

**IMPLANTAÇÃO DE UM CENTRO DE PESQUISA PARA CONDUÇÃO DE
ESTUDOS CLÍNICOS, SEGUNDO AS NORMAS DA GCP/ICH**

IMPLEMENTATION OF A RESEARCH CENTER FOR CONDUCT OF CLINICAL
STUDIES, ACCORDING TO THE RULES GCP/ICH

José Gilberto de Oliveira Júnior

Endereço dos Autores:

Núcleo Especializado em Oncologia e Hematologia(NEOH), Av. Agamenon

Magalhães, Recife, Pernambuco

Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, Pernambuco

Hospital do Câncer de Pernambuco, Av. Cruz Cabugá, Recife, Pernambuco

Correspondência do autor

(+55) – 81 8647-4706.

Junior_yes_3@hotmail.com

Orientador: Prof. Dr. Mônica Maria Henrique dos Santos

Av. Jean Emile Favre, n° 422, Imbiribeira, Recife - PE, CEP: 51.200-060

Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS

Telefone: 081.99772492

Email: monicahsantos@hotmail.com

RESUMO

Objetivos :Apontar a importância de implantar, e os objetivos um centro de pesquisa no núcleo especializado em oncologia e hematologia no hospital Memorial São José, seguindo os princípios éticos das boas práticas clínicas que consta na instrução normativa 4(IN 4), para a condução de ensaios clínicos na área de Oncologia.

Materiais e métodos: Foi realizado um estudo descritivo e observacional da implantação de um centro de pesquisa clínica, no Núcleo Especializado em Oncologia e Hematologia (NEOH) segundo a legislação vigente, do dia 19 de março de 2013 à 5 de abril de 2014. A clínica foi apoiada por uma empresa que prestava serviço de consultoria na área, oferecendo treinamento e capacitação para o corpo clínico. Foram tomados também como referências centros de pesquisa de excelência como o Instituto Nacional de Câncer e a Fundação Oswaldo Cruz, além do Instituto Materno infantil de Pernambuco(IMIP) e Hospital do Câncer de Pernambuco.**Resultados:** O centro de ensaios clínicos da NEOH, já recebe visitas para seleção e está em processo de andamento de alguns estudos clínicos graças ao padrões técnicos e científicos que constam nas normas da Good Clinical Practice (GCP). Todos os trâmites administrativos e financeiros foram vencidos pela clínica, a fim de melhorar seu serviço, gerando rentabilidade, reconhecimento e oferecendo um serviço extra para seus pacientes.**Conclusão :** Hoje o Centro de Pesquisa Clínica da NEOH, já se encontra apto para o recebimento de protocolos de ensaios clínicos de diversos laboratórios farmacêuticos, contribuindo com a introdução de novos fármacos no mercado e com o ensino e a pesquisa na área de oncologia

Palavras chave: Centro de Pesquisa Clínica; Oncologia; boas práticas clínicas

ABSTRACT

Object: Point out the importance implant a research center specializing in oncology and hematology, in hospital Memorial São José following the ethical principles of good clinical practices contained in IN 4 to conduct clinical trials in Oncology area.

Materials and methods: The descriptive and observational study of the implementation of a clinical research center at the hub specializing in oncology and hematology (NEOH) was performed according to the current legislation days between March 19, 2013 to April 5, 2014. The clinic was aided by a company provider consulting services in the area, providing training and capacity for clinical staff. Were also taken as references research centers of excellence such as the National Cancer Institute and the Oswaldo Cruz Foundation, besides the Institute of Maternal and Child Pernambuco (IMIP) and Cancer Hospital of Pernambuco.

Results: The center clinical trials of NeOH, already receives visits for selection and is in the progress of clinical studies due to technical and scientific standards contained in the standards (GCP) process. All administrative and financial procedures were overcome by the clinic in order to improve their service, generating profitability, and recognition and offer an extra service to their patients..

