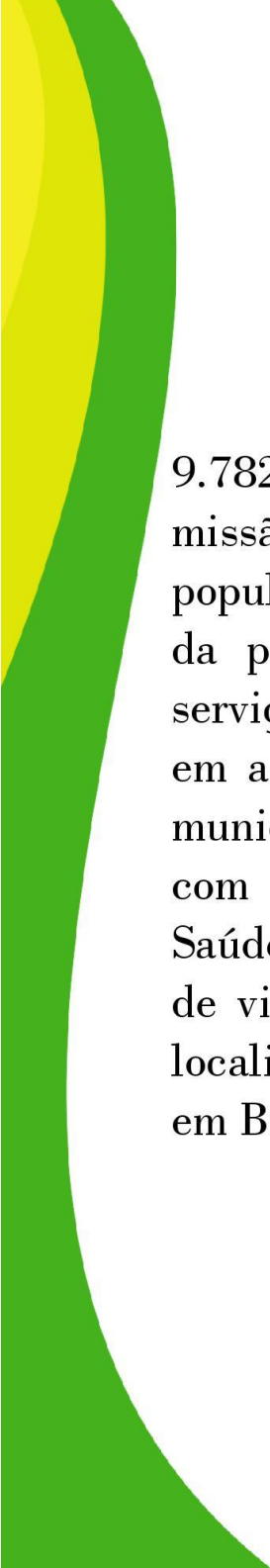


Agência Nacional de vigilância Sanitária (ANVISA)


Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é uma agência reguladora, sob a forma de autarquia de regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde. A agência exerce o controle sanitário de todos os produtos e serviços (nacionais ou importados) submetidos à vigilância sanitária, tais como medicamentos, alimentos, cosméticos, saneantes, derivados do tabaco, produtos médicos, sangue, hemoderivados e serviços de saúde.



A autarquia é também responsável pela aprovação dos produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, para posterior comercialização, implementação e produção no país e elaboração de regulamentos técnicos com características de identidade e qualidade de produtos sujeitos à vigilância sanitária. Além disso, em conjunto com o Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços controla os portos, aeroportos e fronteiras nos assuntos relacionados à vigilância sanitária. Sua atuação abrange também o monitoramento e a fiscalização dos ambientes, processos, insumos e tecnologias relacionados à saúde. A autarquia tem atuação na esfera econômica, ao monitorar os preços de medicamentos e ao participar da Câmara de Medicamentos (CMED).



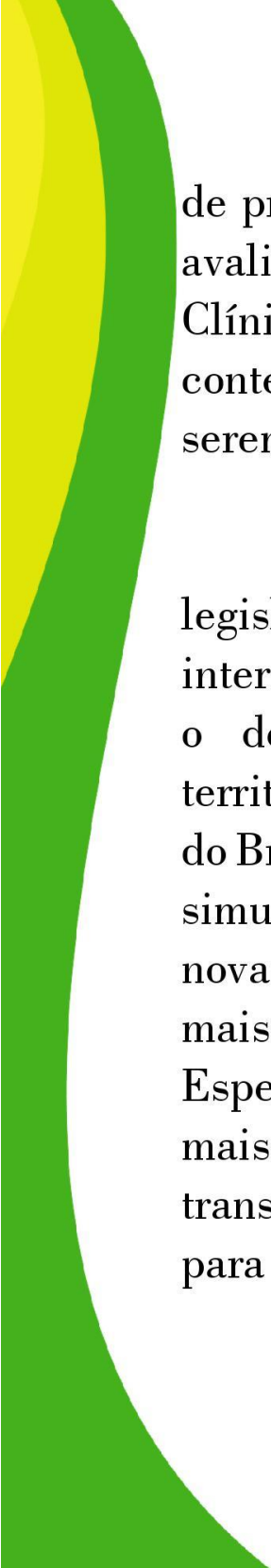
A autarquia foi criada pela lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Sua missão é: “Promover e proteger a saúde da população e intervir nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada com os estados, os municípios e o Distrito Federal, de acordo com os princípios do Sistema Único de Saúde, para a melhoria da qualidade de vida da população brasileira.” e fica localizada no Trecho 5 / Área Especial 57 em Brasília.



