



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Francisca Gonçalves Gomes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Bioética no Desenvolvimento dos Ensaio Clínicos” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Maria Teresa Viegas, da Dra. Vanessa Ribeiro, do Dr. Daniel Santos e do Professor Doutor Francisco Veiga, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Francisca Gonçalves Gomes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Bioética no Desenvolvimento dos Ensaio Clínicos” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Maria Teresa Viegas, da Dra. Vanessa Ribeiro, do Dr. Daniel Santos e do Professor Doutor Francisco Veiga, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021

Eu, Francisca Gonçalves Gomes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016237672, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Bioética no Desenvolvimento dos Ensaio Clínicos” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões.

Coimbra, 16 de setembro de 2021,

Francisca Gonçalves Gomes

(Francisca Gonçalves Gomes)

Agradecimentos

Estes 5 anos foram extraordinariamente atribulados, carregados de momentos e pessoas autênticas, pelo que chega agora a oportunidade de lhes agradecer.

Aos meus pais, irmão, madrinha e avós, por todo o apoio que me deram ao longo deste percurso, pelos incentivos e conselhos em cada novo desafio sem nunca ver na distância um entrave. A forma incondicional como diariamente me incentivam a seguir os meus sonhos, a ser mais, a ser melhor fez de mim a pessoa que hoje sou. O meu porto de seguro são vocês.

Ao meu avô, a minha mais recente estrela, não viste o culminar desta caminhada, mas garanto-te que foi feita “como manda a sapatilha”.

À Inês, à Rafaela e à Eva pela paciência e companheirismo, por tornarem Porto e Coimbra significativamente mais próximos, conhecem-me melhor que ninguém e tenho a certeza que esta amizade é para a vida.

À Rita, ao Amado, à Inês e às minhas afilhadas por acreditarem em mim e estarem presentes sempre que eu preciso mesmo que o momento não seja o mais oportuno.

Ao Francisco, pelo carinho, apoio incondicional e motivação para a realização de todos os projetos a que me proponho.

Aos amigos de Coimbra, foi desde o início e com toda a certeza será até ao fim, que juntos possamos festejar os sucessos uns dos outros.

Ao NEF/AAC, por me desafiar de forma contínua permitindo o meu crescimento pessoal, o sonho concretizou-se e o trabalho permitiu alcançar nada menos que o sucesso.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, a minha primeira escolha, o meu errado mais certo. Ao Professor Francisco Veiga, pelas palavras dadas ao longo do meu percurso e pela disponibilidade e auxílio nesta de orientação.

À FCV, pela forma como me acolheram, por sempre me mostrarem que o bem-estar do utente será sempre o centro de ação de um farmacêutico.

Ao Departamento de Desenvolvimento de Negócio, em particular ao Dr. Daniel Santos e ao Dr. José Dias pela forma dinâmica e positiva como me integraram na equipa.

A vós, um muito obrigada!

Índice

PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Siglas e Acrónimos.....	7
Introdução.....	8
Contextualização da Farmácia Cruz Viegas.....	8
Análise SWOT.....	10
1. <i>Strengths</i> (Forças).....	10
1.1. Estagiária Única.....	10
1.2. Aprendizagem gradual.....	10
1.3. Equipa de trabalho.....	11
1.4. Preparação de medicamentos manipulados.....	12
2. <i>Weaknesses</i> (Fraquezas).....	12
2.1. Espaço de dermofarmácia e cosmética, puericultura e veterinária.....	12
2.2. Homogeneidade de utentes.....	13
2.3. Equipa Reduzida.....	13
3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades).....	13
3.1. Medicamentos Não sujeitos a Receita médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF).....	13
3.2. Produtos de bem-estar.....	13
3.3. Formações <i>Online</i>	14
3.4. Adequação do MICF.....	14
4. <i>Threats</i> (Ameaças).....	15
4.1. Medicamentos esgotados.....	15
4.2. COVID-19.....	15
4.3. Locais de Venda de MNSRM.....	15
Casos Práticos.....	16
1. Caso Prático I.....	16
2. Caso Prático II.....	16
3. Caso Prático III.....	17
Considerações Finais.....	18
Referências Bibliográficas.....	18

PARTE II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO NA BLUEPHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A

Siglas e Acrónimos.....	20
Introdução.....	21
Análise SWOT.....	22
1. <i>Strengths</i> (Forças).....	22
1.1. Integração na equipa do DDN.....	22
1.2. Metodologia <i>Kaizen</i>	22
1.3. Ciclo de Formações e Material de Trabalho.....	22
1.4. Desenvolvimento das Tarefas propostas.....	23
2. <i>Weaknesses</i> (Fraquezas).....	23
2.1. Duração do Estágio.....	23

3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades)	24
3.1. Conhecimento da Indústria Farmacêutica	24
4. <i>Treaths</i> (Ameaças)	24
4.1. COVID-19.....	24
Considerações Finais.....	25
Referências Bibliográficas	25

PARTE III – MONOGRAFIA

Lista de Siglas e Acrônimos.....	27
Resumo.....	28
Abstract.....	28
Introdução.....	29
1. O conceito de Ensaio Clínico	30
1.1. <i>Stakeholders</i> envolvidos nos Ensaios Clínicos	30
1.2. Tipos de Ensaios Clínicos.....	33
1.3. Fases de um Estudo Clínico	34
2. Perspetiva Ética da Investigação Clínica Ética	36
2.1. Declaração de Helsínquia.....	37
2.2. Internacional Conference on Harmonisation/Good Clinical Practice (ICH-GCP) E6.....	40
2.3. Relatório de Belmonte.....	43
3. Ética em Tempo de Pandemia.....	45
3.1. Influência da pandemia no desenvolvimento de Ensaios Clínicos.....	45
Conclusão.....	48
Referências Bibliográficas	49

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Siglas e Acrónimos

ANF: Associação Nacional de Farmácias

ARSC: Administração Regional de Saúde do Centro I.P.

DT: Diretora Técnica

FCV: Farmácia Cruz Viegas

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Introdução

A Farmácia Comunitária é compreendida, pela generalidade da população, como uma infraestrutura onde se realiza um atendimento ao público através da cedência de medicamentos e/ou prestação de serviços. No entanto, é neste espaço, que o utente acede a um atendimento diferenciado e consciente. Mesmo tratando-se de estabelecimentos privados, a sua atividade e funcionamento é devidamente regulamentada e supervisionada pelo INFARMED, I.P. proporcionando um tratamento igualitário e seguro à comunidade.

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, inserido no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), como uma Unidade Curricular no último ano, do último semestre do curso permite ao estudante, contactar de forma próxima com esta área, que tem tanto de desafiante como de recompensadora. O utente apresenta-se cada vez mais exigente e dotado de informação sobre o produto que pretende adquirir, no entanto, o conhecimento nem sempre representa a realidade da situação, ou não é adquirido de fontes fidedignas, pelo que cabe ao farmacêutico desmistificar e reeducar o utente. Por outro lado, o facto do farmacêutico comunitário ser capaz de passar uma mensagem clara e cientificamente segura da finalidade de determinado produto ou tratamento para o utente e este concordar e aceitar a informação é uma mais-valia para ambos. Para o farmacêutico, pois contribui para a diminuição da iliteracia em saúde e para o utente que se encontra agora devidamente informado sobre a temática discutida.

O meu Estágio Curricular decorreu na Farmácia Cruz Viegas, entre janeiro e maio de 2021, este foi o meu primeiro contacto com a Farmácia Comunitária e com o papel do Farmacêutico nesta área da Farmácia. Durante este período tive a oportunidade de integrar uma equipa profissional que me dotou, desde o início, com competências ensinadas para além da sala de aula da faculdade não descorando a consolidação contínua dos conhecimentos adquiridos ao longo destes 5 anos, pelo que este estágio foi fundamental para o meu desenvolvimento não só enquanto profissional de saúde, mas também como cidadão.

Contextualização da Farmácia Cruz Viegas

A Farmácia Cruz Viegas (FCV) localizada na Rua do Brasil, n.º154 em Coimbra, foi fundada em 1927 pelo Dr. José da Cruz dos Santos Viegas. Outrora, possuiu o seu próprio laboratório de Indústria Farmacêutica onde produzia comprimidos, xaropes e pomadas.

Atualmente, a farmácia organizou um pequeno museu, no piso -1, de todas as máquinas industriais que fizeram parte da história desta casa.

O horário de atendimento é: de segunda-feira a sexta-feira das 9 horas às 20 horas e sábado das 9 horas às 13 horas. Quanto ao serviço permanente este é definido pela Administração Regional de Saúde do Centro I.P. (ARSC). Geograficamente, localiza-se perto de grandes superfícies comerciais como o Alma Shopping e também de outras farmácias comunitárias. A FCV pertence ao grupo Coimbra e está associada à rede Farmácias Portuguesas da Associação Nacional das Farmácias (ANF), tendo, por isso os serviços associados a este grupo nomeadamente o Sifarma 2000[®], o Módulo de Atendimento e o cartão Saúde.

Esta farmácia é constituída por uma equipa dinâmica; a Diretora Técnica (DT) e proprietária, Dra. Maria Teresa Viegas; a Dra. Vanessa Ribeiro, Farmacêutica Substituta; a Dra. Bebiana Aguiar Técnica Auxiliar de Farmácia; a D. Isilda Barreira ajudante de farmácia e o Dr. Ricardo Leal, gestor da farmácia e responsável pelas compras.

A FCV está idealizada de acordo com o artigo 29º do Regime Jurídico das Farmácias de Oficina¹, isto é, possui uma sala para atendimento ao público com dois balcões de atendimento individualizado, uma sala anexa à farmácia denominada por Gabinete do Utente, que permite a realização de serviços farmacêuticos como: consultas de nutrição e podologia, administração de injetáveis ou vacinas e também a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. A farmácia possui ainda um laboratório para a preparação de manipulados, o Gabinete da Direção Técnica, copa, armazém, museu e instalações sanitárias.

Análise SWOT

A análise SWOT irá permitir avaliar, do meu ponto de vista, o estágio curricular desenvolvido em Farmácia Comunitária, em particular na Farmácia Cruz Viegas entre 11 de janeiro e 02 de maio. Serão elencados os pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weaknesses*) do estágio, assim como as suas oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Treaths*) que identifiquei como estagiária.

I. Strengths (Forças)

I.1. Estagiária Única

No decorrer da maioria do meu estágio curricular fui a única estagiária na Farmácia Cruz Viegas. Sendo uma farmácia com a qual não estava familiarizada e com uma localização distante do meu local de residência, este ponto poderia ser complicado de ultrapassar. No entanto, após o término do estágio considero que este foi, sem dúvida, um dos pontos mais positivos. Durante o meu percurso, a equipa sempre se demonstrou disponível para me auxiliar nas tarefas que me eram alocadas fomentando a minha evolução e autonomia, ajudaram-me também na correção de alguns erros que podiam surgir sempre de forma construtiva. O objetivo sempre foi, tal como me dito diversas vezes ao longo do estágio, de formar um bom profissional não só a nível intelectual mas humano. A integração de sugestões de melhoria, que pude fazer durante a minha permanência na FCV, sempre foram ouvidas e consideradas, culminando na implementação de algumas como: a integração na FCV do Programa de Troca de Seringas², dinamização da página do *Facebook*, introdução da etiqueta de posologias, criação de uma assinatura institucional para o *e-mail* da farmácia e imagem de “Farmácia de Serviço”.