Conclusion: Today the clinical research center for NEOH, already fit to receive clinical trials protocols of various pharmaceutical companies, Contributing to the introduction of new drugs in the market and contributing to teaching and research in Oncology

Keywords: Research Clinical Center; Oncology; Good clinical Practice

1. INTRODUÇÃO

A Pesquisa Clínica nada mais é do que qualquer estudo que envolva seres humanos de forma direta ou indireta, e no Brasil obteve um crescimento significativo nos últimos 10 anos, devido a divulgação e implementação da RDC 196/96 que veio para auxiliar na expansão e ampliação dos centros de pesquisa em seres humanos no país¹. Porém, apesar desse crescimento, ainda é pouco para um país tão extenso em termos de população e morbidades de diversas doenças. As principais causas dessa falta de expansão se dá devido :

- Falta de treinamento eficiente do corpo clínico
- Falta de investimentos governamentais
- Formação insuficiente de doutores capacitados para o desenvolvimento de novos produtos.

A pesquisa clínica mais expressiva realiza-se no Brasil predominantemente em cerca de duas dezenas de centros, em sua grande maioria de natureza pública, fortemente concentrados no Sul e Sudeste, em especial universidades federais e estaduais e algumas instituições isoladas². Essa má distribuição se torna frustrante para um país onde doenças como câncer, doenças mentais, geriátricas e cardiovasculares possuem uma incidência relevante e bem distribuída em nosso território³⁻⁴ devendo haver uma ampliação no número de centros, sobretudo na região norte-nordeste para viabilizar uma maior uniformidade e oferecer um serviço extra para os pacientes portadores de uma determinada patologia. O serviço de pesquisa clínica, propõe oferecer além do tratamento alternativo para doenças resistentes à tratamentos convencionais, a introdução racional de novos medicamentos no mercado, atentando para o seu custo benefício em relação aos medicamentos com mesma indicação que se encontram em comercialização⁵. Porém para que os estudos clínicos se tornem viáveis,

o centro de pesquisa é obrigado a oferecer condições estruturais e de segurança para os sujeitos de pesquisa, obedecendo às normas da Good Clinical Practice (GCP), que é um conjunto de normas técnicas que devem ser seguidas pelos centros de pesquisa a fim de viabilizarem estudos clínicos em sua instituição^{6,7}. Na estruturação e implantação de um centro de pesquisa clínica, é necessário não apenas dispor de estrutura física, mas também ter convênios com empresas prestadoras de serviços das mais diversas áreas, e possuir uma equipe com treinamento voltada para a área de pesquisa clínica que esteja apta a lidar com o produto investigacional e o sujeito de pesquisa⁸.

2. OBJETIVOS:

Realizar um estudo descritivo e detalhado da implantação de um centro de estudos clínicos em uma clínica particular na cidade do Recife, averiguando todos os pontos peculiares para a garantia da qualidade do andamento da pesquisa destacando e apontando a importância para a economia, saúde , pesquisa e ensino.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Local

O presente trabalho foi realizado na clínica do Núcleo Especializado em Oncologia e Hematologia, localizado dentro das dependências do Hospital Memorial São José e no Hospital do Câncer de Pernambuco, onde com a ajuda de toda a equipe multiprofissional foi possível implantar, segundo as legislações, um centro de pesquisa clínica adequado para condução de estudos clínicos na área de oncologia.

3.2. Descrição do Estudo

Foi realizado um estudo descritivo e detalhado de todos os pontos importantes sob os aspectos éticos e técnicos durante a implantação do centro de pesquisa clínica, tomando como base a RDC 196/1996 e a Guia de Boas Práticas Clínicas (GCP).

3.3. Empresa apoiadora

Durante o período de 10 meses de observação descritiva da implantação e funcionamento do serviço, a empresa prestadora de consultoria, Coordenare, esteve dando suporte para a direção da clínica, através de treinamento, orientações e divulgação da NEOH pesquisa.