Regulação para ensaios clínicos de medicamentos

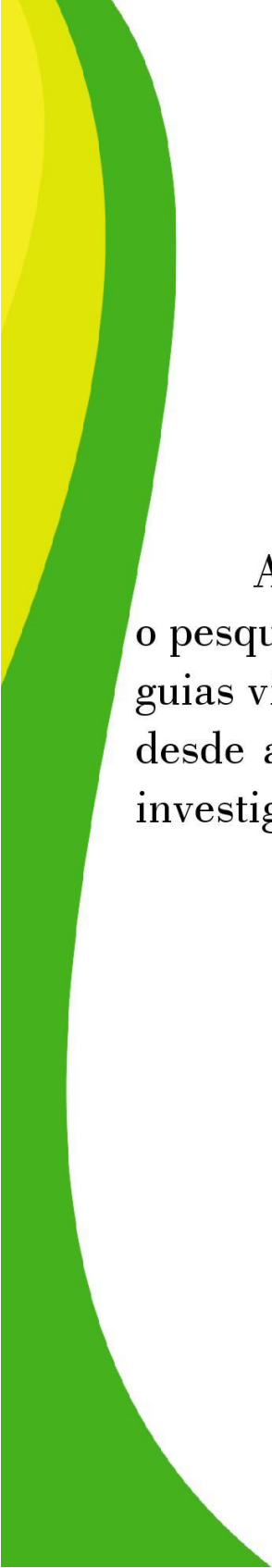
A Anvisa possui como base para regulação de ensaios clínicos de medicamentos a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC 09/2015), publicada em 03 de março de 2015 no Diário Oficial da União (DOU).

A RDC 09/2015 adota um modelo de regulação harmonizado com as principais agências internacionais, considerando os aspectos de submissão de documentação técnica e boas práticas clínicas, assim como oferece maior qualidade e eficiência administrativa para a avaliação de ensaios clínicos no âmbito da Anvisa.



Uma das novidades é a definição de prazo fixo para que a Anvisa realize a avaliação dos Dossiês de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) contendo projetos de ensaios clínicos a serem realizados no Brasil.

A nova norma busca harmonizar a legislação nacional com a as diretrizes internacionais do setor e incentiva o desenvolvimento de pesquisas em território nacional e uma maior inserção do Brasil nas pesquisas que são realizadas simultaneamente em diferentes países. A nova norma possibilitou uma avaliação mais ágil dos pedidos de pesquisa. Espera-se que o Brasil possa receber mais estudos deste tipo, o que representa transferência de conhecimento e recursos para o país.



A própria Anvisa, visando auxiliar o pesquisador criou, vários documentos e guias visando esclarecer todo o processo, desde a submissão até as relações entre investigador/patrocinador, entre outros.

Documentos

Clique nos tópicos a seguir para ser direcionado aos documentos relativos às orientações da ANVISA



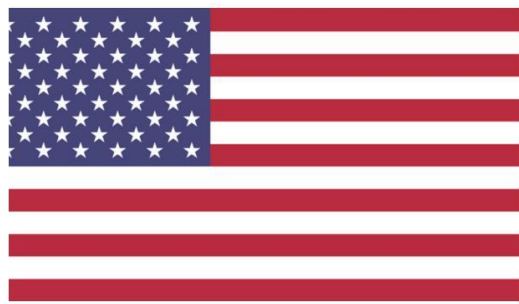
Resolução da Diretoria Colegiada -
RDC N° 9,
De 20 De Fevereiro De 2015



Manual para submissão de dossiê de desenvolvimento clínico de medicamento (DDCM) e dossiê específico de ensaio clínico no Brasil



Principais questionamentos sobre a RDC 09/2015



ESTADOS UNIDOS

Orgão Regulamentador:



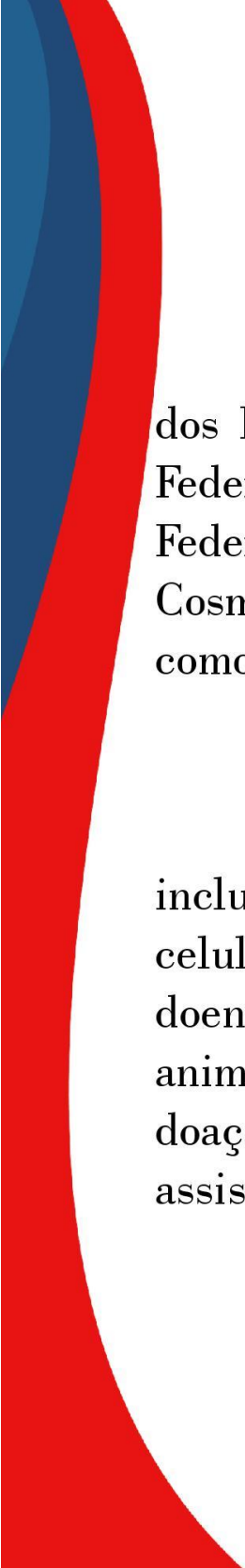
20

Índice

Food and Drug Administration (FDA)


A *Food and Drug Administration* – FDA (Administração para Medicamentos e Alimentos, em tradução livre) é uma agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, um dos departamentos executivos federais dos Estados Unidos.