I.2. Aprendizagem gradual

Embora a FCV não possua um plano de estágio previamente definido considero que a realização das tarefas que foram sendo atribuídas aconteceram de forma progressiva e delineada, o que me permite concluir que foi fundamental para a construção de um fio condutor sobre todo o funcionamento interno e externo da mesma. O meu estágio iniciou-se a 11 de janeiro e terminou a 2 de maio, o que totaliza 810 horas de formação, realizei cerca de 10 horas diárias excluindo os sábados e domingos. Inicialmente, e tendo em conta que este foi o meu primeiro contacto com farmácia comunitária, fui designada para auxiliar na

verificação de *stocks* e validades. Considero este início muito importante pois auxiliou-me a familiarizar-me com as embalagens dos produtos e os locais onde estas se encontravam armazenadas.

Algum tempo depois, fui alocada à receção e entrada de encomendas. Através da utilização do Sifarma 2000[®], foi possível proceder a esta tarefa, onde me consciencializei com termos como: encomenda instantânea, encomenda direta, controlo de medicamentos psicotrópicos, processos de devolução e gestão de *stocks*. Esta foi uma parte importante do meu estágio, pois uma vez que a FCV não possui uma grande área de armazenamento de *stocks*, é necessário perceber quais os produtos com mais saídas ou menos, de forma a articular a melhor estratégia para que o utente tenha sempre acesso à sua medicação. De salientar que desde o início do estágio sempre me foi permitido assistir aos atendimentos que diariamente surgiam de forma a observar e consolidar o meu saber. Foi importante para notar algumas especificidades das receitas médicas como a existência de algumas portarias e planos específicos e ainda a dispensa de alguns medicamentos como os psicotrópicos que necessitam de informações adicionais.

Colaborei na verificação do receituário, isto é, foi-me dada a oportunidade de conferir e corrigir receitas médicas, tal como a impressão de verbetes de identificação dos respetivos lotes. Quando necessário, procedia ao fecho e registo de embalagens do *Valormed*³ no Sifarma 2000[®].

Durante o atendimento ao público, dispensei medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), informando o utente sobre a posologia do mesmo de forma a esclarecer qualquer dúvida que surgisse, sempre que possível completava o atendimento indicando algumas medidas não farmacológicas que funcionassem de forma simbiótica com a medicação prescrita. Foi possível aconselhar medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) tais como: produtos de dermofarmácia e cosmética e suplementos alimentares.

1.3. Equipa de trabalho

A equipa de trabalho da FCV, é multidisciplinar e competente, que trabalha na procura contínua de formação para áreas de saber sobre as quais não estão tão confortáveis. Para mim, este fator é uma mais-valia, pois permitiu-me colocar questões que eram rapidamente respondidas, ou quando o mesmo não acontecia incentivavam-me a procurar respostas e a comparar com a informação que possuíam. As características da equipa fizeram com que a minha integração fosse rápida e próxima com todos e também com os utentes. Foi possível observar um crescente dinamismo da equipa, da qual fiz parte, elaborando campanhas

promocionais para a celebração de dias como: Dia da Mãe, Páscoa, Dia da Mulher entre outros onde pude contribuir ativamente para o sucesso das mesmas junto da comunidade.

1.4.Preparação de medicamentos manipulados

A preparação de manipulados de ação dermatológica foi uma prática comum, na FCV durante o meu estágio devido à proximidade com o Instituto Médico de Coimbra. Por produto manipulado entende-se aquele medicamento que é preparado segundo as indicações da farmacopeia, destinado a dispensa direta ao utente. A prescrição deste tipo de medicamento surge, entre outras situações mais atípicas, quando os tratamentos têm características específicas e a indústria farmacêutica não lhe consegue dar resposta, este é personalizado consoante a doença ou o utente⁴. Foi-me permitido acompanhar e auxiliar diversas preparações medicamentosas como por exemplo, na preparação de uma pomada de 90 g de clobetasol um anti-inflamatório tópico 100 g de Aquaphor, uma pomada reparadora com capacidade de formar uma camada protetora semioclusiva. Auxiliei não só no preenchimento da folha de preparação do medicamento manipulado, mas também no acondicionamento, rotulagem, quebras e cedência ao utente familiarizando-me com todas as etapas do processo.

2. Weaknesses (Fraquezas)

2.1.Espaço de dermofarmácia e cosmética, puericultura e veterinária

A FCV apresenta um espaço crescente de produtos de dermofarmácia e cosmética, puericultura e veterinária havendo diferenciação por gamas e marcas, no entanto, estes são de *stock* reduzido. Embora tenha ocorrido um aumento de produtos desde o início do meu estágio estes são espaços com elevada capacidade de exponenciação.

O reduzido *stock* deste tipo de produtos deve-se à proximidade de supermercados e hipermercados, de farmácias maiores com outros tipos de acordos nas áreas mencionadas e também pela população-alvo da farmácia, sendo esta maioritariamente idosa. A competitividade de preços é elevada pelo que sendo a FCV, uma farmácia onde estes produtos são adquiridos de forma pontual, não é compensatório financeiramente adquirir grandes quantidades de determinadas gamas.

Quando há necessidade de adquirir um produto de categoria diferente à disponibilizada é necessário encomendar junto do fornecedor deste tipo de produtos, ficando o mesmo disponível apenas na tarde desse dia ou no dia seguinte o que compromete o trabalho do farmacêutico.

2.2.Homogeneidade de utentes

Embora seja benéfica a realização de um atendimento de proximidade e um conhecimento da população que contactamos quer a nível da terapêutica quer a nível pessoal, o conhecimento das suas necessidades farmacoterapêuticas faz com que os atendimentos sejam muitas vezes monótonos não apelando ao sentido crítico do farmacêutico na construção de um aconselhamento.

2.3.Equipa Reduzida

A equipa da FCV é constituída pela Diretora Técnica, uma farmacêutica e uma Técnica Auxiliar de Farmácia. As funções alocadas são conhecidas de cada uma sendo que a DT está responsável pela parte mais burocrática da farmácia e as outras duas funcionárias pelo atendimento e gestão do *back-office* da farmácia. Desta forma, no início do meu estágio, onde ainda não possuía a autonomia necessária para a tomada de decisões ou realização de tarefas, foi necessária uma exigência maior da minha parte para assimilar dinâmicas e também por parte da farmacêutica substituta para gerir as suas funções com o acompanhamento de uma estagiária.

3. Opportunities (Oportunidades)

3.1.Medicamentos Não sujeitos a Receita médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF)

Durante o meu estágio fui incentivada a inteirar-me sobre quais os MNSRM-EF existentes na FCV e a familiarizar-me com o seu protocolo de dispensa. Atualmente, devido aos numerosos espaços que existem de venda de MNSRM, é necessário que o farmacêutico possua conhecimento destes produtos de forma a valorizar a sua indicação e o aconselhamento para o utente. Vários foram os medicamentos que mudaram de classificação no decorrer do meu estágio, o que me levou à procura de mais informação sobre uma possível indicação num aconselhamento.

3.2.Produtos de bem-estar

A FCV possui, na minha opinião, uma extensa disponibilidade de produtos de bem-estar e dietética. Pelo que, ao longo do meu estágio pude acompanhar aconselhamentos de produtos dos quais só conhecia certos constituintes e não a total função da formulação que era dispensada. O farmacêutico possui nesta dispensa um papel preponderante, pois sendo

estes produtos não sujeitos a receita médica, o aconselhamento deve ser dado com base na promoção da sua correta utilização e não em função de publicidades duvidosas que por vezes surgem associadas a esta classe de produtos. A enorme variedade destes produtos foi inicialmente desafiante, no entanto, com o auxílio da equipa foi possível adquirir e consolidar conhecimentos tornando a disponibilização destes produtos uma mais-valia para os utentes.

3.3. Formações Online

Devido à pandemia que o mundo atravessa, as formações que anteriormente permitiam a divulgação de produtos de forma presencial passaram para o digital. Esta mudança de estratégia forçada pelas circunstâncias foi, na minha opinião, benéfica pois permitiu-me assistir a muitas formações, nomeadamente pela Pharma Nord[®] sobre a sua gama de suplementos da BioActivo[®] e também através da plataforma *Meet & Learn* do Grupo Tecnimede. Para cimentar os conhecimentos adquiridos propunha-me a realizar e divulgar na página de *Facebook* da FCV um breve resumo de um tema de interesse para a população no geral, permitindo que a comunidade que nos acompanha tenha também acesso às informações.

3.4. Adequação do MICF

Durante o estágio foi possível refletir, diariamente, sobre o conhecimento adquirido durante o meu percurso académico e quais as aplicabilidades do plano vasto que caracteriza o MICF para a realidade profissional que iremos encarar. Embora exigente, posso concluir agora que as matérias que contactamos durante os 5 anos de estudo são fundamentais e adequadas à prática de farmácia comunitária. Na minha opinião, as Unidades Curriculares que apresentaram maior importância no decorrer deste estágio foram: Farmacologia I e II pela componente prática que apresentam na resolução de casos clínicos; Dermofarmácia e Cosmética, uma área em expansão e sem dúvida que um bom aconselhamento desta temática se pode tornar um fator diferenciador para o utente e Fitoterapia que se apresenta uma elevada importância no aconselhamento de MNSRM e também de dietética e bem-estar.

4. Threats (Ameaças)

4.1. Medicamentos esgotados

Ao longo do estágio foram diversos os medicamentos que se encontraram rateados ou esgotados, sendo a sua encomenda impossível de efetuar durante semanas e até meses. Esta escassez de produto ou inexistência do mesmo aconteceu sobretudo em medicamentos que não apresentavam uma alternativa terapêutica, o que conseqüentemente impediu que se dispensasse o produto prescrito ao utente. Entre janeiro e maio de 2019 medicamentos como o Valium® 5 mg, Valium® 10 mg e os seus respetivos genéricos ou Victoza® 6 mg/mL solução injetável em caneta pré-cheia estiveram rateados.

A impossibilidade da dispensa destes medicamentos ao utente afeta-o diretamente pois não acede à medicação que lhe é prescrita, sendo necessário uma nova consulta médica para alteração da terapêutica e também afeta a própria farmácia, que não consegue realizar um dos seus maiores objetivos, a dispensa de medicamentos.

4.2. COVID-19

A pandemia foi uma ameaça ao longo do meu estágio, pois alguns dos serviços farmacêuticos que a FCV possui foram temporariamente cancelados ou viram a sua procura diminuída, nomeadamente as consultas de podologia ou a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. A realização do estágio durante o segundo confinamento fez com que os utentes que se dirigissem à farmácia procurassem apenas a dispensa de MNSRM estritamente necessários não sendo o aconselhamento de MNSRM ou suplementos tão requisitado.

