

ANEXO I

BOAS PRÁTICAS DE PESQUISA DE FARMACOLOGIA CLÍNICA

CONTEÚDO

TÍTULO I

Princípios Gerais, Âmbito de Aplicação e Alcances

CAPÍTULO I: Princípios Gerais----- -----	02
CAPÍTULO II: Do Âmbito de Aplicação e Alcances----- -----	02

TÍTULO II

Obrigações e Transgressões

CAPÍTULO III: Da Autorização, Acompanhamento e Controle do Estudo por Parte da Autoridade Sanitária----- -----	02 e 03
CAPÍTULO IV: Das Responsabilidades dos Pesquisadores e dos Patrocinadores-----	03 a 05
CAPÍTULO V : Da Transgressão da Presente Norma----- -----	05

TÍTULO III

Requisitos e Documentos

CAPÍTULO VI: Dos Requisitos Básicos----- -----	05
CAPÍTULO VII: Da Documentação Geral a ser Apresentada----- -----	06
CAPÍTULO VIII: Dos Centros onde se Realizará a Pesquisa----- -----	06
CAPÍTULO IX: Dos Requisitos Éticos----- -----	06 e 07
CAPÍTULO X : Da Informação Pré-clínica----- -----	07 a 12
CAPÍTULO XI: Da Informação Clínica----- -----	12 e 18

CAPÍTULO XII: Da Participação de Auditorias Independentes-----	18 e 19

CAPÍTULO XIII: Das Pesquisas Clínicas com Psicofármacos -----	19

ANEXO II	
Definição de Termos- Glossário-----	21 a 41

TÍTULO I

Princípios Gerais, Âmbito de Aplicação e Alcances

CAPÍTULO I

PRINCÍPIOS GERAIS

Em toda pesquisa de Farmacologia Clínica deverá prevalecer o bem estar individual das pessoas submetidas a estudo, acima dos interesses da ciência e da comunidade.

A realização de pesquisas em Farmacologia Clínica deve ser conduzida com estrita observação dos princípios científicos reconhecidos e com escrupuloso respeito pela integridade física e psíquica dos indivíduos envolvidos.

As pesquisas clínicas deverão ser precedidas por estudos pré-clínicos, podendo-se começar as pesquisas em Farmacologia Clínica no momento em que os resultados de tais estudos permitam inferir que os riscos para a saúde das pessoas envolvidas sejam previsíveis e não significativos. As pesquisas em Farmacologia Clínica poderão incluir pessoas sadias e enfermas.

Os custos provenientes da pesquisa clínica serão custeados pelo patrocinador, se houver, ou pelo grupo pesquisador.

CAPÍTULO II

DO ÂMBITO DE APLICAÇÃO E ALCANCES

Para realizar pesquisas de Farmacologia Clínica, tanto em suas Fases I, II e III, assim como os de Fase IV (estudos controlados, estudos de farmacoepidemiologia e/ou de farmacovigilância) e de Biodisponibilidade e/ou Bioequivalência, as pessoas físicas ou jurídicas deverão solicitar autorização da autoridade sanitária do Estado Parte, dando cumprimento previamente aos requisitos detalhados a seguir. Não ficam enquadrados dentro da presente norma os estudos em seres humanos sem fins farmaco-clínicos e/ ou terapêuticos.

TÍTULO II

OBRIGAÇÕES E TRANSGRESSÕES

CAPÍTULO III

DA AUTORIZAÇÃO, ACOMPANHAMENTO E CUMPRIMENTO DO ESTUDO.

A autoridade competente para autorização, acompanhamento e controle das pesquisas de Farmacologia Clínica será a autoridade sanitária do Estado Parte que avaliará a informação apresentada, controlará o cumprimento do estabelecido na presente norma durante o transcurso da pesquisa, e realizará a análise dos resultados obtidos.

Para tanto, deverá:

- 1.** Avaliar a informação contida nos Capítulos VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII e XIII do presente Anexo, podendo aprová-la, questioná-la ou recusá-la, em todos os casos, por razões devidamente fundamentadas.
- 2.** Comparecer aos centros onde estejam sendo realizadas pesquisas de Farmacologia Clínica, com o objetivo de avaliar o cumprimento das Boas Práticas de Pesquisa Clínica.
- 3.** Examinar o Formulário de Registro Clínico Individual que faça parte do protocolo autorizado
- 4.** Reunir, examinar e/ ou interrogar (quando necessário) as pessoas envolvidas na pesquisa.
- 5.** Recomendar a modificação do projeto de pesquisa, durante o seu curso, ou a interrupção, por causas devidamente fundamentadas.
- 6.** Aprovar, recusar ou reclamar da seleção dos centros propostos para realizar a pesquisa, mediante posição devidamente fundamentada.
- 7.** Registrar as pesquisas de Farmacologia Clínica. Neste registro deverá constar um acompanhamento detalhado e o grau de progresso das mesmas.
- 8.** Analisar e avaliar os relatórios periódicos e final dos pesquisadores, podendo ser aprovados, questionados ou recusados, mediante a indicação de modificações e ou solicitação de esclarecimentos.
- 9.** Interromper a continuidade da pesquisa quando surgirem: reações adversas graves, ineficácia, violações do protocolo, transgressão parcial ou total do consentimento informado e assinado, falsificação da informação ou violação da presente norma.