A FDA é responsável pela proteção e promoção da saúde pública por meio do controle e supervisão da segurança alimentar, produtos de tabaco, suplementos dietéticos, prescrição e circulação de medicamentos farmacêuticos (medicamentos), vacinas, biofarmacêuticos, transfusões de sangue, dispositivos médicos, radiação, cosméticos e alimentos para animais e produtos veterinários.



A FDA foi autorizada pelo Congresso dos Estados Unidos para fazer cumprir o Federal Food, Drug, e Cosmetic Act (Lei Federal para Alimentos, Medicamentos e Cosméticos, em tradução livre) que serve como o foco principal para a Agência.

A FDA também aplica outras leis, incluindo a regulação de lasers, telefones celulares, preservativos e controle da doença em produtos que vão de certos animais de estimação domésticos para doação de esperma para a reprodução assistida.




A FDA é liderada pelo Comissário de Alimentos e Medicamentos, nomeado pelo Presidente com o conselho e consentimento do Senado e sua sede fica em White Oak, Maryland. A agência também tem 223 escritórios de campo e 13 laboratórios localizados nos 50 estados, as Ilhas Virgens Americanas e Porto Rico.

Em 2008, a FDA começou a enviar funcionários para países estrangeiros, incluindo China, Índia, Costa Rica, Chile, Bélgica e Reino Unido.


Regulação para ensaios clínicos de medicamentos

A Federal Food, Drug, e Cosmetic Act (Lei Federal para Alimentos, Medicamentos e Cosméticos, em tradução livre) é a lei básica de alimentos e medicamentos dos EUA. Com inúmeras emendas, é a lei mais extensa de seu tipo no mundo.

A lei destina-se a garantir aos consumidores que os alimentos são puros e saudáveis, seguros para consumo e produzidos em condições sanitárias; que drogas e dispositivos são seguros e eficazes para os usos pretendidos; que os cosméticos são seguros e feitos de ingredientes apropriados; e que toda rotulagem e embalagem é verdadeira, informativa e não enganosa.

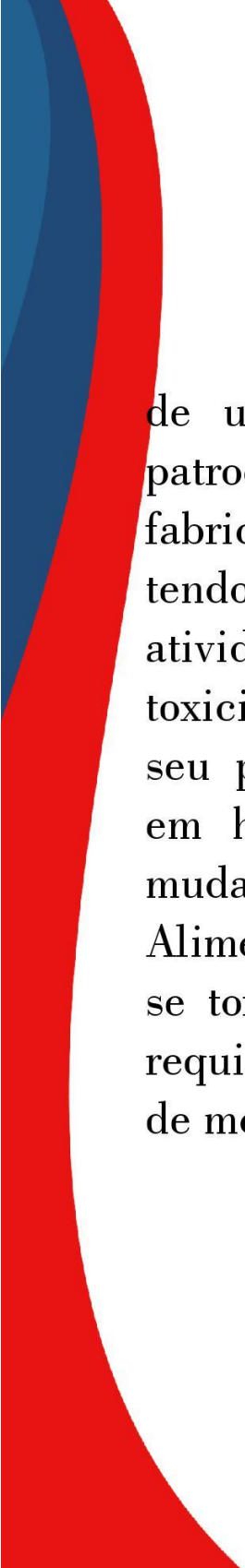


A lei federal Americana exige que um medicamento seja objeto de um pedido de comercialização aprovado antes de ser transportado ou distribuído entre as divisas estatais. Como um patrocinador provavelmente desejará enviar o medicamento sob investigação para pesquisadores clínicos em muitos estados, ele deve buscar uma isenção desse requisito legal. O *Investigational New Drug* - *IND* (Investigação de Novo Medicamento, em tradução livre) é o meio pelo qual o patrocinador obtém tecnicamente essa isenção do FDA.



Durante o desenvolvimento pré-clínico inicial de uma nova droga, o principal objetivo do patrocinador é determinar se o produto é razoavelmente seguro para uso inicial em humanos e se o composto exhibe atividade farmacológica que justifique o desenvolvimento comercial.