4.3. Locais de Venda de MNSRM

Geograficamente a FCV possui nas suas imediações várias farmácias comunitárias e também superfícies comerciais que possibilitam a venda ao público de MNSRM como é o caso do Pingo Doce® e do Alma Shopping. Esta proximidade levava a que por vezes alguns utentes procurassem o aconselhamento de determinado produto junto do farmacêutico para depois adquirirem o produto noutra estabelecimento ou em algumas situações que fossemos confrontados com questões sobre a disparidade entre os preços praticados por nós e pelas superfícies comerciais ou outros estabelecimentos levando a uma situação constrangedora.

Casos Práticos

1. Caso Prático I

Mulher com cerca de 50 anos dirige-se à Farmácia Cruz Viegas com sinais de tosse e nariz entupido. Iniciei o aconselhamento questionando a utente se tinha mais sintomas que os apresentados e há quanto tempo se tinha iniciado a sintomatologia. Respondeu-me que já duravam há três dias, e que a tosse por vezes apresentava expetoração. A nível nasal a utente mencionou apenas sentir uma “pressão” no nariz, isto é, apresentava congestão nasal sem sinais de rinorreia. Após questionar indicou-me ainda que não contactou com nenhum caso positivo de COVID-19 na semana anterior ao aparecimento de sintomas e que não era diabética. Foi possível ainda excluir causa alérgica ou outra comorbilidade. Após análise procedi ao seguinte aconselhamento:

- Para a tosse com expetoração um mucolítico (Grintuss Adult[®]), solução oral, 180 mg, 2 a 4 vezes por dia durante 5 a 7 dias.
- Para a congestão nasal, um descongestionante nasal em *spray* (Vibrocil Actilong[®]), 1 *puff* em cada narina de 8 em 8 horas durante 3 a 4 dias.
- Indiquei algumas medidas não farmacológicas como a ingestão de líquidos e a utilização de um bom agasalho.
- Por último, reiterei que caso apareçam novos sintomas ou não houvesse uma melhoria dos sintomas o mais adequado seria recorrer a um médico ou ligar para a Saúde 24.

2. Caso Prático II

Uma mulher com cerca de 25 anos, dirigiu-se ao balcão da FCV indicando que sentia um mau estar e prurido na região genital e ainda a existência de um corrimento vaginal de cor branca, mas sem odor associado. Iniciei o aconselhamento questionando se a utente sentia desconforto ao urinar, sendo a resposta negativa. Assim esclareci-lhe que os sintomas que descreveu poderiam estar relacionados com uma infeção fúngica vaginal (candidíase vaginal causada pela *Candida albicans*), uma infeção frequente causada por relações sexuais não protegidas, uso de roupa não adequada entre outros fatores. Após análise procedi ao seguinte aconselhamento:

- Um creme vaginal com aplicador contendo coltrimazol (Gino-Canesten[®]) para aplicar uma vez por dia ao deitar com duração de 6 dias.

- Realcei ainda a importância do uso do preservativo não só como método de contraceção, mas também como prevenção de doenças transmissíveis e incentivei o uso de roupa de algodão evitando roupa apertada ou inadequada.
- Por último indiquei que caso os sintomas não desaparecessem que a melhor opção seria consultar um médico.

3. Caso Prático III

Utente do sexo masculino, 36 anos de idade, dirige-se à farmácia indicando dor e dificuldade em defecar sendo que quando isto acontecia surgiam manchas de sangue no papel higiénico ou na sanita. Iniciei o aconselhamento questionando se o sangue tinha a tonalidade vermelho vivo, se sentia algum prurido, quais os hábitos de defecação e alimentar. Respondeu que o sangue tinha uma cor bastante avermelhada, que devido ao teletrabalho passa muito tempo sentado, afirmou que os hábitos alimentares tinham mudado completamente e como consequência os hábitos de defecação também mudaram, sendo que no momento não seriam mais de 2 vezes por semana. Após averiguar o melhor procedimento aconselhei o seguinte:

- Um creme retal com Tribenosido e Lidocaína (Procto-Glyvenol[®]), um anti-inflamatório com ação analgésica e de cicatrização em associação com um anestésico local respetivamente. Indiquei uma utilização bi-diária, de manhã e à noite não mais de 7 dias ou até os sintomas passarem.
- Indiquei também um medicamento venotópico (Daflon 1000[®]), segundo o esquema da crise hemorroidária, que vai atuar no fortalecimento das paredes dos vasos e promover um aumento do tónus venoso.
- Associado a isto recomendei ainda maior ingestão de fibras e água e uma diminuição no consumo das gorduras de forma a prevenir a obstipação e o esforço a defecar. Acrescentei ainda a necessidade de uma boa higiene anal assim como a prática de exercício físico regular.
- Caso os sintomas se mantivessem indiquei a necessidade de consultar um médico.

Considerações Finais

Ao longo destes 5 anos foram várias as fontes de conhecimento onde me pude instruir. O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é um curso tão abrangente e tão completo que permite que o estudante termine o curso com a sabedoria base das maiores e mais diferenciadas áreas onde o farmacêutico pode atuar.

A minha experiência na Farmácia Cruz Viegas foi extremamente enriquecedora, sendo-me dado a devida autonomia, ao longo do processo de aprendizagem, para, neste momento ser capaz de realizar as mais diversas tarefas inerente ao farmacêutico comunitário como: a receção de encomendas, o armazenamento dos medicamentos, produtos de saúde e bem-estar, gestão e tratamento de dados, atendimento do utente, dispensa de medicamentos e outros produtos. O local de estágio, uma escolha pouco ponderada, mas refletindo a melhor escolha que poderia ter feito, permitiu-me contactar com profissionais competentes, altruístas e sempre disponíveis para me auxiliar durante o dia-a-dia do estágio. Agradeço a toda a equipa pelo carinho e auxílio durante este percurso, que orgulhosamente me permitiram que fosse feito lado a lado com vocês.

Em suma, podemos concluir que o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária é uma mais-valia na formação dos estudantes como preparação para a realidade do mercado de trabalho.

Referências Bibliográficas

1. DECRETO-LEI n.º 307/2007. D.R. Série I. (2007-08-31).
2. Programa de Troca de Seringas – SNS - [Consult. 28 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/11/11/programa-de-troca-de-seringas-2/>
3. Quem somos: ValorMed - [Consult. 28 ago. 2021]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
4. Decreto-Lei n.º 95/2004. D.R. Série I-A (2004-04-22)

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO NA BLUEPHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A

Siglas e Acrónimos

DDN – Departamento de Desenvolvimento de Negócio

Bluepharma - Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A.

Introdução

O estágio curricular realizado no final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas permite conhecer outras saídas desta área farmacêutica para além da Farmácia Comunitária, permitindo que o estudante experiencie outras realidades antes de se iniciar no mercado de trabalho.

Com o intuito de saber o máximo possível sobre o leque abrangente de oportunidades que o MICF apresenta, candidatei-me a um estágio na Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A. Após o processo de candidatura e entrevista, fui colocada no departamento que mais interesse me suscitou, o Departamento de Desenvolvimento de Negócio (DDN), no período de 3 de maio de 2021 a 30 de julho de 2021, sob a orientação do Dr. Daniel Santos e tutela do Dr. José Miguel Dias.

A Bluepharma é uma empresa farmacêutica nacional, com a sua sede em Coimbra. Após ser adquirida, em 2001, pelos atuais proprietários à multinacional alemã Bayer, a Bluepharma reúne os seus esforços no fabrico, investigação, desenvolvimento e comercialização de medicamentos. De presença forte no mercado nacional e também internacional, celebra no presente ano 20 anos de existência, procurando, através da própria produção de medicamentos melhorar as condições económicas do país e facilitar o acesso à saúde da população. ¹

O DDN é um departamento de elevada relevância permitindo a ligação com empresas e/ou distribuidores farmacêuticos nacionais ou internacionais, fabrico de produto por contrato e também desenvolve o licenciamento e transferência de tecnologia desenvolvida pela indústria, através de acordos de licenciamento e distribuição. A concentração destas tarefas, que se encontram perfeitamente distribuídas pelos elementos da equipa do DDN, permitem que a Bluepharma se afirme como uma empresa madura e competente fazendo a distribuição e divulgação do seu produto, em grande volume, nos Estados Unidos da América, Europa, Médio Oriente, Ásia, África e América Latina. ²

Durante o estágio tive a oportunidade de contactar com o trabalho de todos os elementos da equipa e entender a área de atuação de cada um, sendo esta a fórmula de um departamento bem estruturado e profissional. No desenrolar do estágio consegui sistematizar e contactar com novos conceitos inerentes à indústria farmacêutica tanto a nível científico como comercial e desenvolvi também competências ao nível de alguns programas informáticos usados no departamento.

Análise SWOT

A análise SWOT irá permitir avaliar, do meu ponto de vista, o estágio curricular desenvolvido em Indústria Farmacêutica, em particular na Bluepharma entre 3 de maio e 31 de julho. Serão elencados os pontos fortes (*Strenghts*) e fracos (*Weaknesses*) do estágio, assim como as suas oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Treaths*).

I. Strenghts (Forças)

I.1. Integração na equipa do DDN

Desde o primeiro dia que integrei a equipa do DDN que todos os elementos procuraram integrar-me sobre a dinâmica e o funcionamento do departamento. Sendo esta uma equipa jovem e sempre disponível foi fácil procurar respostas para dúvidas que me surgiam ao longo da elaboração das tarefas ou de reuniões que pude assistir. Este acompanhamento, mesmo há distância, permitiu que fosse adquirindo o conhecimento de forma gradual da extensão e multidisciplinaridade do departamento.

I.2. Metodologia Kaizen

A metodologia *Kaizen* consiste numa filosofia de trabalho que tem como objetivo a promoção de uma melhoria contínua e integração de toda a equipa no desenvolvimento desta tarefa. Esta prática é comum a toda a empresa e não apenas a este departamento. Durante estas reuniões, que se realizavam de forma diária e na maioria das vezes, de manhã, pude observar e ter o primeiro contacto com a metodologia de trabalho de cada elemento, das tarefas que o departamento está a realizar e quais os seus objetivos e desafios tanto comerciais como regulamentares. A integração dos estagiários desde o primeiro momento nestas reuniões permitiu que desde cedo contactássemos com terminologias características que nos acompanharam até ao final do estágio.

I.3. Ciclo de Formações e Material de Trabalho

A Bluepharma promove ao longo do estágio diversas formações online, de carácter obrigatório, a todos aos novos membros. As formações, lecionadas por funcionários da empresa, permitem relacionar os conteúdos adquiridos na Faculdade em Unidades Curriculares como Assuntos Regulamentares do Medicamento e Gestão e Garantia de Qualidade com o quotidiano da Indústria Farmacêutica.

De forma que o estágio decorresse sem grandes disparidades entre os membros da equipa, desde o primeiro dia que me foi facultado um computador, mochila, monitor e teclado para realizar o estágio em casa. Este material permitia que estivéssemos em igualdade, e com acesso aos mesmo recursos de trabalho que os restantes colegas.