CAPÍTULO IV

DAS RESPONSABILIDADES DOS PESQUISADORES E DOS PATROCIADORES

A- DOS PESQUISADORES

O pesquisador principal deverá:

- 1.** Responsabilizar-se pela realização da pesquisa clínica em conformidade com o Protocolo autorizado.
- 2.** Respeitar as Boas Práticas de Pesquisa Clínica.
- 3.** Prestar informações aos pacientes com o objetivo de obter o consentimento informado, devidamente assinado.
- 4.** Propor e informar aos comitês de ética, de ensino e pesquisa (se houver) e ao patrocinador (se houver), os quais deverão comunicar à autoridade sanitária, qualquer modificação no protocolo original, devidamente fundamentada, devendo a mesma ser previamente autorizada.
- 5.** Arquivar a informação registrada (Formulário de Registro Clínico Individual) durante a pesquisa e depois de finalizada a mesma, durante um prazo mínimo de cinco anos, contados a partir da data de apresentação do relatório final à autoridade sanitária.
- 6.** Assegurar a anotação rigorosa de toda a informação no Formulário de Registro Clínico Individual.
- 7.** Pôr à disposição da autoridade sanitária, dos comitês de ética, de ensino e pesquisa (se houver), do patrocinador (se houver) e do monitor externo (em caso de existir) toda a informação que seja requerida pelos mesmos.
- 8.** Assegurar a confidencialidade da informação nas etapas de preparação, execução e finalização da pesquisa, assim como da identidade das pessoas engajadas na mesma.
- 9.** Tomar as medidas adequadas em caso de reações adversas graves ou inesperadas e dar conhecimento das mesmas ao comitê de ética, ao patrocinador (se houver) e ao auditor externo (em caso de existir), os quais darão conhecimento das reações adversas graves à autoridade sanitária, assim como às autoridades do estabelecimento de saúde onde está sendo realizada a pesquisa. No caso de reações adversas graves, tratando-se de estudos multicêntricos realizados nos Estados Parte, a Autoridade Sanitária do Estado Parte onde se haja detectado a reação adversa comunicará a mesma às autoridades sanitárias dos outros Estados Parte.
- 10.** Apresentar uma comunicação periódica e uma final (em um prazo não superior a 120 dias posteriores à finalização da pesquisa) aos comitês de ética, de ensino e pesquisa (se houver) e ao patrocinador (se houver) os

quais comunicarão à autoridade sanitária.

11.Cuidar do material utilizado na pesquisa (medicamentos, placebos, instrumentos) sendo responsável pelo uso correto dos mesmos.

B- DOS PATROCINADORES

- 1.Solicitar a autorização para a realização do estudo clínico ao estabelecimento de saúde onde se realizará o mesmo.
- 2.Solicitar autorização à autoridade competente pela aplicação da presente norma, para a realização do estudo clínico.
- 3.Propor o pesquisador principal , cuja experiência profissional deve comprovar mediante a autorização pertinente.
- 4.Facilitar ao pesquisador principal toda informação química, farmacêutica, toxicológica e farmacológica (experimental e clínica), que garanta a segurança do medicamento ou especialidade medicinal, assim como toda a informação adicional necessária para a correta condução do estudo na fase da pesquisa que motiva o mesmo.
- 5.Assegurar a vigilância do estudo mediante a monitorização do mesmo.
- 6.Assegurar a apresentação dos relatórios periódicos e final previstos na presente norma.

CAPÍTULO V

Da Transgressão da Presente Norma

1. Qualquer transgressão não devidamente esclarecida da presente norma, uma vez iniciada a pesquisa, dará motivo ao cancelamento da mesma nos centros infratores.
2. O falseamento da informação requerida pela presente norma, bem como dos dados relacionados com as pesquisas antes, durante ou depois da sua apresentação, dará lugar à suspensão da pesquisa, sem prejuízo das ações penais pertinentes.

TÍTULO III

REQUERIMENTOS E DOCUMENTOS

CAPÍTULO VI

DOS REQUISITOS BÁSICOS

Deverá ser apresentada a informação básica detalhada a seguir:

1. Nome(s) genérico(s) (DCI ou similar) sigla da pesquisa.
2. Classificação ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical) se possuir, ou em sua ausência, classificação até o 4º nível.
3. Classificação CAS (Chemical Abstract Service)
4. Propriedades físico-químicas
5. Fórmula qualitativa e quantitativa.
6. Forma(s) farmacêutica(s) a estudar.
7. Todo produto de origem biológica deverá possuir uma clara metodologia de identificação e de qualificação/ quantificação que assegure a uniformidade do preparado a ser pesquisado.
8. Não se aceitará para pesquisa clínica nenhum medicamento que não possua uma correta identificação de seu(s) princípio(s) ativo(s) e excipientes (corantes, edulcorantes, conservadores, etc) contidos no produto.
9. Em caso de estudos que incluam materiais obtidos de plantas, o extrato ou outra forma farmacêutica a ser pesquisada deverá ser identificado e padronizado.

CAPÍTULO VII

DA DOCUMENTAÇÃO GERAL A SER APRESENTADA

1. Curriculum vitae do pesquisador responsável pela pesquisa.
2. Concordância assinada pelo pesquisador responsável pela pesquisa e pelos profissionais que participarão da mesma (documentação original ou fotocópia autenticada) .
3. Declaração pela qual os pesquisadores se comprometem expressamente a respeitar o sentido textual e o espírito das declarações de Nuremberg,

Helsinki e Tóquio, respeitar os direitos dos pacientes e proteger as pessoas em experimentação clínica (documento original ou fotocópia autenticada).

4. Autorização do Comitê de Ensino e Pesquisa (se houver) do centro onde se realizará a pesquisa(documento original ou fotocópia autenticada).