Quando um produto é identificado como um candidato viável para desenvolvimento posterior, o patrocinador concentra-se em coletar os dados e informações necessários para estabelecer que o produto não exponha os seres humanos a riscos não razoáveis quando usados em estudos clínicos iniciais limitados.



O papel da FDA no desenvolvimento de uma nova droga começa quando o patrocinador da droga (geralmente o fabricante ou comerciante em potencial), tendo rastreado a nova molécula para atividade farmacológica e potencial de toxicidade aguda em animais, quer testar seu potencial diagnóstico ou terapêutico em humanos. Nesse ponto, a molécula muda de status legal sob a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos e se torna um novo medicamento sujeito a requisitos específicos do sistema regulatório de medicamentos.

Documentos (em inglês)

Clique nos tópicos a seguir para ser direcionado até os documentos relativos às orientações e legislações da FDA para o desenvolvimento de medicamentos.



A Lei Federal Americana de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos



Requerimento para investigação de novas drogas



Regulamentação sobre Proteção de seres humanos



Manual de políticas e procedimentos do Centro de Avaliação e Pesquisa de Drogas



UNIÃO EUROPÉIA

Orgão Regulamentador:



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH


29

Índice

European Medicines Agency
(EMA)

A *European Medicines Agency* (ou Agência Europeia de Medicamentos em tradução livre) é um organismo descentralizado com atuação na União Europeia criado em 1995.

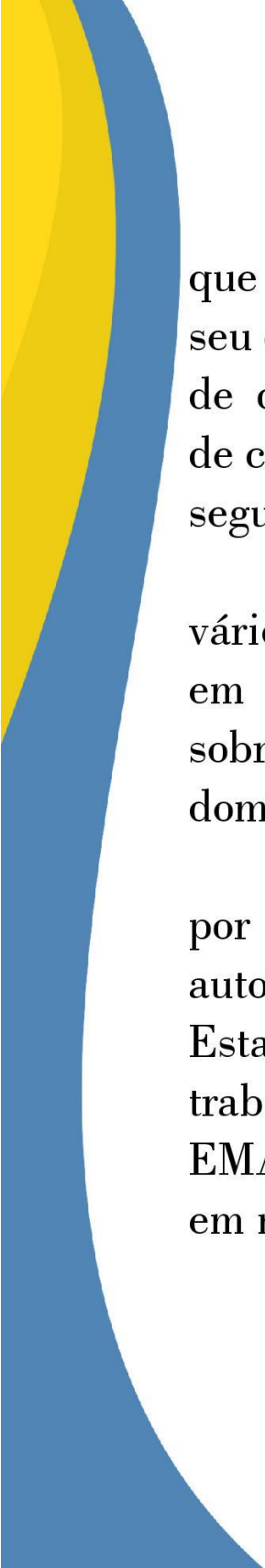
Tem total responsabilidade de monitoramento científico, avaliação, supervisão e segurança relativa a toda e qualquer substância e medicamento desenvolvidos por laboratórios farmacêuticos para uso na União Europeia.



Visa informar a Comissão Europeia do momento em que os medicamentos para uso humano e veterinário estão prontos a ser introduzidos no mercado, controlando aspetos como efeitos secundários indesejáveis e formula pareceres e patentes científicos.

A EMA é governada por um Conselho de Administração independente. Suas operações diárias são realizadas pela equipe da EMA, sediada em Londres (até o Retirada do Reino Unido da União Europeia, conhecida como ‘Brexit’), e supervisionada pelo Diretor Executivo da EMA.

A entidade possui uma organização de rede cujas atividades envolvem milhares de especialistas de toda a Europa. Esses especialistas realizam o trabalho dos comitês científicos da EMA.



A EMA possui comitês científicos que avaliam os medicamentos ao longo de seu ciclo de vida, desde os estágios iniciais de desenvolvimento, desde a autorização de comercialização até o monitoramento de segurança, uma vez no mercado.