3.4. Centros de referência

Foram tomados como referência centros de pesquisa de excelência no Brasil, como a Fundação Oswaldo Cruz, o IMIP e Hospital do Câncer de Pernambuco, cujas instituições já oferecem toda estrutura física e humana para a condução de protocolos clínicos, objetivando sempre em primeiro lugar a segurança do paciente incluído na pesquisa

4. Desenvolvimento

4.1. Estrutura da clínica

Para executarmos estudos clínicos protocolados pelos laboratórios, é necessário dispor de uma estrutura física adequada, fornecendo desde o conforto e bem-estar do sujeito de pesquisa até um local adequado para armazenamento dos produtos investigacionais, documentos e prontuários, que a depender do protocolo, poderá ser arquivado durante 5 à 15 anos. Segue abaixo o detalhando da estrutura física no NEOH e sua importância na pesquisa clínica:

1. SALA DE PESQUISA E COORDENAÇÃO

É aqui onde nasce a pesquisa clínica. A sala de pesquisa deve ser uma sala limpa e bem equipada com armários, computadores com acesso às fichas clínicas e prontuário dos pacientes e com acesso restrito. Nessa sala é onde é realizada normalmente as visitas de monitoria e onde ficará arquivado todos os documentos referentes a pesquisa clínica como :

- ➔ Currículos dos profissionais da pesquisa clínica
- ➔ Contratos com empresas terceirizadas
- ➔ Certificados de treinamento

- ➔ Termo Regulatório CEP-CONEP
- ➔ Certificados de calibração de todos os equipamentos da clínica e dos estabelecimentos conveniados.
- ➔ Contrato social da empresa
- ➔ Certificado de licença Sanitária e alvará de funcionamento
- ➔ Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Todos esses documentos precisam estar disponibilizados em cópias dentro de uma pasta identificada, para ser fornecida ao monitor de pesquisa durante a visita de seleção, pois é através dela que o monitor irá elaborar um relatório sobre o centro, que poderá acarretar ou não, na aprovação de um determinado estudo clínico.

2. CONSULTÓRIOS

Como mostrado na figura 2, os consultórios do NEOH seguem um rigoroso padrão de qualidade, com espaço e conforto, favorecendo um ambiente adequado para o andamento da consulta e possíveis dúvidas do sujeito de pesquisa quanto a inclusão dele no protocolo do estudo. A depender da vontade do investigador principal, o Termo de Consentimento Livre Esclarecido pode ser aplicado no ato da consulta e na triagem médica.

3. FARMÁCIA

A farmácia deve ser um local organizado, obedecendo às legislações em vigor e com acesso restrito ao farmacêutico e a pessoas autorizadas. Todo produto investigacional que chega à farmácia deve ser recebido, conferido, identificado com o número do protocolo do estudo e armazenado de forma adequada e separado dos outros

produtos, que no caso da NEOH por falta de espaço físico, os produtos investigacionais são armazenados em caixas de acrílico trancadas com cadeado. Dependendo da forma farmacêutica do produto, este poderá ser dispensado diretamente pelo farmacêutico, prestando assistência clínica ao paciente e tirando possíveis dúvidas que o mesmo não tenha tirado com o médico no ato da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Para as formulações sólidas, é comum realizar uma contagem dos comprimidos ou drágeas que retornarão à consulta posterior ao médico investigador principal e desse modo avaliar a adesão do tratamento pelo sujeito de pesquisa.

4. ÁREA DE INFUSÃO

Essa área deve ser limpa, e arejada, figura 1, fornecendo boas condições para os pacientes receberem o medicamento investigacional. Todas as bombas de infusão precisam está devidamente calibradas e em bom estado de conservação. O NEOH também disponibiliza 04(quatro) quartos individuais, equipados com camas, banheiros e TV para o caso de infusões mais lentas, figura 3, amplificando nossa disponibilidade para receber protocolos de estudos com drogas que exijam um tempo de administração longo.

5. POSTO DE ENFERMAGEM

Área destinada ao recebimento de drogas e do produto investigacional, quando este for uma preparação que exija procedimento invasivo; caso contrário poderá ser dispensado pelo próprio farmacêutico. Somente o enfermeiro capacitado por treinamento poderá fazer a administração do medicamento investigacional.