5. Autorização do Comitê de Ética(documento original ou fotocópia autenticada).

6. Fotocópia da Declaração de Helsinki.

CAPÍTULO VIII

DOS CENTROS ONDE SE REALIZARÁ A PESQUISA

Deverá constar claramente : - endereço, código postal, telefone, fax e correio eletrônico (se houver) de cada um dos centros onde se desenvolverá a pesquisa.

CAPÍTULO IX

DOS REQUISITOS ÉTICOS

1. Comitê de Ética:

Os pesquisadores principais deverão assegurar a participação de um Comitê de Ética independente dos pesquisadores intervenientes na pesquisa clínica. Os Comitês deverão estar compostos por pessoas provenientes de diferentes áreas, incluindo profissionais de distintas disciplinas e pessoas ou entidades de comprovada trajetória em aspectos relacionados à ética e à defesa dos direitos humanos.

Este comitê poderá, quando considerar necessário, realizar consultas com especialistas em temas específicos.

2. Consentimento Informado

Será requisito indispensável para a autorização de uma pesquisa clínica a apresentação de um termo de consentimento livre e esclarecido, que será assinado pelo paciente / voluntário sadio, na presença de pelo menos uma testemunha de acordo com a legislação vigente em cada um dos Estados Parte. O mesmo só será válido quando constar claramente que o paciente foi informado da confidencialidade da informação, dos objetivos, métodos, vantagens previstas, opções terapêuticas e possíveis riscos inerentes à pesquisa, assim como dos incômodos que esta possa acarretar, e que é livre para retirar seu consentimento de participação, em qualquer momento, sem explicar as causas, com exceção dos casos em que existirem razões que

ponham em perigo a saúde ou a vida do paciente/ voluntário sadio, devidamente justificadas. Isso não deverá levar a nenhum prejuízo para o paciente / voluntário sadio. A transgressão deste requisito dará motivo a um imediato cancelamento da pesquisa clínica nos centros infratores, por parte da autoridade sanitária competente, sem prejuízo das ações legais que possam corresponder, de acordo com a legislação vigente em cada Estado Parte.

No caso em que o paciente / voluntário sadio não possa por si próprio dar o consentimento, deverá ser colhido de seu representante legal, de acordo com a legislação vigente em cada Estado Parte.

3. Recrutamento de pessoas para participar das pesquisas clínicas.

No caso em que para o recrutamento de pessoas sejam utilizados avisos através dos meios de comunicação, os mesmos deverão ser autorizados por um comitê de ética. Não deverá ser indicado, de forma implícita ou explícita, que o produto a ser investigado é eficaz e/ou seguro ou que é equivalente ou melhor que outros produtos existentes.

CAPÍTULO X

DA INFORMAÇÃO PRÉ-CLÍNICA.

A informação pré-clínica deverá ser adequada para justificar a natureza, extensão e duração da pesquisa.

A informação pré-clínica deve ser apresentada, sem exceção, para realização de pesquisas de farmacologia clínica de Fases I e II, ajustadas às características do produto a ser investigado. No caso de pesquisas de farmacologia clínica da Fase III, a informação pré-clínica deverá ser a apropriada e necessária para planejar e conduzir esta fase da investigação.

Para os estudos de bioequivalência de medicamentos em fase IV, não será imprescindível a apresentação da informação pré-clínica.

Para a realização de estudos de farmacologia clínica em fase IV ou com especialidades medicinais que tenham produtos similares autorizados para sua comercialização em países de alta vigilância sanitária, deverá ser apresentada uma síntese completa e bibliograficamente fundamentada da informação pré-clínica necessária.

1-Apresentação da Informação.

1.1. Material e Métodos:

1.1.1. **Plano Experimental:** detalhado e fundamentado.

1.1.2. **Produto empregado** com indicação de número de lote, nº do protocolo de controle de qualidade do mesmo, data do vencimento, etc.

1.1.3. **Animais utilizados e/ou modelos substitutivos** com indicação de número, espécie, cepa, sexo, idade, peso, etc.

1.1.4. **Condições experimentais** com indicação de doses, frequência e vias de administração, tipo de alimentação, etc

1.2. **Resultados:**

Os resultados obtidos, favoráveis ou não, deverão ser apresentados em sua totalidade, registrando os gráficos, fotografias, tabelas, dados originais e, quando for o caso, a correspondente análise estatística, de forma tal que permitam uma avaliação crítica e independente da interpretação dos autores.

1.3. **Discussão dos Resultados e Conclusões.**

Os dados obtidos na pesquisa deverão ser analisados de maneira tal que a conclusão permita caracterizar o medicamento em estudo, farmacológica e toxicologicamente, evidenciando suas ações farmacológicas, possíveis efeitos colaterais e sua margem de segurança.

1.4. **Bibliografia**

1.5. **Excipientes:**

Para todo excipiente sem antecedentes de utilização em medicina humana, deverão ser apresentados estudos que avaliem a segurança em seu emprego.

2. Os estudos deverão incluir:

2.1. **Objetivos:**

2.1.1. Propriedades farmacológicas e potencial terapêutico do composto a ser estudado, relacionando-as em forma qualitativa e quantitativa com a indicação terapêutica que se preconiza.