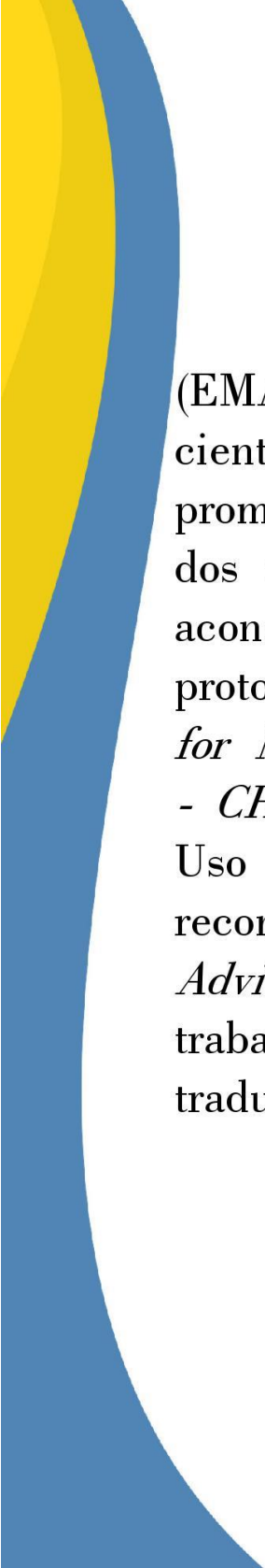
Além disso, a Agência dispõe de vários grupos de trabalho e grupos afins, em que as comissões podem consultar sobre questões científicas relacionadas ao domínio específico de especialização

Estes organismos são compostos por peritos disponibilizados pelas autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros da União Europeia, que trabalham em estreita colaboração com a EMA na Rede Europeia de regulamentação em matéria de medicamentos.




Regulação para ensaios clínicos de medicamentos

A EMA oferece aos desenvolvedores de medicamentos várias oportunidades de diálogo e consulta precoces antes de enviar um pedido de autorização de introdução no mercado. Pretende-se, desta forma, fornecer suporte regulatório e científico para facilitar a preparação de aplicativos e possibilitar um procedimento tranquilo de validação e avaliação.

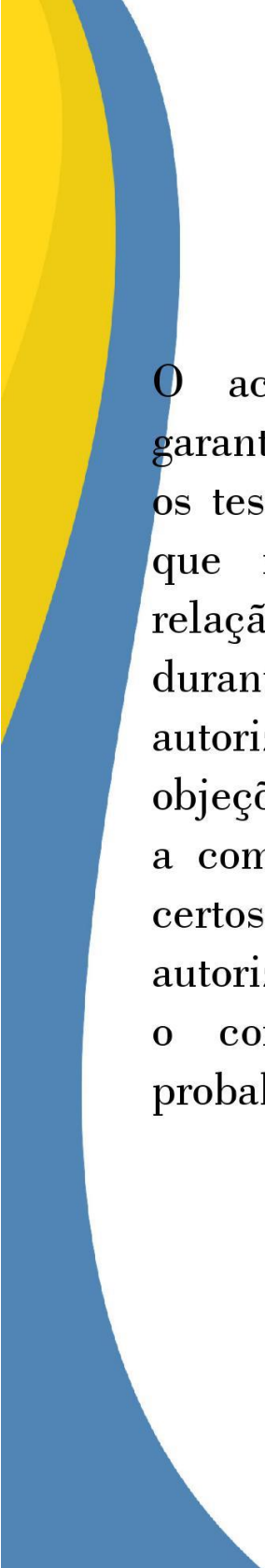


A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) pode fornecer aconselhamento científico e assistência protocolar aos promotores de medicamentos. No caso dos medicamentos para uso humano, o aconselhamento científico e a assistência protocolar são dados pelo *Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP* (Comitê de Medicamentos para Uso Humano, em tradução livre), sob recomendação da Comissão *Scientific Advice Working Party – SAWP* (Grupo de trabalho de aconselhamento científico, em tradução livre).




Aconselhamento científico é quando a Agência dá conselhos a um desenvolvedor sobre os testes e estudos apropriados no desenvolvimento de um medicamento. Isto foi concebido para facilitar o desenvolvimento e a disponibilidade de medicamentos de alta qualidade, eficazes e aceitáveis, em benefício dos pacientes.

Os promotores de medicamentos podem solicitar aconselhamento científico da EMA em qualquer fase do desenvolvimento de um medicamento, independentemente de o medicamento ser ou não elegível para o procedimento de autorização centralizado.



O aconselhamento científico ajuda a garantir que os desenvolvedores realizem os testes e estudos apropriados, de modo que nenhuma objeção importante em relação ao projeto dos testes seja suscitada durante a avaliação do aplicativo de autorização de marketing. Essas principais objeções podem atrasar significativamente a comercialização de um produto e, em certos casos, podem resultar na recusa da autorização de comercialização. Seguindo o conselho da Agência, aumenta a probabilidade de um resultado positivo.



A Agência dá parecer científico pôr responder a perguntas colocadas pelos desenvolvedores de medicina. O conselho é dado à luz do conhecimento científico atual, com base na documentação fornecida pelo desenvolvedor do medicamento.