6. RECEPÇÃO

Existe uma recepcionista na NEOH apta a lidar com o sujeito de pesquisa. Os sujeitos de pesquisas poderão ser, mas não, obrigatoriamente, conveniadas pelo Sistema Único de Saúde(SUS). Todos os pacientes inclusos na pesquisa serão tratados como pacientes conveniados da pesquisa clínica, como se fossem um plano de saúde, sendo tudo custeado pelo laboratório farmacêutico. É essencial possuir um profissional que atue na recepção que possua esse tipo de conhecimento para melhor atendimento e encaminhamento dos pacientes ao investigador principal ou coordenador de pesquisa clínica .

7. POSTO DE COLETA

É comum durante as visitas de iniciação, o monitor disponibilizar kits para a coleta de sangue do sujeito de pesquisa para se realizar estudos de farmacocinética. Esse posto de coleta deve ser equipado com geladeira e centrífuga calibrada para o processamento e posterior envio das amostras biológicas. E foi pensando nisso e para melhor conforto dos pacientes que o NEOH firmou um convênio com um laboratório de análises clínicas, que disponibiliza um posto de coleta no 3º andar do edifício garagem, do Hospital, facilitando o deslocamento dos pacientes para realização do procedimento. As amostras devem ser devidamente embaladas, etiquetadas conforme as normas da Associação Internacional de Transporte Aéreo (IATA).

4.2. Equipe

Além da estrutura, é essencial possuir uma equipe mínima qualificada e treinada para a participação do estudo, que segundo a *Sociedade Brasileira de*

Profissionais de Pesquisa Clínica(SBPPC), um centro de pesquisa se torna apto para condução de estudos quando dispõe de no mínimo de um investigador principal, que na ocasião é obrigatório ser um médico, um sub investigador que também é um médico, e um coordenador de pesquisa, que pode ser qualquer profissional área da saúde. O centro de pesquisa do NEOH, já atende esses critérios, possuindo uma equipe multidisciplinar, contando com dois farmacêuticos, um médico investigador principal, dois médicos sub investigadores, um enfermeiro e um coordenador de pesquisa, onde cada um possui seu trabalho dentro do andamento do estudo. Segue abaixo os profissionais que foram capacitados no NEOH e suas respectivas funções dentro da pesquisa clínica.

- Investigador principal

Profissional médico. Que possui a função de recrutar pacientes segundo os critérios de inclusão e exclusão presentes no protocolo do estudo clínico. É necessário que este profissional possua experiência na área de pesquisa, visto que o mesmo será constantemente contatado para fornecer informações sobre os sujeitos incluídos por ele. No NEOH, o investigador principal possui larga experiência na área, participando de diversos treinamentos na área de pesquisa clínica, além de participação como sub investigador em estudos clínicos fase II e fase III no Instituto de Câncer do Ceará.

Durante as visitas de monitoria, a presença do investigador principal é obrigatória por pelo menos 1 hora, para discussão sobre os critérios de inclusão e exclusão e informações pertinentes da nova droga.

- Sub investigador

O sub investigador também deverá ser um profissional médico, capacitado para atuar no recrutamento de pacientes potenciais para os estudos, este deverá auxiliar o investigador principal, municiando-o com pacientes que possivelmente se encaixam no protocolo de inclusão. No Centro de pesquisa do NEOH, contamos com dois sub investigadores, porém sem nenhuma experiência na área de pesquisa clínica, e para compensar essa falta de experiência a coordenação de pesquisa, juntamente com a administração da clínica, providenciou treinamentos específicos para toda a equipe, através de palestras de representantes, monitores de laboratórios e patrocinadores da área de Pesquisa Clínica.

- Farmacêutico

Profissional responsável diretamente pelo recebimento, fiscalização, armazenamento, dispensação, manipulação dos medicamentos e execução da randomização dos pacientes. Devido a todas essas responsabilidades, fica evidente a importância da participação deste profissional na pesquisa clínica, pois será ele que entrará em contato com a droga e ficará responsável por exigir local seguro para armazenamento, separado do grupo de medicamentos padronizados da instituição e sempre cumprindo as legislações sanitárias. Todas as informações a respeito da atuação do profissional farmacêutico se encontram na *RDC 509 de 29 de julho de 2009*. No NEOH, conta-se com 02 farmacêuticos que participam do projeto de pesquisa, os quais também não possuem experiência na área de pesquisa, que está sendo adquirida com a vivência prática na clínica, participação de congressos e palestras organizadas pela própria instituição de pesquisa e a coordenação de pesquisa clínica.