2.1.2. Margem de segurança e efeitos colaterais previsíveis nas condições de emprego terapêutico no homem.

3. **Farmacologia Pré-clínica**

3.1. **Farmacodinamia**

Os estudos farmacodinâmicos deverão demonstrar o efeito terapêutico previsto do medicamento e os possíveis mecanismos de ação de seu(s) princípio(s) ativo(s). Estes estudos deverão ser extensivos aos

principais órgãos e sistemas, para determinar não só o efeito terapêutico previsto, senão revelar outros possíveis efeitos, quer sejam convenientes do ponto de vista terapêutico ou nocivos.

Realizar-se-ão pesquisa de:

3.1.1. Farmacodinâmica especial: deverão ser demonstrados os efeitos farmacodinâmicos em relação às indicações propostas: curvas, dose/efeito, tempo/efeito, etc.

3.1.2. Farmacodinâmica geral: deverão ser realizados estudos sobre os sistemas: cardiovascular, respiratório, nervoso central, nervoso vegetativo, neuromuscular, urinário, endócrino, digestivo, etc..

3.1.3. Interações farmacodinâmicas: deverão ser realizados estudos que permitam inferir as possíveis interações deste tipo.

3.1.4. Mecanismo de ação possível: deverão ser descritos o(os) mecanismo(s) de ação dos princípios ativos, surgidos da pesquisa.

3.2. **Farmacocinética**

Os estudos farmacocinéticos servirão para estabelecer a velocidade e magnitude da absorção, o modelo de distribuição, os tipos de biotransformação, a velocidade e vias de eliminação e a localização do princípio ativo nos tecidos.

Deverão ser realizadas pesquisas de:

3.2.1. Farmacocinética com dose única.

3.2.2. Farmacocinética depois de administração repetida.

3.2.3. Distribuição em animais normais e gestantes.

3.2.4. Biotransformação.

3.2.5. Excreção

3.2.6. Interações farmacocinéticas.

4. **Toxicologia Pré- Clínica.**

4.1. **Toxicologia geral**

Deverão ser realizados estudos de:

4.1.1. Toxicidade aguda: os estudos deverão ser realizados pelo menos em três espécies, das quais uma deverá ser de não roedores. Deverão ser utilizadas pelo menos duas vias de administração, uma das quais deverá estar relacionada com a que se recomenda para o uso terapêutico proposto, e a outra deverá assegurar a absorção do fármaco.

Deverão ser registrados:

4.1.1.1. Aparecimento e duração dos efeitos tóxicos, relação dose - efeito e sua reversibilidade, diferenças relacionadas com a via de administração para o uso terapêutico proposto e a outra via que garantirá a absorção do fármaco.

4.1.1.2. Sintomas de toxicidade e causas de morte.

4.1.1.3. Parâmetros bioquímicos e hematológicos.

4.1.1.4. Observações clínicas e anatomopatológicas.

4.1.1.5. Dose tóxica estimada.

4.1.2 Toxidade sub aguda a doses repetidas.

Deverá ser realizada em pelo menos em duas espécies, uma das quais deverá ser não roedores.

A duração deverá ser de 12 a 24 semanas, de acordo com a natureza do produto, emprego terapêutico proposto e espécie de animal utilizada.(tabela I).

A via de administração deverá estar relacionada com o emprego terapêutico proposto. Deverão ser utilizadas o mínimo de três doses, sendo que a maior deverá produzir efeitos tóxicos demonstráveis e a menor deverá relacionar-se com a dose terapêutica proposta, tendo em conta a sensibilidade da espécie utilizada.

Deverão ser registrados:

4.1.2.1. Aparecimento de efeitos tóxicos, relação dose - efeito e sua reversibilidade, diferenças relacionadas com o sexo e a espécie.

4.1.2.2. Morbidade e mortalidade

4.1.2.3. Parâmetros bioquímicos, hematológicos e de nutrição (evolução do peso, consumo de água, etc)

4.1.2.4. Observações clínicas e anatomopatológicas

4.1.2.5. Dose de efeito não tóxico.

4.1.2.6. Dose tóxica.

4.1.2.7. Órgãos brancos.

4.1.3. Toxidade crônica (doses repetidas).

Deverão ser utilizadas pelo menos duas espécies, uma das quais será não roedores.

A duração deverá ser de no mínimo 24 semanas, de acordo com a natureza do produto, emprego terapêutico proposto e espécie animal a ser

utilizada (tabela I).

A via de administração deverá estar relacionada ao emprego terapêutico proposto. Deverão ser utilizadas um mínimo de três doses, sendo que a maior deverá produzir efeitos tóxicos demonstráveis, e a menor deverá relacionar-se com a dose terapêutica proposta, tendo em conta a sensibilidade da espécie utilizada.

Deverão ser registrados:

4.1.3.1. Aparecimento de efeitos tóxicos, relação dose -efeito e sua reversibilidade, diferenças relacionadas com sexo e espécie.

4.1.3.2. Morbidade e mortalidade

4.1.3.3. Parâmetros bioquímicos, hematológicos e de nutrição (evolução do peso, consumo de água, etc).

4.1.3.4. Observações clínicas e anatomopatológicas.

4.1.3.5. Dose de efeito não-tóxico.

4.1.3.6. Dose tóxica estimada.

4.1.3.7. Órgãos brancos.

Tabela I : Normas gerais que deverão ser observadas a respeito do tempo de administração nos estudos toxicológicos.

Período de administração no homem	Período proposto em mais de uma espécie de animais de experimentação
Dose única ou em pequeno número	Duas semanas, no mínimo
Até quatro semanas	Três a vinte e seis semanas
Mais de quatro semanas	Vinte e seis semanas, no mínimo, sem incluir os estudos de carcinogenicidade.