1.4. Desenvolvimento das Tarefas propostas

Durante o meu estágio tive a oportunidade de auxiliar os meus colegas de departamento na realização de tarefas nomeadamente na elaboração de relatórios sobre mercados onde seria interessante a Bluepharma manter uma presença mais assídua e continua levando à pesquisa de temáticas importantes para elaborar uma posição estratégica como: quais os sistemas de saúde dessas regiões, como funciona o seu mercado farmacêutico e quais as principais indústrias locais e internacionais que já lá têm presença. Ajudei na realização de propostas comerciais, revisão de *Confidential Disclosure Agreement* (CDA) e na elaboração de cotações para clientes e parceiros da Bluepharma.

As tarefas apresentadas foram-me direcionadas de forma gradual permitindo que a dificuldade das mesmas evoluísse à medida da minha aprendizagem e também da disponibilidade do elemento que estava responsável por ela.

2. Weaknesses (Fraquezas)

2.1. Duração do Estágio

O meu estágio curricular compreendeu dois momentos, estágio em farmácia comunitária, de carácter obrigatório, e estágio em indústria farmacêutica. Este último teve a duração de 520 horas em comparação com as 810 horas de comunitária. Considero que a duração é curta, pois tratando-se de conceitos e procedimentos pouco ou nada explorados na Faculdade, a sua assimilação e conseqüente aplicação em tempo útil e de forma benéfica para a estrutura onde estamos inseridos é difícil.

Embora ciente que as atividades do DDN são processos morosos, gostava de ter conseguido acompanhar um pouco mais o desenvolvimento de tarefas que me foram atribuídas, que sei serem parte integrante de um processo maior, possibilitando visualizar a conclusão de alguma delas.

3. *Opportunities* (Oportunidades)

3.1. Conhecimento da Indústria Farmacêutica

A Indústria Farmacêutica é por si só uma área muito abrangente onde os farmacêuticos têm a capacidade de atuar e acompanhar o processo de investigação de um novo fármaco, o seu controlo de qualidade, o desenvolvimento analítico e galénico adjacente à sua produção, o processo regulamentar obrigatório assim como os procedimentos de gestão e garantia de qualidade.

Desta forma foi-me permitido adquirir novas visões sobre esta área farmacêutica, o que foi uma mais-valia no meu processo de aprendizagem não só profissional como pessoal.

4. *Treaths* (Ameaças)

4.1. COVID-19

A pandemia da COVID-19 veio forçar o trabalho a partir de casa, sendo a realidade do teletrabalho uma constante ao longo do estágio. Um método de trabalho conhecido por mim, uma vez que as aulas do 1º semestre de 2020/2021 foram lecionadas de forma híbrida. Foi, no entanto, muito desafiante, pois aprimorou as minhas capacidades de adaptação a novas rotinas assim como novas metodologias de trabalho.

Em suma, considero que a pandemia foi uma ameaça ao meu estágio pois não me permitiu ter um contacto com o que é a realidade do departamento na infraestrutura da empresa.

Considerações Finais

A aprendizagem adquirida ao longo deste estágio superou as minhas expectativas. Tendo um início trabalhoso devido à novidade de todo o funcionamento deste departamento, considero que gradualmente, com a realização das tarefas, no final do percurso já me sentia parte da equipa. A opção de realizar este estágio demonstrou-se benéfica para a minha aprendizagem pois, permitiu-me adquirir diversos conhecimentos relacionados com esta área que é pouco explorada no MICF.

As competências que adquiri e a forma prática como o trabalho flui serão, certamente, uma mais-valia para a minha entrada no mercado de trabalho, pois foi uma experiência que me ajudou a compreender melhor a indústria farmacêutica e o ramo do DDN em particular.

Ao departamento de DDN, em especial ao Dr. José Dias e ao Dr. Daniel Santos agradeço a oportunidade concedida, em circunstâncias atípicas, de orientação deste estágio curricular. O profissionalismo e competência de todos os elementos é sem dúvida uma qualidade que contribuiu para o sucesso e satisfação da realização deste estágio na Bluepharma.

Referências Bibliográficas

1. Quem somos | Bluepharma - [Consult. 20 agosto. 2021]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
2. Desenvolvimento do Negócio | Bluepharma - [Consult. 20 agosto. 2021]. Disponível: <https://www.bluepharma.pt/bdbusiness.php>

PARTE III

MONOGRAFIA

“Bioética no Desenvolvimento dos Ensaios Clínicos”

Lista de Siglas e Acrónimos

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

CEC: Comissão de Ética Competente

CEIC: Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CRO: Clinical Research Organization

CTD: Documento Técnico Comum

DH: Declaração de Helsínquia

EC: Ensaio Clínico

EMA: Agência Europeia do Medicamento

EUA: Estados Unidos da América

FDA: Food and Drugs Association

GCP: Good Clinical Practice

ICH: International Conference of Harmonization

INFARMED: Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, IP

OMS: Organização Mundial de Saúde

WMA: World Medical Association's

Resumo

Nos dias que correm áreas como os ensaios clínicos, segurança e eficácia de medicamentos são cada vez mais comuns no nosso quotidiano. Ao longo desta dissertação pretende-se ilustrar não só qual o seu significado na literatura, mas também entender de que forma a história e a comunidade científica procuraram salvaguardar os participantes dos ensaios clínicos ao longo dos anos.

Em conclusão pretende-se refletir sobre as principais declarações que salvaguardam os direitos e os deveres dos participantes em ensaios clínicos e de que forma estas evoluíram permitindo garantir o bem-estar dos participantes e simultaneamente comprovar a eficácia e segurança de novas moléculas.

Palavra-chave: Ensaios Clínicos, Investigação, Ética, Declaração de Helsínquia, Relatório de Belmonte, ICH/GCP E6.

Abstract

Nowadays, areas like clinical trials, drug safety and efficacy are more and more common in our daily lives. Throughout this dissertation it is intended to illustrate not only what it means in the literature, but also to understand how history and the scientific community have sought to safeguard participants in clinical trials over the years.

In conclusion, it is intended to reflect on the main statements that safeguard the rights and duties of participants in trials and how these evolved to allow the insurance of the well-being of participants and simultaneously prove the efficacy and safety of new molecules.

Keywords: Clinical Trials, Research, Ethics, Declaration of Helsinki, Belmont Report, ICH/GCP E6.

Introdução

A investigação clínica tem como objetivo primordial dar resposta a questões de foro científico e alcançar novas e melhores formas de tratar e prevenir patologias. Todos os medicamentos comercializados, atingiram este estatuto através da validação da sua investigação clínica em parâmetros fundamentais como a eficácia e segurança.

Quando um resultado promissor é atingido, na fase pré-clínica, incluindo nos estudos em animais, este começa a ser parametrizado em cidadãos voluntários (saudáveis ou doentes) com o intuito de demonstrar cientificamente a sua segurança e eficácia para o ser humano. A evidência produzida por um medicamento nestes ensaios poderá ser o fator desencadeador para a obtenção de uma Autorização de Introdução do Mercado (AIM).

Assegurar estes fatores e garantir uma melhoria dos cuidados de saúde, requer uma preparação complexa e metódica de todo o processo, onde se asseguram os direitos, segurança e bem-estar dos indivíduos que se voluntariaram para participar. A investigação médica com seres humanos deve ser melhorada de forma contínua, promovendo para além de eficácia e segurança a qualidade, acessibilidade e eficiência. O respeito e cuidado pela saúde dos participantes deve ser assim transversal a todas as etapas dos ensaios clínicos obedecendo a planos de investigação cuidadosamente fundamentados. Estes são acompanhados pelos promotores sendo que a sua execução está dependente de uma autorização por parte das autoridades reguladoras e comissões de ética existentes.

Em suma, os princípios universais que estão associados à ética dos ensaios clínicos com foco no voluntário contêm os pontos que iremos abordar ao longo desta reflexão tais como: o binômio bem individual-bem público, os interesses a médio longo prazo da comunidade quer científica quer social e também dos indivíduos que constituem o ensaio fomentando o respeito e o cumprimento dos direitos dos voluntários.

Abordaremos ainda, de forma sucinta, se estes requisitos foram respeitados, durante o desenvolvimento de tratamentos para a COVID-19.

I. O conceito de Ensaio Clínico

Os ensaios clínicos têm importância assumida nas práticas médicas e científicas da sociedade, pois apresentam um papel fundamental na demonstração de evidência de terapias eficazes para várias patologias ou até na descrição de fenómenos farmacodinâmicos pouco estudados. O impacto dos resultados dos ensaios clínicos não é apenas útil e benéfico para o voluntário, mas também para toda a sociedade, uma vez que permite estender a descoberta a todos. ¹

Em 2014 foi aprovada em Assembleia da República a Lei 21/2014 de 16 de abril que designa ensaio clínico como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia.”²

Simplificando, podemos definir “clínico” como a pesquisa que acontece em ambiente clínico, no qual os profissionais de saúde, observam um paciente; e “ensaio” como o estudo no qual se escrutinam as consequências da administração de uma molécula, num grupo de doentes. ³

Um medicamento para chegar às fases de ensaio clínico é exaustivamente testado em ambiente laboratorial, recorrendo a experiências laboratoriais e a animais. A investigação realizada depende da presença dessa patologia nos animais. Esta forma de investigação é de significativa importância pois permite entender os possíveis benefícios e limitações de um medicamento, antes deste ser iniciado em ECs com humanos.

Embora os ensaios clínicos pareçam aparentemente simples, a elaboração deste é baseada em metodologias rigorosas, princípios éticos com base no cumprimento de Boas Práticas Clínicas (GCP), na legislação nacional e na legislação europeia. Desta forma é possível assegurar padrões de qualidade ética e científica para ensaios clínicos em seres humanos em consonância com a legislação vigente⁴.

I.1. Stakeholders envolvidos nos Ensaios Clínicos

Sendo o processo de desenvolvimento de ensaios clínicos extremamente complexo é exigida a intervenção de diversos elementos que objetivem o rigoroso desenvolvimento dos

mesmos. Desta forma, pretende-se definir alguns dos responsáveis, assim como o seu papel no desenrolar dos ECs de acordo com a legislação portuguesa.²

Promotor: pode ser uma pessoa singular, uma empresa farmacêutica, uma instituição académica ou uma *Clinical Research Organization* (CRO). São responsáveis pela “concepção, realização, gestão ou financiamento de um estudo clínico” garantindo a integridade e a qualidade dos dados do estudo^{2 5}. Tem como maiores responsabilidades:

- Fazer um pedido de autorização ao INFARMED para a realização do ensaio e à Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) o parecer sobre o EC;
- Disponibilizar ao investigador todos os dados relevantes (químicos, farmacológicos, farmacodinâmicos) que orientem um ensaio seguro, bem executado e monitorizado.

Monitor: refere-se ao profissional capacitado de competências científicas ou clínicas, indigitado pelo promotor, para observar o desenvolvimento do estudo clínico. É também responsável pelo contacto permanente com o promotor mantendo-o informado sobre a evolução e os dados do EC. O monitor apresenta como deveres:

- Garantir uma correta e completa recolha de dados de maneira a assegurar o cumprimento do protocolo;
- Verificar se os materiais em investigação cumprem as normas de boas práticas clínicas;
- Assegurar que o promotor é informado das condições indispensáveis à realização do estudo clínico e a informação prestada a toda a equipa de investigação.