- Enfermeiro

Profissional responsável pela administração da droga no sujeito de pesquisa. É fundamental a presença deste profissional na visita de monitoria e visita de iniciação, visto que as informações pertinentes sobre a administração da droga, sinais vitais a serem observados, via de administração, tempo de infusão serão repassadas para esse mesmo profissional.

- **Coordenador de Pesquisa Clínica**

Profissional responsável pela condução do estudo clínico. É este profissional que mantém contato direto com os monitores e patrocinadores, realizando agendamento de visitas de monitoria e seleção; também participa auxiliando toda equipe com treinamentos voltados para a área de pesquisa clínica, além de fazer o acompanhamento terapêutico dos sujeitos de pesquisa, fechamento de contratos com empresas terceirizadas, preenchimento das fichas clínicas e aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido.

Como já foi mencionado logo acima, é preciso que o centro de pesquisa, seja ele situado numa clínica ou num hospital de pequeno ou grande porte, forneça uma estrutura de acordo com as normas contidas na IN4 das boas práticas clínicas (GCP), visto que todas as (CRO) *Clinical Research Organization* possuem um ranking de qualificação de centros de acordo com sua estrutura e organização. Não citaremos todos os itens regulamentares da norma, porém iremos tratar de mais 02(dois) pontos importantes, que são os convênios e acordos firmados desse serviço no NEOH, através da elaboração de tópicos situados abaixo:

4.3. Hospital de retaguarda

Não é novidade, que o teste de novos medicamentos pode acarretar efeitos adversos comuns a todos os outros da mesma classe, que no caso estão enquadrados na classe dos antineoplásicos. Porém por se tratar de uma nova molécula, efeitos adversos graves podem eventualmente ocorrer, situação que exigirá obrigatoriamente a internação do sujeito de pesquisa para melhor monitoração. Mas para se realizar tal procedimento é preciso firmar um acordo com um hospital de retaguarda, que disponibilize seus leitos para os pacientes da pesquisa clínica em casos emergenciais. Esse tipo de convênio é obrigatório segundo os pontos em destaque na IN 4. No NEOH, como se localiza dentro de uma unidade Hospitalar, não foi difícil firmar um acordo entre as partes, fechando uma parte importante na estruturação da NEOH Pesquisa.

4.4. Convênios

Nem sempre é possível fornecer todos os serviços necessários para a realização dos estudos clínicos nas dependências físicas do centro de pesquisa clínica, sendo necessário o firmamento de convênios com empresas terceirizadas prestadoras de serviços, que no caso da NEOH temos:

Laboratório de imagem

Ficará responsável por exames como raio-x, tomografia, ultrassonografia e cintilografia óssea etc. A depender do protocolo do estudo clínico todos esses exames serão requisitados.

Laboratório de análises clínicas

Ficará responsável por todos os exames bioquímicos, hematológicos e hormonais que estejam dentro do protocolo de investigação do estudo.

Laboratório de anatomia patológica

Ficará responsável por exames específicos dos tecidos do organismo requeridos pelo protocolo na hora de inclusão ou monitoramento de pacientes.

Empresa de incineração de resíduos tóxicos.

Ficará responsável pelo recolhimento e direcionamento dos resíduos químicos e não químicos do produtos que estejam envolvidos com a pesquisa clínica. Essa contrato já existia antes da implantação da pesquisa clinica na NEOH, ficando responsável também pelo recolhimento dos resíduos da clínica e do hospital

Hospital de retaguarda Memorial São José

Ficará responsável pela assistência aos pacientes que por ventura apresentem reações adversas graves aos produtos investigacionais.