O aconselhamento científico é de natureza prospectiva. Centra-se em estratégias de desenvolvimento, em vez de pré-avaliação de dados para apoiar uma aplicação de autorização de marketing.

O parecer científico recebido da Agência não é juridicamente vinculativo para a Agência ou para o promotor de medicamentos no que diz respeito a quaisquer futuras candidaturas de autorização de introdução no mercado do medicamento em questão.

Retirada do Reino Unido da União Europeia (‘Brexit’)

Em 29 de março de 2017, o Reino Unido notificou o Conselho Europeu da sua intenção de se retirar da União Europeia (UE), um processo conhecido por «Brexit». A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) está preparando-se para continuar com sua missão e proteger a saúde pública e animal depois de o Reino Unido deixar a UE em 30 de março de 2019, data fixada pelo prazo previsto no artigo 50.º do Tratado da União Europeia.

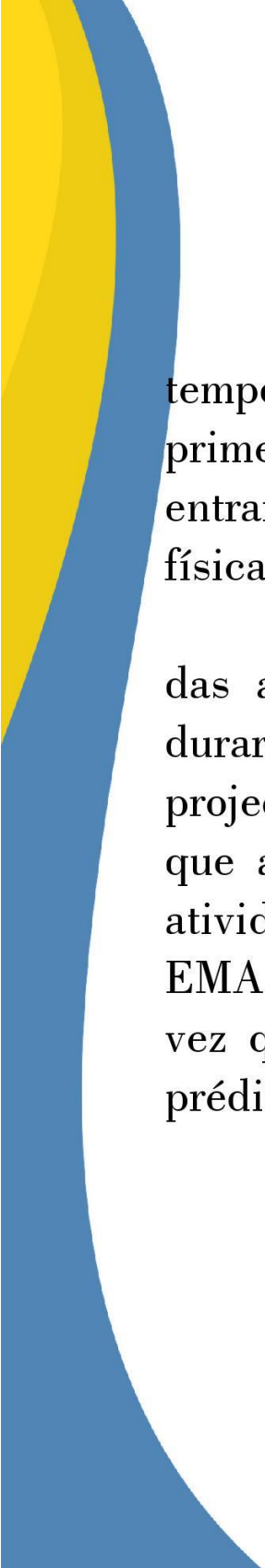
Uma das consequências do Brexit é que a EMA será transferida para Amsterdã , na Holanda, onde terá que entrar em operação em 30 de março de 2019.



A Agência continua suas operações de acordo com os prazos estabelecidos por suas regras e regulamentos.

EMA está trabalhando no cenário de que o Reino Unido vai se tornar um país terceiro em 30 de Março de 2019. Como consequência, o Reino Unido não será mais capaz de se envolver como correlator para novos pedidos de autorização de comercialização para o qual o procedimento centralizado faria terminar após 30 de março de 2019. Isto sem prejuízo do resultado das negociações de retirada da UE.

Nenhum Estado-Membro decidiu anteriormente deixar a UE, pelo que não há precedentes para esta situação.



A EMA terá de reduzir ou suspender temporariamente as atividades no primeiro semestre de 2019, quando entrar na fase final de sua realocação física.

A suspensão temporária e a redução das atividades estão programadas para durar até 30 de junho de 2019 . As atuais projeções de pessoal devem permitir que a EMA retome gradualmente essas atividades a partir de julho de 2019. A EMA revisará isso em abril de 2019, uma vez que ele tenha se mudado para seu prédio temporário em Amsterdã.

Documentos (em inglês)

Clique nos tópicos a seguir para ser direcionado até os documentos relativos às orientações e legislações da União Europeia para o desenvolvimento de medicamentos.



Como enviar um parecer científico ou pedido de assistência protocolar



Orientação da Agência Europeia de Medicamentos para os requerentes que procuram aconselhamento científico e assistência protocolar



EudraLex - Volume 1 - Legislação farmacêutica Europeia para medicamentos de uso humano



Orientação relacionada ao Brexit para empresas



Grupo de trabalho da EMA sobre a preparação operacional dos comitês para medicamentos humanos

CONCLUSÃO

O gap ou abismo existente entre a pesquisa básica e aplicada é conhecido também como o Vale da Morte, pois é onde acaba a grande maioria das iniciativas de se transformar ideias e conceitos em produtos e processos, pois a pesquisa translacional é um campo de difícil acesso aos pesquisadores.