Investigador: pessoa com habilitações científicas e académicas reconhecidas para o exercício da atividade de investigação. Este é responsável pela realização do estudo clínico, no centro clínico assim como pela equipa de investigação que possa estar associada. Apresenta várias competências, nomeadamente:

- Assegurar a realização do estudo clínico em consonância com as práticas clínicas legais e regulamentares;
- Recolher, registar e notificar reações ou acontecimentos adversos que possam surgir assegurando que essas informações clínicas são incluídas no relatório final do estudo clínico;

- Informar e clarificar os participantes dos EC sobre o funcionamento do mesmo de forma a obter o consentimento informado;
- Responsabilizar-se pelo acompanhamento clínico dos participantes durante o desenvolvimento e após a conclusão do estudo, de acordo com o determinado no parecer da Comissão de Ética Competente (CEC).

Participante: é a pessoa que participa, de forma voluntária, no estudo clínico. O participante/doente que se enquadra nos critérios elaborados para a seleção de indivíduos para o estudo, é sujeito a uma entrevista. Nesta, o participante é informado sobre o procedimento em que pode ser inserido, (após consentimento informado) de maneira que este fique consciente dos riscos e benefícios do estudo. É importante salientar que o participante pode revogar a qualquer altura o seu consentimento sem qualquer prejuízo para a sua pessoa ou na sua saúde.

Entidade Competente: no caso de Portugal existe o INFARMED; responsável nacional pelo Medicamento e Produtos de Saúde; relativamente aos ensaios clínicos há a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC).

Centro de Estudo Clínico ou Centros de Investigação: entidade onde se realiza o estudo clínico provida de meios, quer materiais quer humanos, adequados. Pode estar inserido num estabelecimento de saúde público, privado ou outro e é também independente da localização. A responsabilidade dos centros de Investigação está patente desde o início até ao final do estudo, nomeadamente:

- Antes do Estudo Clínico:
 - Ler, discutir e aprovar o protocolo e a brochura do investigador;
 - Atribuir recursos materiais e humanos necessários à realização do EC;
 - Assegurar a pré-seleção dos possíveis participantes.
- Durante o Estudo Clínico:
 - Obter os consentimentos informados dos participantes antes do início de qualquer procedimento;
 - Registo de dados;
 - Seleção dos indivíduos de acordo com critérios de inclusão e exclusão previamente elaborados;
- Após conclusão do Estudo:
 - Arquivar a documentação obtida do estudo entre 5 a 15 anos.²

1.2. Tipos de Ensaio Clínicos

Os ensaios clínicos têm sido desenvolvidos de forma a que os resultados obtidos não sofram qualquer tipo de influência (por exemplo, influência externa) sendo os pilares deste compromisso os controlos, a aleatorização e ocultação. A importância de escolher um desenho de ensaio clínico que se enquadre às necessidades do estudo permite que os resultados obtidos sejam os mais credíveis, garantindo o efeito e a segurança do medicamento experimental. A maioria dos desenhos clínicos são decididos antes do início do ensaio, no entanto quando não há informações suficientes para determinar corretamente o tamanho da amostra, o protocolo pode indicar que o tamanho da amostra será reavaliado em outro determinado momento.^{4 6 7}

Os ECs, onde a amostra não apresenta um tamanho correto, não são absolutamente conclusivos podendo ocorrer dois tipos de erros: os falsos negativos ou os falsos positivos. Os falsos negativos caracterizam-se por não ser notada uma diferença nos resultados obtidos entre os grupos de tratamentos quando esta existe; os falsos positivos, por outro lado, são identificados quando há identificação de uma diferença entre os grupos de tratamento, quando na verdade não existe.

Os tipos de ensaios mais comuns são:

- **Ensaio Clínicos Aleatorizados:** distribuição ao acaso dos participantes por dois ou mais grupos de tratamento.
- **Ensaio Clínicos Abertos:** ensaio onde tanto o participante como o investigador sabem qual a medicação que está a ser aplicada.
- **Ensaio Clínicos em Ocultação Simples:** apenas o investigador sabe qual a medicação que está a ser administrada no participante, sendo que o último não tem acesso a essa informação.
- **Ensaio Clínicos em Dupla Ocultação:** há ocultação de informação tanto para o investigador como para o participante de qual está a ser o tratamento administrado.
- **Ensaio Controlados:** existe um padrão em relação ao qual se podem comparar os dados obtidos da terapêutica experimental.
- **Ensaio Controlados com Placebo:** um grupo de participantes é administrado com uma substância inerte (placebo) e a outro grupo é administrada a substância terapêutica em estudo.

- **Ensaio Multicêntricos Multinacionais:** realizado em mais que um Centro de Ensaio/ Investigação e em mais que um país, seguindo um único protocolo.^{6 7}

1.3. Fases de um Estudo Clínico

O desenvolvimento comum de um novo medicamento passa por 4 fases sendo que o tempo de duração do processo pode variar entre 8 e 16 anos. Estas fases caracterizam-se por possuir diferentes objetivos à medida que o ensaio clínico avança.

Fase Pré-Clínica: fase de avaliação e estudo de um fármaco em células e animais, de forma a permitir adquirir dados que ilustrem informação sólida sobre:

- a segurança deste fármaco em animais em doses aproximadamente equivalentes às dos seres humanos;
- os valores de farmacodinâmica e farmacocinética.

Após validação dos resultados pela Entidade Competente/Comissão Ética relativamente às questões de segurança é iniciada a passagem do fármaco para a fase clínica com seres humanos. Esta terá uma duração entre 3 a 5 anos.⁵

As 4 etapas dos ensaios clínicos irão permitir testar em humanos parâmetros como a dose máxima recomendada, a farmacocinética e a farmacodinâmica humana, assim como um fator importante que são as interações medicamentosas.^{4 5}

Fase I: durante esta fase realizam-se os primeiros estudos farmacológicos que pretendem comprovar a segurança e a tolerabilidade dos voluntários ao fármaco, sendo realizada numa amostra de 10 a 100 indivíduos saudáveis. A identificação de reações adversas, o reconhecimento do perfil farmacocinético (ADME) do medicamento experimental e também farmacodinâmico permite identificar dados importantes para as seguintes fases. Podemos também determinar, durante esta fase, a dose terapêutica do medicamento onde se analisa qual a dose mais benéfica e com menor toxicidade para o ser humano (escalonamento da dose). A determinação deste valor de dose é baseada em critérios muito estritos sendo acompanhado de análise contínua dos valores de toxicidade e o tempo de excreção. Embora nesta fase já possam surgir resultados benéficos para os voluntários do estudo, não podemos assumir que o medicamento experimental possui efeito terapêutico. Uma forma de validação dos dados obtidos durante esta fase, prende-se com o desenho destes ensaios. Estes podem ser controlados e abertos ou aleatorizados e em ocultação.^{4 6 7}

Fase II: também designada de “*therapeutic exploratory*”. Os ensaios desta fase têm um maior número de voluntários envolvidos sendo que uma parte dos indivíduos, entre 100 a 600, são portadores da patologia para a qual se pretende desenvolver o fármaco experimental. O objetivo é determinar a dosagem e a posologia mais adequada promovendo o seu potencial de eficácia terapêutica. Durante dois anos, estes indivíduos são monitorizados de forma rigorosa depois de terem sido criteriosamente escolhidos. Pode ocorrer subdivisão desta fase em: Fase II-a e Fase II-b.

- **Fase II-a:** permite, num curto período de tempo, avaliar a eficácia terapêutica do medicamento, num reduzido número de doentes, pode também ser denominada de estudo-piloto.
- **Fase II-b:** é necessário um maior número de participantes quando comparado com os doentes da Fase II-a sendo o objetivo identificar a dose terapêutica adequada.

Geralmente os ECs desta fase podem ser aleatorizados e em dupla ocultação. Se o tratamento for considerado seguro e apresentar benefícios, o estudo segue para a Fase III.^{4 6 7}

Fase III: também designada de “*therapeutic confirmatory*”, “*comparative efficacy*” ou “*pivotal trial*”. É a fase mais longa dos ensaios clínicos podendo ir de uma duração de meses a anos. A população envolvida nesta fase é de cerca de 1000 a 5000 doentes, mais heterogénea que a população envolvida na Fase II de forma a demonstrar e/ou confirmar a eficácia do medicamento e estimar qual a incidência dos efeitos adversos e os mais comuns. Durante este período é possível comparar o medicamento em desenvolvimento com o tratamento em padrão ou o placebo e avaliar, através desta comparação, o benefício-risco do novo medicamento. Mesmo em ensaios extremamente controlados e monitorizados não é incomum que voluntários que estejam expostos ao placebo apresentem uma melhoria nos resultados quando comparados com valores normais do medicamento padrão. A obtenção de resultados positivos permite a submissão do processo para avaliação pelas autoridades nacionais, em Portugal, pelo INFARMED, pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) ou pela *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos da América que vão analisar e autenticar a segurança, a eficácia e qualidade do medicamento, analisando o dossier submetido onde estão presentes os resultados dos ensaios clínicos. Desta forma é possível obter a autorização de introdução do medicamento no mercado. Esta fase caracteriza-se por possuir estudos multicêntricos e multinacionais, em dupla ocultação e aleatorizados.^{4 6 8}

Fase IV: também denominada como a fase de estudos “*therapeutic use*” ou “*post-marketing*”. Permite a recolha de dados que visem ilustrar o comportamento do medicamento experimental na prática clínica normal e de forma transversal a toda a população. Pode alcançar os milhares de indivíduos, que apresentem a patologia. Durante esta fase, que pode durar vários anos, é possível identificar reações adversas menos comuns, efeitos a longo prazo ou avaliar os benefícios da terapêutica em estudo em populações marcadamente diferentes da população do estudo, por exemplo.