5. RESULTADO E DISCUSSÕES

Durante, o período de observação da implantação do serviço de pesquisa clínica, ficou claro a preocupação quanto a estrutura, organização e capacitação do corpo Profissional a fim de viabilizar um ensaio clínico com padrão internacional de qualidade, visando a introdução racional de novos fármacos no mercado e municinando a medicina com novos arsenais de combate ao câncer. Para garantia da qualidade dos estudos clínicos foi necessário manter com exatidão a validade da calibração de todos os equipamentos e acessórios que seriam utilizados na assistência ao sujeito da pesquisa, além de manter o contrato com empresas terceirizadas com certificado de qualidade reconhecida pelo mercado e atualização frequente dos valores cobrados por essas

empresas, para assegurar um retorno financeiro para a clínica, sem a probabilidade de causar prejuízos futuros.

Durante esse mesmo período, o NEOH recebeu a visita de diversos laboratórios farmacêuticos e CROs, que nos orientaram sobre novas perspectivas de novas drogas e como se dava o andamento de determinados protocolos de pesquisa e desse modo, moldando o centro de pesquisa da NEOH de acordo com as exigências dos laboratórios.

6. CONCLUSÃO

Diante de todos os trâmites que foram abordados no decorrer do trabalho, fica evidenciado a preocupação quanto a qualidade da condução dos estudo clínicos. Colocando a segurança do sujeito de pesquisa em primeiro lugar, através de princípios de não maleficência que constam nas legislações que regem as pesquisas em seres humanos, que para serem cumpridas, os profissionais envolvidos deverão está com treinamento voltado para área de pesquisa. E em segundo, mas não menos importante, a fidelidade das informações e registros que serão coletadas pelo corpo clínico, principalmente pela equipe de coordenação, que deverá ser obrigatoriamente acessorada por equipamento, tecnologias, recursos humanos e físicos, afim de otimizar essas atividades que irá informar, periodicamente, aos laboratórios do andamento do estudo.

7. REFERÊNCIAS

1-Agência nacional de vigilância Sanitária [homepage na internet]. Considerações e definições para pesquisa clínica [acesso em 23 de novembro de 2013]. Disponível em:

<http://anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/index.htm>.

2- Mike Saks, Judith Allsop. Pesquisa em Saúde, Métodos qualitativos, quantitativos e mistos. 1. Ed. Roca. 2007.

3- Katia Vergetti, Ronir Raggio Luiz, Guilherme Loureiro Wernerck. Epidemiologia. 2. Ed. São Paulo. Atheneu. 2009.

4- Sistema único de Saúde [Homepage na internet] indicadores e dados básicos do Brasil [Acesso em 18 de janeiro de 2014]. Disponível em:

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/matriz.htm>.

5- Sthephen B. Hulley, Steven R. Cummings, Warren S. Browner, Deborah G. Grady, Thomas B. Newman. Delineando a pesquisa clínica. 4. ed. São Paulo. Artmed.

6- International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. [Acesso em 11 de fevereiro de 2014.]. disponível em

: www.ichgcp.net .

7-Australian Government National health and medical research council [Acesso em 11 de fevereiro de 2014]. Disponível em : www.australianclinicaltrials.gov.au/node/36.

8- Conselho Nacional de Saúde (Brasil).Resolução Nº 196 de 1996. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União, 1996; Seção 1.

7.Legendas: Imagens e figuras

Figura 1 : Área de infusão da NEOH Pesquisa, destinada aos pacientes da pesquisa ou particulares de infusões rápidas, com todos os acessórios e equipamentos calibrados e validados conforme as especificações da legislação.

Figura 2 : Consultório médico da NEOH pesquisa, onde os sujeitos da pesquisa serão assistidos e acompanhados pelo médico investigador principal ou sub investigador.

Figura 3 : Apartamento particular da NEOH, onde sujeitos de pesquisa, enquadrados em protocolos de drogas de infusão lenta, podem se submeter a administração com conforto e qualidade



Figura 1, área de infusão.



Figura 2, consultório



Figura 3, área de infusão lenta