4.2. **Toxicidade especial**

Deverão ser realizados estudos para demonstrar:

4.2.1. Efeitos sobre a fertilidade.

4.2.2. Estudos de embriotoxicidade (principalmente teratogenicidade) e toxicidade peri e pós-natal. Deverão ser apresentados estudos realizados em pelo menos duas espécies, uma das quais deverá ser não roedores.

Deverão empregar-se um mínimo de três níveis de doses, sendo que a maior deverá ser subtóxica.

4.2.2. Atividade mutagênica.

Deverá ser demonstrada, mediante provas:

4.2.2.1. "In vivo"

4.2.2.2. "In vitro" com e sem ativação metabólica.

4.2.3. Potencial oncogênico/ carcinogênico.

Deverão ser demonstrados mediante provas:

4.2.3.1. "In vivo"

4.2.3.2. "In vitro"

4.2.4. Outros estudos: quando forem necessários deverão ser realizados e informados os resultados de:

4.2.4.1. Estudos de irritação local (dérmica, ocular, retal, vaginal, etc).

4.2.4.2. Estudos de sensibilização.

4.2.4.3. Outros estudos programados de acordo com a natureza do produto.

Capítulo XI

DA INFORMAÇÃO CLÍNICA.

A documentação a ser apresentada deverá conter os seguintes elementos:

1. Informação Geral
Ver capítulo III. Princípios Básicos.
2. Informação Clínica:

2.1. Fase do processo de pesquisa clínica:

Deverá ser especificada e fundamentada a Fase de Investigação Clínica na qual se realizará a pesquisa (I, II, III ou IV).

2.2. Pesquisa da Fase I

Deverá ser apresentada toda a informação pré-clínica necessária.

As mesmas realizar-se-ão em centros devidamente equipados e autorizados para essa finalidade.

É o primeiro estudo em seres humanos com um novo princípio ativo ou nova formulação, realizada geralmente em voluntários sadios (excepcionalmente, para determinadas patologias, em pacientes). Estas pesquisas têm por objetivo estabelecer uma avaliação preliminar da segurança. É recomendável que a dose máxima a ser administrada seja 1/10 da dose considerada segura nos estudos pré-clínicos, realizados na espécie que haja demonstrado ser mais sensível, ou naquela com mais estreita semelhança biológica ao homem, do perfil farmacocinético e, quando possível, do perfil farmacodinâmico. As pessoas engajadas nesta fase não deverão ser expostas a mais de três doses do fármaco em pesquisa. O aumento da dose deve ser feito de maneira cautelosa (não superando o dobro da dose anterior). Depois da administração de cada dose deverão ser realizados os estudos pertinentes de tolerância. Esta fase se realiza em um número reduzido de pessoas.

Estas pesquisas têm por objetivo estabelecer os parâmetros farmacocinéticos, a dose única e/ou dose múltipla e, em especial, a biodisponibilidade absoluta da forma farmacêutica, a fim de estabelecer a dose e o regime posológico. Ao mesmo tempo se realiza uma avaliação da segurança do preparado.

2.3. Pesquisa em Fases II, III e IV.

Deverá ser apresentada informação detalhada a respeito das observações realizadas durante as fases prévias, incluindo informação pré-clínica.

Fase II

Pesquisa Terapêutica Piloto.

Os objetivos da Pesquisa Terapêutica Piloto são demonstrar a atividade e estabelecer a segurança, a curto prazo, do princípio ativo em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica. As pesquisas deverão ser realizadas em um número limitado de pessoas e freqüentemente são seguidos de um estudo comparativo. Nesta fase também se determinam os intervalos de doses apropriadas e os regimes de administração. Deve ser possível também estabelecer as relações dose - resposta, com o objetivo de obter antecedentes sólidos para o desenho de estudos terapêuticos ampliados (Fase III).

Fase III

Pesquisa Terapêutica Ampliada

São pesquisas realizadas em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar:

3.1. O resultado risco/benefício a curto e longo prazo das formulações do princípio ativo.

3.2. De maneira global o valor terapêutico relativo.

Examina-se nesta fase o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento e/ou especialidade medicinal (por exemplo interações clinicamente relevantes, principais fatores modificadores do efeito, tais como idade, etc).

O desenho da pesquisa será preferentemente aleatório e duplo cego, sendo também aceitável outros desenhos, como por exemplo o de segurança a longo prazo.

Geralmente estas pesquisas se realizam tendo em conta quais serão as condições normais de utilização do medicamento e/ou especialidade medicinal.

Fase IV

Pesquisa Pós-comercialização

São pesquisas realizadas depois de comercializado o medicamento e/ou especialidade medicinal.

Estas pesquisas são executadas de acordo com as bases firmadas para autorização do medicamento e/ou especialidade medicinal. Geralmente são Estudos de Vigilância Pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o aparecimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de aparecimento das já conhecidas e as estratégias de tratamento.

Nas pesquisas de Fase IV devem ser seguidas as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às pesquisas de fases anteriores.

Depois que um medicamento e/ou especialidade medicinal tenha sido comercializado, as pesquisas clínicas desenvolvidas com o objetivo de explorar novas indicações, novos métodos de administração ou novas associações, são considerados como estudos de novo medicamento e/ou especialidade medicinal.

Nesta fase se realizarão também os estudos específicos de Farmacoepidemiologia, Farmacovigilância e Bioequivalência

Estes estudos têm por objetivo estabelecer o valor terapêutico, a eficácia do produto, o aparecimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de aparecimento das já conhecidas (estratégia de tratamento) e o possível aparecimento de novas propriedades terapêuticas - inclusão de um plano de notificação de farmacovigilância sistematizado.