Com base nos resultados obtidos durante a fase IV alguns medicamentos já viram as suas autorizações revogadas ou alteradas. Estudos indicam que no mercado americano, cerca de 20% dos medicamentos que saem para o mercado aumentam o número de reações adversas no folheto informativo e ainda 4% são definitivamente retirados do mercado por questões de segurança.^{5 6 8}



Figura 1. Fases de um Ensaio Clínico

2. Perspetiva Ética da Investigação Clínica Ética

A investigação clínica tornou-se, nos últimos anos, sinónimo de pesquisa de medicamentos e terapias inovadoras tendo como base de desenvolvimento os resultados obtidos em ensaios clínicos. No entanto, é importante salientar que o termo “investigação clínica” pode ser atribuído a todos os tipos de pesquisas que envolvam participantes humanos, tendo como objetivo a criação de novos conhecimentos para o diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças.²

Um ensaio sistemático de uma hipótese por meio da análise de dados registados de casos de pacientes ou a aplicação de novas tecnologias em materiais biológicos humanos também são sinónimos de pesquisa clínica. Assim podemos definir pesquisa clínica com qualquer estudo realizado com seres humanos, com os seus materiais biológicos e/ou dados biológicos humanos permitindo explorar qual o potencial para melhorar o bem-estar da humanidade.^{9 10}

O envolvimento de humanos na investigação clínica é importante para o avanço da pesquisa elaborada, no entanto é necessário salvaguardar a saúde e ética dos participantes dos ensaios, pois o bem-estar do participante está sempre em primeiro lugar. Para assegurar que os requisitos éticos a comunidade científica elaborou diversos códigos, princípios e declarações como: a Declaração de Helsínquia, revista várias vezes após a sua elaboração, e as ICH-GCP.^{9 11 12}

2.1. Declaração de Helsínquia

A necessidade da elaboração desta declaração surgiu no final da Segunda Guerra Mundial (1939-1945) com os afamados julgamentos em Nuremberga também denominado de “*Doctor`s Trials*”. Este julgamento puniu cientistas nazis que durante o período de guerra cometeram crimes contra a humanidade. Os médicos e cientistas que trabalhavam para o Regime Nazi realizaram experiências em prisioneiros dos campos de concentração contra a sua vontade violando o direito e a liberdade destes indivíduos. Durante o julgamento os acusados afirmavam que nenhum código tinha sido violado, pois de acordo com as leis alemãs que estavam em vigência na altura, não estava a ser cometida qualquer infração. Assim, os aliados, sentiram necessidade de elaborar uma lista de princípios que permitissem descrever as condições éticas fundamentais para o desenvolvimento de investigação clínica com humanos e que também fosse passível de ser utilizada por todos os países aliados que tivessem interesse.¹³

Em 1947 surge o Código de Nuremberg, constituído por 10 pontos que enfatizam a necessidade de os participantes assinarem/ tomarem conhecimento do protocolo clínico através do consentimento informado, indica que os ensaios clínicos devem ser realizados com vista a trazer benefícios aos seres humanos e que os mesmos devem ser desenhados por uma equipa cientificamente qualificada para o efeito.

Estes ensaios, em humanos, devem ser desenvolvidos tendo por base a etiologia da doença e os resultados positivos em animais e os ensaios pré-clínicos. Este código ressalva

ainda que os ensaios clínicos devem ser terminados em qualquer fase sempre que estes resultarem em lesão, deficiência ou morte dos participantes. ¹⁴

Em 1948, a *World Medical Association* (WMA) elege a Declaração de Genebra como um dos pilares da Associação. Esta Declaração, de forma resumida, é uma revisão do Juramento de Hipócrates que destaca os objetivos humanitários da medicina, colocando o doente e o seu bem-estar no centro da prática clínica. ¹⁵

A Declaração de Helsínquia (DH) surge em 1964, durante a 18ª Assembleia Médica Mundial e é uma fusão do Código de Nuremberg e da Declaração de Genebra com o propósito de abordar questões clínicas que permitam manter altos os parâmetros éticos da investigação que se realiza a nível global. Pretende-se facilitar a investigação científica com o ônus não apenas na obtenção de resultados, mas também na proteção dos participantes de forma justa e igualitária. O bem-estar do sujeito deve preceder sempre os interesses económicos, da ciência e da sociedade. ¹⁶

Foi adotada pela WMA como sendo o conjunto de princípios que pretendem proteger o ser humano durante a pesquisa clínica em seres humanos. Apesar desta Declaração ser dirigida principalmente aos médicos, a WMA, encoraja que os outros profissionais de saúde adotem também estes princípios de forma a salvaguardar a saúde, o bem-estar e os direitos dos pacientes na extensão dos ensaios clínicos. ¹⁵

2.1.1. Sétima Revisão da Declaração de Helsínquia

Desde a sua génese que já passou por sete revisões, tendo sido a mais recente em 2013, durante uma reunião da WMA, no Brasil. Ao longo dos diferentes processos de revisão esta vai-se tornando um documento mais preocupado com a justiça social e não apenas com a justiça ética. A simbiose entre “justiça social” e “ética” é um fator importante para a compreensão e respeito pelos participantes. ^{9 15} Desta convenção resultou uma revisão e introdução de quatro pontos essenciais nomeadamente:

- **Indeminização por lesões relacionadas com os ECs**

A grande parte das intervenções realizadas na prática médica envolvem riscos para os participantes, pelo que estas devem ser realizadas apenas quando os riscos são, em primeira estância, menores que os benefícios. A minimização do risco só é atingida através da monitorização contínua, avaliação e documentação de todo o processo. A gravidade dos efeitos adversos é variável, podendo afetar a qualidade de vida do participante assim como dos seus familiares, a curto ou longo prazo.

Até 2013, esta compensação por danos causados não estava explícita na Declaração; esta apenas indicava que os participantes teriam um “direito moral à compensação”¹⁵ e não mencionava a forma como a obtinham. Assim, a introdução deste parágrafo assegura que estes indivíduos têm direito a uma indenização de forma que a integridade corporal e os interesses financeiros também sejam salvaguardados, isto é uma forma de garantir a sua segurança caso aconteça algum dano no decorrer do ensaio.

- **Aprovação do uso de placebos nos ECs**

O debate sobre este tópico ganhou maior destaque quando se pretendeu realizar ensaios de Zidovudina na África Subsaariana de forma a entender qual o efeito deste fármaco na prevenção da transmissão do HIV de mãe para filho. A questão levantou-se quanto à decisão sobre que tratamento deveria ser administrado ao grupo de controlo. Sendo um território em vias de desenvolvimento, o acesso a tratamentos é escasso ou inexistente o que impossibilita a comparação de resultados com um medicamento já comercializado. Assim as hipóteses em debate prendiam-se com a utilização de placebos ou a não administração de qualquer substância. No entanto, a questão ética levanta-se e leva a uma reflexão por parte da comunidade científica; até que ponto seria ético administrar uma substância inerte a um determinado grupo e a um outro o medicamento experimental prejudicando um em função de outro?^{16 15}

Da revisão resultou que a nova investigação científica deve ser comparada com os tratamentos onde há melhores resultados obtidos. Quando não há tratamento comprovado para este confronto de resultados ou não se encontra disponível para o grupo em estudo o uso de placebo é aceitável.¹⁶ Há ainda oportunidade de recorrer a placebos quando por razões cientificamente sólidas o uso de um tratamento menos eficaz que o comprovado é necessário para determinar a eficácia ou segurança de uma intervenção e os pacientes que recebem o tratamento menos eficaz que o comprovado, assim como os que estão sob a terapêutica com placebo não estarão sujeitos a riscos adicionais como resultado de não receberem o melhor tratamento disponível.¹⁶

Esta medida pode aumentar a disparidade de acesso a novas terapêuticas entre países sendo importante o parecer do CEC para a validação do estudo e aceitação da forma como este é levado a cabo e os recursos utilizados. Não obstante é possível entender que a Declaração de Helsínquia se opõe ao uso de placebos de forma regular e não controlada.^{5 7 8}

- **Proteção de Grupos Vulneráveis**

Numa realidade não muito distante existiram comunidades que foram exploradas e colocadas em perigo em nome do avanço da ciência, mas também por questões económicas. A necessidade de proteção destas populações foi um fator importante a assegurar na Declaração de Helsínquia com por exemplo, a introdução do consentimento informado.

A DH deixa explícito que a investigação clínica só deve ser feita nestes grupos se o objetivo da pesquisa for o de dar respostas às necessidades destes indivíduos e a mesma não possa ser conduzida num grupo saudável.¹⁶ Indica ainda que todos os voluntários destes ensaios devem beneficiar dos resultados que possam surgir destas intervenções.^{15 17}

- **Disposições Pós-Ensaio**

A introdução deste parágrafo visa assegurar que os participantes do ensaio têm acesso ao tratamento pós-ensaio clínico, caso este ainda possa ser uma mais-valia para os indivíduos. Os promotores devem garantir a execução desta indicação e o voluntário deve ser informado sobre ela antes do início do ensaio, aquando do consentimento informado.^{7 8}

As mudanças apresentadas são significativas e enquadram-se no objetivo do documento que pretende ser revisto de forma constante permitindo acompanhar a evolução do desenvolvimento dos ECs salvaguardando as questões éticas dos participantes. A DH demonstra assim um equilíbrio entre o a identificação dos principais benefícios e o dever de cuidar dos participantes dos riscos associados, não os expondo a perigos secundários.^{5 7 8}

2.2. Internacional Conference on Harmonisation/Good Clinical Practice (ICH-GCP) E6

As Diretrizes de Boas Práticas Clínicas estabelecidas durante a Conferência Internacional de Harmonização em 1996 tornaram-se referência para os procedimentos éticos dos ensaios clínicos. Estas normas elencam as responsabilidades de todos os intervenientes nos ensaios clínicos, incluindo os deveres das comissões de ética, investigadores e promotores.

O objetivo desta padronização de requisitos foi o de melhorar a qualidade e velocidade de comercialização de medicamentos assim como a sua disponibilidade para os doentes nos três mercados farmacêuticos mundiais: União Europeia (EU), Japão e Estados Unidos da América (EUA). Através destas diretrizes é possível projetar, conduzir, executar, monitorizar, auditar, registar, analisar e comentar ensaios clínicos que envolvam seres humanos, levando a uma aceitação mútua pelas autoridades regulamentares destas regiões. Estas obrigações de cumprimento das Boas Práticas Clínicas (GCP) fazem com que os ensaios, realizados em

consonância com a Declaração de Helsínquia, sejam aceites em qualquer país membro desta conferência. A utilização destas diretrizes leva também a um uso mais moderado de recursos humanos, financeiros e materiais. ¹¹

Em 2000, há a criação do Documento Técnico Comum (CTD) que funciona como um documento *standard* para a submissão de dados recolhidos em ECs na Europa, Japão e EUA.

Antes do aparecimento da ICH-GCP os países desenvolviam diversas diretrizes, leis e regulamentos que tinham como objetivo primordial garantir a segurança, eficácia e segurança dos medicamentos desenvolvidos. A heterogeneidade de requisitos fazia com que a submissão de um medicamento em diferentes países fosse difícil, pois havia duplicação de esforços, aumento dos custos de desenvolvimento e custos de saúde assim como atraso no marketing. Associado a estes atrasos burocráticos existiam situações onde pacientes com necessidades urgentes tinham de esperar longos períodos por medicamentos que por vezes não ficavam disponíveis em tempo de fazer a diferença no tratamento.

Embora apenas a EU, o Japão e os EUA sigam estas diretrizes, são mercados que representam mais de 70% do mercado farmacêutico mundial, o que faz com que os países que estão envolvidos neste mercado para além dos mencionados vejam necessidade de se adaptar a estes requisitos para comercializar nestas regiões. ^{11 12}

As principais diretrizes da ICH-GCP E6 são as seguintes:

- Os ensaios clínicos devem ser conduzidos de acordo com os princípios éticos nomeadamente a DH e também devem ser consistentes com os princípios regulamentares vigentes.
- A relação benefício-risco deve ser avaliada antes do início de um EC, de forma que haja confirmação de que os benefícios esperados justifiquem os riscos que possam ocorrer.
- Os direitos, o bem-estar e a segurança dos participantes devem preceder sobre os interesses da Ciência e das sociedades.
- A realização do EC deve ser apoiada por informação clínica e não clínica.
- Os ECs devem possuir um protocolo claro e detalhado.
- Os ECs devem ser previamente aprovados por uma Comissão de Ética Independente
- As decisões médicas que possam ser necessárias tomar devem ser da responsabilidade de um médico qualificado.
- Os indivíduos implicados nos ECs devem ter Educação, Treino e Experiência para a realização das suas tarefas no ensaio.