A elaboração deste guia para ensaios clínicos de medicamentos visa se transformar em um norteador sobre as normas para a pesquisa clínica e registro de medicamentos das agências de regulação mundiais “Food and Drug Administration - FDA” (EUA), “European Medicines Agency - EMA” (Europa) e “Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA” (Brasil) visando, assim, atenuar essas barreiras e tornando-se um aliado importante ao pesquisador translacional e clínico.

REFERÊNCIAS

Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions Disorders that result from the intended use of PHARMACEUTICAL PREPARATIONS. Included in this heading are a broad variety of chemically-induced adverse conditions due to toxicity, DRUG INTERACTIONS, and metabolic effects of pharmaceuticals. Year introduced: 2014

A regulação em saúde no Brasil: um breve exame das décadas de 1999 a 2008. Kornis, George E. M.; Braga, Maria Helena; Fagundes, Marise; Paula, Patrícia A. Baumgratz de. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, 2011, Volume 21 Nº 3 Páginas 1077 - 1102

FDA Regulation of Prescription Drugs Audrey L. Gassman, M.D., Christine P. Nguyen, M.D., and Hylton V. Joffe, M.D., M.M.Sc. *The New England Journal of Medicine*. February 16, 2017. 376:674-682

A practical guide to propensity score analysis for applied clinical research. Jaehoon Lee, Todd D. Little. *Behaviour Research and Therapy* Volume 98, November 2017, Pages 76-90.

Epílogo

Segundo a Organização Mundial da Saúde, para fins de registro, um ensaio clínico é qualquer estudo de pesquisa que designe prospectivamente participantes humanos ou grupos de seres humanos a uma ou mais intervenções relacionadas à saúde para avaliar os efeitos nos resultados de saúde.

Intervenções incluem, mas não se restringem a drogas, células e outros produtos biológicos, procedimentos cirúrgicos, procedimentos radiológicos, dispositivos, tratamentos comportamentais, mudanças no processo de cuidados, cuidados preventivos, etc.

Os Estados Unidos registram hoje o maior número de estudos no mundo com 35% dos 293.318 estudos registrados no ClinicalTrials.gov em dezembro de 2018. No entanto, nas duas últimas décadas, a pesquisa clínica tornou-se mais global e complexa, com ensaios clínicos cada vez mais realizados em outros países do mundo.

Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse em estratificar diferentes características dos participantes de ensaios clínicos, na tentativa de entender melhor a variabilidade na resposta a drogas. Assim, atualmente são exigidas informações sobre a diversidade de participantes em estudos clínicos e até que ponto dados de segurança e eficácia baseia-se em fatores demográficos, como sexo, idade e raça.

O Brasil, por grande interveniência da ANIVSA possui um ambiente ético e regulatório bem estabelecido, alinhado com as normas de outras agências regulatórias do mundo. Apesar de manter frequente abertura para revisão, orientação e esclarecimentos quanto às próprias normas, ainda sofrem grande pressão tanto por parte de pesquisadores quanto por parte de patrocinadores para que o processo do trâmite para avaliação de ensaios clínicos seja mais “eficiente”, no que diz respeito ao tempo de análise.

Apesar da constante e significativa redução nesse tempo nos últimos anos não devemos atropelar os trâmites que muitas vezes interessam apenas as indústrias farmacêuticas, pois a proteção aos voluntários deve ser sempre prioridade. No entanto, o objetivo de propor maior agilidade no processo de revisão ético-regulatório é salutar e benéfico para aprimorar a pesquisa clínica no país, visando maior competitividade do Brasil em relação a outros países.

Desta maneira, o Guia para ensaios clínicos de medicamentos compila uma série de informações que ajudarão pesquisadores iniciantes a trilhar o fascinante universo da Pesquisa Clínica.

Rui Seabra Ferreira Junior
Pesquisador Translacional -
UNESP, PhD



ANEXO III - ARTIGOS ENCONTRADOS NA BASE DE DADOS MeSH

Este anexo apresenta os artigos filtrados por título e em negrito o artigo utilizado.