3. Protocolo

Deverá ser elaborado e apresentado para sua autorização um documento que contenha a seguinte informação:

3.1. **Informação Geral**

- 3.1.1. Título do projeto
- 3.1.2. Nome do pesquisador responsável
- 3.1.3. Nome dos centros onde se realizará a pesquisa.
- 3.1.4. Profissão das pessoas que colaborarão com a pesquisa (médico, bioquímico, farmacêutico, químico, enfermeira, estatístico, ou outros profissionais de saúde.
- 3.1.5. Nome do patrocinador (se houver)

3.2. **Justificativa e Objetivos**

- 3.2.1. Objetivo da pesquisa
- 3.2.2. Motivos para sua execução
- 3.2.3. Antecedentes e informações essenciais, com as referências bibliográficas respectivas.

3.3. **Aspectos Éticos**

- 3.3.1. Considerações éticas gerais sobre a pesquisa, desde o ponto de vista dos direitos das pessoas sujeitas ao estudo.
- 3.3.2. Descrição da forma com que as pessoas sadias ou enfermas submetidas ao estudo serão informadas, bem como o modelo de formulário de consentimento informado.

3.4. **Cronograma de trabalho:**

- 3.4.1. Descrição do cronograma de trabalho com especificação dos períodos de início, duração e finalização.

3.5. **Descrição da Pesquisa**

- 3.5.1. Fase da farmacologia clínica em que se desenvolverá a pesquisa.
- 3.5.2. Especificação do tipo de estudo: controlado, piloto, cruzado, ou outros, de acordo com as características do medicamento pesquisado.
- 3.5.3. Descrição do método de randomização.
- 3.5.4. Descrição do desenho do estudo cruzado, paralelos, ou outros.
- 3.5.5. Especificação dos fatores de redução de vieses, se for o caso.

3.6. **Crítérios de Seleção.**

- 3.6.1. Especificação da amostra (voluntários sadios, pacientes), incluindo faixa de idade, sexo, grupo étnico, fatores prognósticos, etc.
- 3.6.2. Critérios diagnósticos de admissão, claramente especificados.
- 3.6.3. Descrição exaustiva dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.

3.6.4. Descrição de critérios de retirada da pesquisa.

3.7. **Tratamentos**

3.7.1. Descrição dos tratamentos a serem administrados aos grupos, mencionando de forma clara e os produtos que serão utilizados, especificando os princípios ativos, formas farmacêuticas, concentrações, tanto para os grupos em tratamento como controles.

3.7.2. Descrição dos períodos em que se administrará cada um dos tratamentos, em cada um dos grupos.

3.7.3. Justificativa ética e científica do emprego de placebos, nos casos em que os mesmos forem utilizados.

3.7.4. Descrição das doses, formas e vias de administração.

3.7.5. Normas de utilização dos tratamentos concomitantes, quando os mesmos forem utilizados.

3.7.6. Descrição das medidas a serem implementadas para garantir a utilização segura dos produtos em estudo.

3.7.7. Descrição das medidas para promover e controlar o rigoroso cumprimento das instruções referidas para o desenvolvimento da pesquisa.

3.8. **Avaliação da Eficácia**

3.8.1. Especificação dos parâmetros selecionados para avaliação.

3.8.2. Descrição dos métodos de medição e registro dos efeitos produzidos sobre os parâmetros selecionados para os produtos em estudo.

3.8.3. Descrição das análises e procedimentos especiais que serão utilizados (farmacocinéticos, clínicos, de laboratório, imagenológicos, etc) em relação ao seguimento dos parâmetros selecionados e ao possível risco da pesquisa clínica.

3.9. **Eventos e Efeitos Adversos**

3.9.1. Metodologia empregada para o registro dos eventos e/ou efeitos adversos.

3.9.2. Descrição das condutas a seguir, no caso de surgimento de complicações.

3.9.3. Especificação do local onde estarão guardados os envelopes lacrados com os códigos da pesquisa e dos procedimentos para efetuar sua abertura em caso de emergência.

3.9.4. Informação sobre a notificação de eventos e/ou efeitos adversos graves, incluindo quem informará, a quem será encaminhada, e prazo para entrega, que será de 48 (quarenta e oito) horas.

3.10. **Aplicação Prática**

3.10.1. Matriz específica e detalhada para todas as etapas e procedimentos.

3.10.2. Especificação dos possíveis desvios do protocolo e

instruções sobre os procedimentos a serem seguidos no caso de os mesmos se apresentarem.

3.10.3. Especificação das obrigações e responsabilidades dentro da equipe de pesquisadores.

3.10.4. Considerações sobre a confidencialidade da informação.

3.11. **Registro da Informação.**

3.11.1. Procedimentos para o arquivo geral da informação registrada e das listas especiais de pacientes. Os registros deverão permitir uma identificação fácil de cada voluntário (sadio ou enfermo) devendo-se incluir uma cópia do Formulário de Registro Individual.

3.11.2. Procedimentos para o tratamento e processamento de registros de eventos e efeitos adversos com o produto em pesquisa.

3.12. **Avaliação da informação e metodologia estatística a empregar.**

3.12.1. Descrição da forma em que serão avaliados os resultados obtidos.

3.12.2. Metodologia informática a ser utilizada.

3.12.3. Descrição dos métodos de tratamento da informação obtida das pessoas que se retiraram da pesquisa.

3.12.4. Controle de qualidade dos métodos e processos de avaliação.

3.12.5. Descrição pormenorizada dos métodos estatísticos a serem utilizados.

3.12.6. Número de pacientes/ voluntários sadios que integraram a pesquisa.

3.12.7. Fundamentação da escolha do tamanho da amostra, incluindo cálculos sobre a potência da prova e sua justificativa clínica.