- O consentimento livre e informado deve ser obtido de todos os participantes em ECs antes do início do mesmo.
- As informações sobre o EC devem ser registadas, manuseadas e guardadas de forma a que seja possível realizar um relatório final de estudo clínico preciso.
- A privacidade e confidencialidade dos participantes deve ser assegurada.
- A terapêutica experimental deve ser fabricada, manuseada e armazenada de acordo com as Boas Práticas de Fabrico (GMP).
- Deve-se proceder à implementação de procedimentos e sistemas que garantam o Controlo de Qualidade durante o processo. ¹¹

Em 2016 houve revisão (R2) da E6 que teve como objetivo melhorar e tornar mais eficiente as abordagens para a gestão de procedimentos dos ECs. Ocorreram alterações ao nível do glossário, dos princípios e das responsabilidades dos investigadores, dos promotores e da necessidade de apresentação de documentos essenciais.

No que concerne ao investigador este adquiriu novas responsabilidades como:

- Garantir que todos os elementos da equipa de investigação possuem qualificação para as funções que lhes são atribuídas.
- Certificar-se que estes elementos sabem explicitamente que funções lhes estão destinadas durante o desenvolvimento do ensaio.
- Assegurar que as informações clínicas obtidas durante o estudo são reais, seguras, recentes e completa através de fontes rastreáveis e conhecidas.

Importante salientar que por equipa de investigação entende-se que se trata de uma equipa constituída não só por investigadores, mas também por profissionais que, por força das funções que lhes estão destinadas, participam diretamente e de forma ativa no ensaio clínico.

Relativamente aos promotores, esta adenda veio adicionar as seguintes responsabilidades:

- Promover a implementação de *Quality Management System* (QMS) de forma a certificar a segurança e qualidade dos participantes do estudo e dos resultados através do *Quality Risk Management* (QRM).

O QRM é um sistema de avaliação, controlo, comunicação e revisão dos riscos associados ao planeamento e condução de ensaios clínicos. Este permite a identificação dos

principais pontos do EC, identifica os riscos de forma que a equipa de investigação consiga mitigá-los ao máximo e por consequência diminua o prejuízo do ensaio.¹²

2.3. Relatório de Belmonte

O Relatório de Belmonte foi publicado em 1979, pela Comissão Nacional de Proteção aos Sujeitos de Pesquisa Biomédica. Este tem como objetivo primordial a proteção dos seres humanos que participam em investigação clínica. Este relatório, de forma muito simplificada, consiste em 3 princípios básicos: Beneficência, Justiça e Respeito pelas pessoas. Os princípios pretendem ajudar, de forma breve e clara, os investigadores, participantes ou qualquer cidadão a compreender e refletir sobre quais os desafios éticos que estão associados à investigação envolvendo seres humanos.^{10 11}

A necessidade deste relatório manifestou-se quando, em 1972, no EUA se soube de um dos casos mais mediáticos de violação dos direitos dos participantes em investigação clínica, o *Caso de Tuskegee*. O estudo de Tuskegee consistiu num estudo observacional do desenvolvimento de sífilis em homens afro-americanos entre 1932 e 1972. Autorizado pelo Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos (PHS) este estudo envolveu mais de 300 participantes sem serem notificados sobre a sua doença ou sobre o tratamento do mesmo, que em 1947 foi reconhecido com sendo a penicilina. Diversos foram os motivos que levaram os investigadores deste ensaio a prosseguir com o ele, mesmo estando cientes dos riscos que os participantes corriam, no entanto, quando em 1973 foram presentes ao Senado afirmavam que o estudo não sendo moralmente correto, pois violava a Declaração de Helsínquia (1964) e o Código de Nuremberga (1947) permitiu contribuir de forma valiosa para o desenvolvimento científico de novas terapias e interpretação da doença.¹⁹

Assim, em situações de indefinição ética e moral relativas à investigação clínica passaram a aplicar-se os seguintes princípios:

- **Beneficência**

Este princípio constitui uma obrigação ética por parte da equipa de investigação para com os participantes garantido o seu bem-estar e privilegiando uma relação benefício-risco segura para a investigação em curso. Pretende-se que haja uma potencialização dos benefícios e uma redução de riscos. A pergunta sem resposta que se levanta neste ponto é sobre qual o limiar justificável de procurar atingir determinados benefícios tendo em conta os riscos que estes implicam para as pessoas envolvidas.^{10 13}

- **Justiça**

A discussão sobre este princípio começou com a reflexão numa resposta à seguinte pergunta: Quem deve receber os benefícios da investigação e quem deve ser responsável pelos seus custos/danos? A comissão concluiu que o princípio de justiça se define como aquele em que os riscos e benefícios se encontram distribuídos, de forma equilibrada pelos diferentes grupos. A distribuição, que se quer uniforme, pode ser difícil de definir pois é possível: distribuir de igual modo por todos os envolvidos; distribuir conforme as necessidades individuais, conforme o esforço individual, de acordo com a contribuição social ou pelo mérito. A definição destas questões é importante na investigação e influencia a participação de indivíduos no ensaio. ^{10 13}

- **Respeito pelas pessoas**

A introdução deste princípio visa “reconhecer a autonomia do participante” e “proteger aqueles que apresentam autonomia reduzida”.^{14 15} A comissão exigiu a apresentação de um consentimento informado de forma a garantir que os participantes integravam o estudo de livre vontade. Nos casos em que os indivíduos têm capacidades intelectuais que não o permitam entender o que é o consentimento informado, a autorização de participação deve ser dada por uma terceira pessoa “com maior capacidade de compreensão” que o sujeito que apresenta incapacidade mental ou doença, “agindo pelo melhor interesse da pessoa sujeita ao estudo”. ^{10 14 15}

A execução destes princípios, no que concerne, ao respeito pelas pessoas permite que o participante tenha o livre arbítrio de decidir se participa ou não no EC, o que é finalizado pelo consentimento informado. Conseguir o consentimento é essencial para a continuidade do participante no estudo e permite afirmar que o participante teve acesso a informação suficiente sobre a investigação, que entendeu essa informação e que o consentimento é voluntário, sem qualquer tipo de coação. No que diz respeito ao princípio de beneficência é necessário que a relação benefício-risco seja sempre averiguada para permitir que a decisão tomada é a mais favorável para o participante. Ao nível do princípio da justiça é essencial proporcionar procedimentos justos nos critérios de seleção dos participantes, em especial na proteção de indivíduos vulneráveis, impedindo que estes sejam selecionados apenas por interesse ou por serem facilmente manipuláveis.

O Relatório de Belmonte tornou-se assim um marco muito importante na história da bioética contribuindo de forma sensata para a investigação clínica que se realiza ainda hoje.

3. Ética em Tempo de Pandemia

Em dezembro de 2019 foram conhecidos, na cidade de Wuhan, na China, diversos casos de uma doença respiratória de origem desconhecida com sintomas como tosse, febre e fadiga. A 31 de dezembro a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi informada, de forma oficial, sobre o surto de pneumonia sem causa aparente que já se alastrava às cidades vizinhas de Wuhan. Devido a esta rápida progressão, não só pelas cidades chinesas, mas também pelo aumento de países afetados assim como o aumento do número de infectados e mortes a OMS viu-se obrigada, em janeiro de 2020, a declarar estado de pandemia devido ao coronavírus, em concreto ao SARS-CoV-2. Após esta declaração, esta patologia foi oficialmente chamada de Doença do Coronavirus-2019, abreviadamente em COVID-19.^{23 24}

A falta de meios para cuidado e tratamento desta patologia trouxe graves consequências a sociedade e também para a saúde a nível mundial.^{25 26} A comunidade científica ficou em alerta; levou a que os profissionais de saúde que se encontravam na linha da frente do combate a esta doença fossem forçados a atuar de forma atípica, tomando decisões e praticando comportamentos que não seriam aceites se o contexto não fosse pandémico. A ética dos profissionais de saúde foi colocada em causa diversas vezes, onde decisões complexas tiveram de ser tomadas, como por exemplo: qual a idade máxima e mínima para um participante num ensaio clínico, sabendo que o vírus tem um efeito mais prejudicial nos mais idosos (população mais vulnerável); a presença de indivíduos com patologias de base, devem ser ou não fatores de exclusão nos ECs. Estas questões e tantas outras foram colocadas a profissionais de saúde enquanto se procurava com todos os meios diminuir o impacto da pandemia na sociedade.²⁶

Atualmente esta doença já se encontra parcialmente controlada devido a políticas de saúde adotadas pela maioria dos decisores políticos, mas principalmente pelo início do processo de vacinação que permitiu que à data (agosto de 2021) 32,4% da população mundial tenha já sido vacinada com uma dose da vacina contra a COVID-19 e 24,4% já possua o esquema vacinal completo.²⁷

3.1. Influência da pandemia no desenvolvimento de Ensaios Clínicos

Tal como explanado anteriormente, o tempo comum para o desenvolvimento de um EC é de vários anos, no entanto, perante o cenário catastrófico que a pandemia assume para o planeta, foi necessário agilizar este processo para meses continuando a aplicar padrões rigorosos que assegurem a segurança e a eficácia do tratamento.