1: Metabolic Side Effects of Drugs and Substances Specific effects of drugs and substances on metabolic pathways such as those occurring through the CYTOCHROME P-450 ENZYME SYSTEM. These include effects that often result in DRUG INTERACTIONS; FOOD-DRUG INTERACTIONS; and HERB-DRUG INTERACTIONS. Year introduced: 2015

2: Wakefulness-Promoting Agents A specific category of drugs that prevent sleepiness by specifically targeting sleep-mechanisms in the brain. They are used to treat DISORDERS OF EXCESSIVE SOMNOLENCE such as NARCOLEPSY. Note that this drug category does not include broadly-acting central nervous system stimulants such as AMPHETAMINES. Year introduced: 2014

3: Antihyperkalemic Agents Compounds used to lower excessive POTASSIUM levels in the body. Year introduced: 2015

4: Prescription Drug Misuse Improper use of prescription drugs or medications outside the intended purpose, scope, or guidelines for use. Year introduced: 2013

5: Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions Disorders that result from the intended use of PHARMACEUTICAL PREPARATIONS. Included in this heading are a broad variety of chemically-induced adverse conditions due to toxicity, DRUG INTERACTIONS, and metabolic effects of pharmaceuticals. Year introduced: 2014

ANEXO IV - ARTIGOS ENCONTRADOS NA BASE DE DADOS SCIELO

Este anexo apresenta os artigos filtrados por título e em negrito o artigo utilizado.

1: Prescrições medicamentosas de pacientes atendidos no ambulatório de geriatria de um hospital universitário: estudo transversal descritivo. Cuentro, Vanessa da Silva; Andrade, Marcieni Ataíde de; Gerlack, Letícia Farias; Bós, Ângelo José Gonçalves; Silva, Marcos Valério Santos da; Oliveira, Alex Ferreira de. *Ciência & Saúde Coletiva*, Ago 2014, Volume 19 Nº 8 Páginas 3355 - 3364

2: Trabalho em saúde: vigilância sanitária de farmácias no município de Salvador (Bahia, Brasil). Bastos, Augusto Amorim; Costa, Ediná Alves; Castro, Lia Lusitana Cardozo de. *Ciência & Saúde Coletiva*, Mai 2011, Volume 16 Nº 5 Páginas 2391 - 2400

3: Utilização de medicamentos por gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde no município de Santa Rosa (RS, Brasil). Brum, Lucimar Filot da Silva; Pereira, Patricia; Felicetti, Lilian Leticia; Silveira, Renata Dischke da. *Ciência & Saúde Coletiva*, Mai 2011, Volume 16 Nº 5 Páginas 2435 - 2442

4: Sistema de salud de Guatemala. Becerril-Montekio, Víctor; López-Dávila, Luis. *Salud Pública de México*, 2011, Volume 53 Páginas s197 - s197

5: **A regulação em saúde no Brasil: um breve exame das décadas de 1999 a 2008. Kornis, George E. M.; Braga, Maria Helena; Fagundes, Marise; Paula, Patrícia A. Baumgratz de. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, 2011, Volume 21 Nº 3 Páginas 1077 - 1102**

ANEXO V - ARTIGOS ENCONTRADOS NA BASE DE DADOS PERIÓDICOS CAPES

Este anexo apresenta os artigos filtrados por título e em negrito o artigo utilizado.

1: How to write a surgical clinical research protocol: literature review and practical guide Author links open overlay panel. Rachel Rosenthal M.D., M.Sc. Juliane Schäfer Ph.D. Matthias Briel M.D., M.Sc. Heiner C. Bucher M.D., M.P.H. Daniel Oertli M.D. Salome Dell-Kuster M.D., M.Sc. *The American Journal of Surgery* Volume 207, Issue 2, February 2014, Pages 299-312

2: Drugs on demand Controversy in Brazil over access to a purported cancer cure could set a harmful precedent. 24 November 2015. Editorial. *Nature* 527, Page 410.

3: Next-Generation Sequencing to Guide Clinical Trials. Lillian L. Siu, Barbara A. Conley, Scott Boerner and Patricia M. LoRusso. American Association for Cancer Research. October 14, 2015.

4: A guide to research partnerships for pragmatic clinical trials. Karin E Johnson, Chris Tachibana, Gloria D Coronado, Laura M Dember, Russell E Glasgow, Susan S Huang, Paul J Martin, Julie Richards, Gary Rosenthal, Ed Septimus, Gregory E Simon, Leif Solberg, Jerry Suls, Ella Thompson, Eric B Larson. *BMJ* 2014;349:g6826

5: FDA Regulation of Prescription Drugs Audrey L. Gassman, M.D., Christine P. Nguyen, M.D., and Hylton V. Joffe, M.D., M.M.Sc. *The New England Journal of Medicine*. February 16, 2017. 376:674-682

6: A practical guide to propensity score analysis for applied clinical research. Jaehoon Lee, Todd D. Little. *Behaviour Research and Therapy* Volume 98, November 2017, Pages 76-90.