3.12.8. Nível de significação estatística a ser utilizado.

3.12.9. Normas para a finalização da pesquisa.

3.13. **Bibliografia.**

Anexar as referências bibliográficas utilizadas para preparação do Protocolo

3.14. **Resumo do Protocolo**

Incluir um resumo do Protocolo apresentado.

3.15. **Formulário de Registro Clínico Individual.**
Deverá conter, minimamente, a seguinte informação:

3.15.1. Nome do pesquisador principal e do centro onde se realizará a pesquisa.

3.15.2. Data, lugar e identificação da pesquisa.

3.15.3. Identificação da pessoa que está sendo pesquisada.

3.15.4. Idade, sexo, altura, peso e raça da pessoa.

3.15.5. Características particulares (hábitos, por exemplo de fumar, dieta especial, gravidez, tratamentos anteriores, etc)

3.15.6. Diagnóstico (indicação para a qual o produto será administrado , de acordo com o protocolo):

3.15.7. Observância dos critérios de inclusão e exclusão;

3.15.8. Duração da doença. Tempo transcorrido desde a última crise (se corresponder);

3.15.9. Dose, esquema terapêutico e administração do medicamento. Informação sobre o cumprimento do tratamento;

3.15.10. Duração do tratamento;

3.15.11. Emprego concomitante de outros medicamentos e/ou intervenções terapêuticas não farmacológicas;

3.15.12. Regimes dietéticos (se houver)

3.15.13. Registro da avaliação de cada parâmetro estudado (qualitativo e/ou quantitativo)

3.15.14. Os exames de laboratório e/ou controles biológicos deverão se basear em planilhas que correspondam à seguinte descrição (Tabela II)

Tabela II - Modelo de Planilha de Registro de Exames de Laboratório

Exame de Laboratório	Valor Normal para o laboratório	EXAMES REGISTRADOS						
		Inicial	Subsequentes					Terminal
			I	II	III	IV	V	
Registrar aqui os exames realizados	Cada exame de laboratório terá registrado nesta coluna os valores normais para a técnica empregada							

Serão utilizadas tantas planilhas individuais quantas requeira a pesquisa.

3.15.15. Registro de eventos e/ou efeitos adversos (tipo, duração, intensidade etc) conseqüências e medidas tomadas.

3.15.16. Razões para a interrupção da pesquisa e/ou violações dos códigos estabelecidos.

3.16. **Princípios ativos e/ou placebos.**

Os princípios ativos em estudo ou os placebos empregados deverão estar rotulados com uma legenda que os identifique por seu nome genérico ou seu número de registro, e que expresse a destinação de pesquisa que terão .

3.17. **Combinações (Associações)**

Serão admitidas as pesquisas de farmacologia clínica das associações quando estiverem cientificamente fundamentadas, devendo ajustarem-se às normas anteriormente expostas.

3.18. **Modificações no Protocolo**

Toda modificação nos protocolos de pesquisa e seus anexos deverá ser comunicada previamente às autoridades competentes.

Capítulo XII

Da Participação de Auditorias Independentes.

No caso de participação de uma Auditoria Independente, contratada pelo patrocinador, deverá constar tal circunstância com a documentação que a credencie, assim como o endereço, código postal, telefone, fax e correio eletrônico da auditoria contratada.

A presença de uma auditoria independente não exime o pesquisador responsável da responsabilidade que lhe compete, de acordo com o exigido no Capítulo IV da presente norma.

Capítulo XIII

Das Pesquisas Clínicas com Psicofármacos.

Os protocolos de pesquisas clínicas com psicofármacos exigirão para sua aprovação uma declaração da Direção Técnica do laboratório patrocinador, detalhando o lote de produção a ser utilizado e uma lista completa dos médicos participantes autorizados a receber os psicofármacos motivo do estudo.

Os médicos terão, também, que assinar uma declaração pela qual se responsabilizam pela correta distribuição do psicofármaco e se comprometem a não entregar a medicação sujeita a pesquisa clínica exceto aos pacientes participantes da pesquisa, sob pena das sanções mais severas que prescrevem a lei.

A Direção Técnica e a Direção Médica ou Departamento Médico ou a estrutura análoga do laboratório patrocinador, em conjunto com o pesquisador responsável, informarão à autoridade sanitária competente a cada 3 (três)

meses, por escrito, sobre a evolução da pesquisa clínica. Tal informação terá caráter de Declaração Juramentada e incluirá o número de pacientes internados, a quantidade de medicamento ou especialidade medicinal utilizada e o tempo de tratamento de cada paciente. O não cumprimento desses requisitos implicará no cancelamento da pesquisa clínica, sem prejuízo de outras sanções que correspondam, de acordo com a lei vigente.

No caso da pesquisa não ser patrocinada por laboratório, deverão ser tomados os cuidados expressos anteriormente e no que se refere à responsabilidade dos profissionais participantes deverá ser feito o registro da especialidade medicinal pesquisada, bem como dos pacientes que a recebem.

Anexo II

Definição de Termos (Glossário)

A

Alternativas Farmacêuticas: produtos que, dentro do conceito de

produto similar,

a) contêm o mesmo princípio terapêutico, sendo diferente a "salificação esterificação complexação" do mesmo, ou

b) apresentam-se em diferentes formas terapêuticas, possuindo a mesma via de administração, a mesma indicação terapêutica e a mesma posologia.