Foram aplicadas estratégias computacionais que permitiram estimar qual o modelo estrutural do SARS-CoV-2. Foi possível identificar quais os processos biológicos e vias de comunicação que seriam importantes conhecer de forma a desenvolver medicamentos experimentais ou vacinas que conseguissem neutralizar o vírus. Também a procura intensa por medicamentos que mesmo aprovados para outras patologias pudessem tratar a COVID-19 auxiliou a aceleração do processo de desenvolvimento.²⁵

Os ensaios clínicos randomizados são a escolha de primeira linha para a avaliar a eficácia e a segurança de qualquer tratamento, sendo por isso aqueles que a maioria das equipas de investigação protocolaram para a investigação de um tratamento para a COVID-19. Independentemente do tempo da fase pré-clínica para a descoberta de um novo medicamento experimental ou vacina esta é obrigada a passar pelas 3 fases iniciais de um EC, que após resultados positivos podem ser submetidos a aprovação pela entidade reguladora e consequente distribuição pela população.²⁸

A procura pelo tratamento mais promissor foi de tal forma feroz que causou algumas situações “*suis generis*” como foi o caso de estudos que tiveram de competir pelos participantes. Exemplo disso é o estudo com Remdesivir que foi suspenso na China por falta de participantes.²⁹

Outro fator que é importante salientar é o do critério de seleção/ representatividade da população. Normalmente, os ensaios clínicos são realizados em adultos saudáveis, sendo que os idosos são automaticamente excluídos devido aos fatores de risco associados (por exemplo, hipertensão e diabetes), no entanto, são a população mais afetada por este vírus pelo que é interessante perceber como foi trabalhado este dado.³⁰

Primeiro, foi necessário identificar os fatores de risco associados à COVID-19 que exponenciam os seus sintomas e consequentemente a taxa de mortalidade, percebendo se estes foram utilizados como fatores de exclusão de participantes em ECs. A maioria dos ensaios exclui indivíduos que sejam: imunocomprometidos, tenham histórico de doença cardiovascular, doenças neurodegenerativas, cancro do pulmão ou tenham diagnóstico de doença renal crónica.²⁸ Isto acontece, pois, o risco de estudar um novo tratamento em pessoas que possuam patologias de base grave, como as referidas anteriormente, supera o benefício que teoricamente seria obtido. Porém, os voluntários que pertencem a grupos vulneráveis, por exemplo, voluntários com diagnóstico de diabetes, hipertensão ou obesidade, foram incluídos nos ensaios clínicos de medicamentos experimentais pois, para além de caracterizarem larga margem de população alvo permitem avaliar a eficácia deste tratamento

nos grupos de maior risco de desenvolvimento de doença grave causada pela COVID-19. Em suma, fatores que possam agravar de forma irreversível ou prolongada os participantes são excluídos.^{21 24 25}

Quanto à idade dos participantes, que é normalmente um fator de exclusão, foi possível verificar que para os ensaios que estavam a decorrer, a idade máxima não era mencionada em 67,3% dos ensaios, ou quando surgia abrangia participantes até aos 80 anos.²⁸ Já a idade mínima dos participantes ser 18 anos, era mencionada na maioria dos estudos, sendo que apenas 9,8% não a explicitavam qualquer faixa etária.

Deste levantamento foi possível concluir que os grupos vulneráveis foram devidamente identificados e excluídos, no entanto, os critérios aplicados permitiam a introdução de indivíduos não saudáveis, de forma a irem ao encontro dos dados que surgiam em simultâneo.

Tendo em conta que os dados indicam que a população mais afetada seria a idosa, é compreensível que um limite máximo de idade para os participantes não seja fator de exclusão. Por outro lado, o limite mínimo de idade de voluntários ser, na maioria dos estudos analisados 18 anos, vai ao encontro do que foi anteriormente indicado, que o consentimento informado deve ser assinado por indivíduos que possuam autonomia e capacidades de interpretação do que lhes é apresentado, e um indivíduo menor, ainda é legalmente dependente dos seus pais no que concerne a este tipo de decisões.

Conclusão

A investigação clínica é um contributo fundamental para melhorar e inovar em saúde permitindo promover cuidados com mais eficácia e qualidade. Com o objetivo de elucidar os efeitos farmacocinéticos, farmacodinâmicos entre outros parâmetros, os ensaios clínicos são a forma mais segura e controlada para o desenvolvimento de medicamentos culminando numa segurança e eficácia fundamentada. É necessário assegurar que estes são desenvolvidos respeitando os direitos, a saúde e o bem-estar dos voluntários, de forma que os seus direitos prevaleçam sobre a ciência e a sociedade.

O uso de humanos para a realização de ensaios experimentais leva por vezes a que questões éticas como o a polaridade individuo-sociedade, onde os interesses privados e públicos podem sobrepor-se, sejam constantemente questionados. Os princípios éticos devem, deste modo ser frequentemente enunciados e validados como: o consentimento informado ou a proteção de pessoas com autonomia diminuída ou nula. A exigência de razoabilidade dos riscos envolvidos, a equidade na distribuição dos riscos e benefícios da investigação, o princípio da justiça e responsabilidade devem ser sempre declarados.

Assim, garantindo que os voluntários dos ensaios clínicos têm os seus valores respeitados é seguro afirmar que mesmo com o surgimento de novos medicamentos, produzidos em tempo recorde, não serão menos seguros ou eficazes do que os que já existem no mercado. Tanto cientificamente como eticamente todo o processo segue linhas complexas que asseguram o decorrer em segurança de ensaios clínicos na comunidade e posterior administração na população em geral.

Referências Bibliográficas

1. P, Tugwell; JA, Knottnerus - Importance of including harms as well as benefits in all clinical trials. **Journal of clinical epidemiology**. ISSN 1878-5921. 95:(2018) v-vi. doi: 10.1016/J.JCLINEPI.2018.02.004.
2. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - Lei nº 21/2014, de 16 de abril - Aprova a lei da investigação clínica. **Diário da República, I.A série - N.º. 75**. (2014) 2450–65.
3. RJ, Mentz *et al.* - Good Clinical Practice Guidance and Pragmatic Clinical Trials: Balancing the Best of Both Worlds. **Circulation**. ISSN 1524-4539. 133:9 (2016) 872–880. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019902.
4. CA, Umscheid; DJ, Margolis; CE, Grossman - Key concepts of clinical trials: a narrative review. **Postgraduate medicine**. ISSN 1941-9260. 123:5 (2011) 194–204. doi: 10.3810/PGM.2011.09.2475.
5. APIFARMA - **PwC_APIFARMA_Relatorio_Ensaio_Clinicos_Fev2019** Consult. 7 ago. 2021]. Disponível em: https://www.apifarma.pt/wp-content/uploads/2019/02/PwC_APIFARMA_Relatorio_Ensaio_Clinicos_Fev2019.pdf
6. KUKREJA, Janet Baack; THOMPSON, Ian M.; CHAPIN, Brian F. - Organizing a clinical trial for the new investigator. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**. ISSN 18732496. 37:5 (2019) 336–339. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.12.017.
7. KAPOOR, Mukul Chandra - Types of studies and research design. **Indian Journal of Anaesthesia**. 60:9 (2016) 626. doi: 10.4103/0019-5049.190616.
8. **Clinical Trials Part 3 - Phases of Clinical Trials and What Happens in Each** - [Consult. 24 ago. 2021]. Disponível em: <https://acromegalysupport.com/phases-of-clinical-trials/>
9. SHRESTHA, Badri; DUNN, Louese - The Declaration of Helsinki on Medical Research involving Human Subjects: A Review of Seventh Revision. **Journal of Nepal Health Research Council**. ISSN 19996217. 17:4 (2020) 548–552. doi: 10.33314/jnhrc.v17i4.1042.
10. LAPID, Maria I. *et al.* - Ethical Challenges in COVID-19 Biospecimen Research: Perspectives From Institutional Review Board Members and Bioethicists. **Mayo Clinic Proceedings**. ISSN 0025-6196. 96:1 (2021) 165–173. doi: 10.1016/J.MAYOCP.2020.10.021.
11. WANDILE, Pranali; GHOOI, Ravindra - A Role of ICH-GCP in Clinical Trial Conduct.

Article in Journal of Clinical Research & Bioethics. (2017). doi: 10.4172/2155-9627.1000297.

12. MEDICINES AGENCY, European - Committee for Human Medicinal Products ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies Step 2b. 2019).

13. SHUSTER, Evelyne - American Doctors at the Nuremberg Medical Trial. **American Journal of Public Health.** 108:1 (2018) 47. doi: 10.2105/AJPH.2017.304104.

14. SIMS, Jennifer M. - A Brief Review of the Belmont Report. (2010).

15. MALIK, Aisha Y.; FOSTER, Charles - The revised Declaration of Helsinki: cosmetic or real change? **Journal of the Royal Society of Medicine.** ISSN 01410768. 109:5 (2016) 184–189. doi: 10.1177/0141076816643332.

16. Declaração de Helsinki VI - **Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida.** ISSN 15175693. 7:3 (2003) 29–32.

17. SA, Hurst - Declaration of Helsinki and protection for vulnerable research participants. **JAMA.** ISSN 1538-3598. 311:12 (2014) 1252. doi: 10.1001/JAMA.2014.1272.

18. EY, Adashi; LB, Walters; JA, Menikoff - The Belmont Report at 40: Reckoning With Time. **American journal of public health.** ISSN 1541-0048. 108:10 (2018) 1345–1348. doi: 10.2105/AJPH.2018.304580.

19. J, Park - Historical Origins of the Tuskegee Experiment: The Dilemma of Public Health in the United States. **Ui sahak.** ISSN 1225-505X. 26:3 (2017) 545–578. doi: 10.13081/KJMH.2017.26.545.

20. The Belmont Report's Misleading Conception of Autonomy - **AMA Journal of Ethics.** 11:8 (2009) 611–616. doi: 10.1001/VIRTUALMENTOR.2009.11.8.JDSCI-0908.

21. JOHN RYAN, Kenneth *et al.* - **Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines For The Protection Of Human Subjects Of Research** Belmont [Consult. 22 ago. 2021]. Disponível em: <http://www.med.umich.edu/irbmed/ethics/belmont/BELMONTR.HTM>

22. JM, Sims - A brief review of the Belmont report. **Dimensions of critical care nursing: DCCN.** ISSN 1538-8646. 29:4 (2010) 173–174. doi: 10.1097/DCC.0B013E3181DE9EC5.

23. **Organização Mundial da Saúde declara novo coronavírus uma pandemia | ONU News** - [Consult. 22 ago. 2021]. Disponível em: URL:<https://news.un.org/pt/story/2020/03/1706881>

24. YC, Wu; CS, Chen; YJ, Chan - The outbreak of COVID-19: An overview. **Journal of the Chinese Medical Association : JCMA**. ISSN 1728-7731. 83:3 (2020) 217–220. doi: 10.1097/JCMA.000000000000270.
25. NIH; OD - NIH-Wide Strategic Plan for COVID-19 Research. [s.d.].
26. SANCHES, Mario Antonio *et al.* - Perspectivas bioéticas sobre tomada de decisão em tempos de pandemia. **Revista Bioética**. ISSN 1983-8034. 28:3 (2020) 410–417.
27. MATHIEU, Edouard *et al.* - A global database of COVID-19 vaccinations. **Nature Human Behaviour**. 5:7 (2021) 947–953. doi: 10.1038/S41562-021-01122-8.
28. HE, Zhe *et al.* - How the clinical research community responded to the COVID-19 pandemic: an analysis of the COVID-19 clinical studies in ClinicalTrials.gov. **JAMIA Open**. ISSN 2574-2531. 4:2 (2021) 1–30. doi: 10.1093/jamiaopen/ooab032.
29. **Gilead suspension of China Covid-19 trials should serve as bellwether** [Consult. 24 ago. 2021]. Disponível em L:<https://www.clinicaltrialsarena.com/comment/gilead-remdesivir-covid-19-china-trials/>
30. Z, He *et al.* - Clinical Trial Generalizability Assessment in the Big Data Era: A Review. **Clinical and translational science**. ISSN 1752-8062. 13:4 (2020) 675–684. doi: 10.1111/CTS.12764.
31. **The Top 10 Most Common Chronic Diseases for Older Adults** - [Consult. 24 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.ncoa.org/article/the-top-10-most-common-chronic-conditions-in-older-adults>
32. **Worldwide toll of diabetes** - [Consult. 24 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>