- **Arquivo de Informação de Pessoas Incorporadas à Pesquisa.**

Arquivos hospitalares, registro de consulta ou arquivos especiais que permitem assegurar a autenticidade da informação contida no Formulário de Registro Clínico Individual do protocolo e que pode ser verificada, e quando necessário, ser corrigida e completada. Devem respeitar-se as regulamentações do uso e consulta de tais documentos.

- **Associação ou Combinação de Princípios Ativos**

Especialidade medicinal que contém dois ou mais princípios ativos em quantidades fixas por unidade de forma farmacêutica.

- **ATC**

Ver classificação ATC.

- **Auditoria de uma Pesquisa Clínica**

É um exame sistemático feito independentemente das pessoas envolvidas na pesquisa, para determinar se a realização da mesma cumpre o protocolo autorizado e se a informação é consistente com a registrada. Por exemplo se os dados coletados ou informados no Formulário de Registro Clínico individual estão de acordo (são coincidentes) com aqueles encontrados nos arquivos do centro onde se realiza a pesquisa, assim como em outros registros originais.

- **Autoridade de Aplicação**

Entende-se por tal, a Autoridade Sanitária encarregada de cuidar do cumprimento de uma determinada norma.

B

- **Biodisponibilidade**

Refere-se à capacidade de uma determinada forma farmacêutica de liberar princípio ativo em um local e a uma velocidade adequados para obter uma concentração suficiente na biofase no momento oportuno.

O termo Disponibilidade dá a entender a capacidade de um princípio ativo de encontrar-se na biofase em concentrações adequadas para exercer sua ação.

Tendo em conta que não se pode determinar in vivo, em humanos, a concentração na biofase (salvo exceções) e, assumindo um equilíbrio entre as concentrações em soro e em biofase, admite-se como Biodisponibilidade a fração da dose de uma droga -administrada extravascularmente- em uma forma farmacêutica dada, que alcança a circulação sistêmica, e a velocidade com que o faz.

- **Bioequivalência**

Existindo equivalência química, dois medicamentos ou especialidades medicinais são bioequivalentes (biologicamente equivalentes), se administrados à mesma pessoa em igual regime de dose, têm biodisponibilidade similar.

- **Biotransformação**

É a modificação química que sofre um princípio ativo, ou qualquer outra substância exógena, durante sua passagem pelo organismo. A biotransformação na espécie humana ocorre preferentemente no fígado, e em menor grau na membrana gastrointestinal, no rim, pulmão e outros órgãos. É recomendável não empregar este termo como sinônimo de metabolismo ou desintoxicação.

- **Boas Práticas de Pesquisa Clínica**

É um modelo para estudos clínicos que compreende o desenho, condução, monitoração, terminação, auditoria, análise, comunicação e documentação das pesquisas clínicas, que assegura que a pesquisa seja científica e eticamente correta e que as propriedades clínicas do medicamento e/ou especialidade medicinal para diagnóstico, profilaxia ou terapêutica estejam apropriadamente documentadas.

C

- **CAS**

Ver Chemical Abstract Service

- **Certificação de Auditoria**

Certificado que confirma a realização de uma auditoria adequada.

- **Chemical Abstract Service - CAS**

Sistema de classificação codificada de substâncias químicas. Aporta informação básica sobre características físico - químicas dos princípios ativos.

- **Classificação ATC**

Anatomical Therapeutic and Chemical Classification

Sistema de classificação de medicamentos criado pelo Conselho Nórdico de Medicamentos, recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e empregado pelo Centro Colaborativo para o Monitoramento Internacional de Medicamentos.

Este sistema de classificação é continuamente revisado pelo Conselho Nórdico de Medicamentos sob a coordenação do Centro Colaborativo para Metodologia sobre Estatística de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde, com sede em Oslo.

A classificação ATC é do tipo "Alfa-numérica" que responde ao seguinte ordenamento:

- ? Primeiro Nível (Alfa): Indica Grupo Anatômico, ou seja, órgão, aparelho ou sistema sobre o qual atua principalmente o medicamento.
- ? Segundo Nível (Numérico): Indica o Grupo Terapêutico principal.
- ? Terceiro Nível (Alfa): Indica o Subgrupo Terapêutico.
- Quarto Nível(Alfa): Indica o Subgrupo Químico Terapêutico.
- ? Quinto Nível (Numérico): Indica o Princípio Ativo.

- **Comitê de Docência e Pesquisa**

Grupo de profissionais da saúde, constituído com o objetivo de estabelecer que as pesquisas clínicas realizadas em determinado estabelecimento de saúde cumpram com as normas do método científico.

Por extensão, uma pesquisa clínica cientificamente inaceitável não é eticamente aceitável.

- **Comitê de Ética**

Grupo independente (da pesquisa) de pessoas (institucional, regional ou nacional) constituído por profissionais médicos e não médicos e por não profissionais, que têm a responsabilidade de assegurar a proteção da integridade e direitos humanos das pessoas participantes da pesquisa. Considera, portanto, a ética geral do estudo, reafirmando deste modo publicamente a segurança da pesquisa. Os Comitês de Ética se constituirão e exercerão suas tarefas, livres de influência daquelas pessoas que conduzem ou intervêm na pesquisa clínica (pesquisadores, patrocinador, etc).

- **Comunicação Final**

Relatório Final

Descrição completa e pormenorizada da pesquisa depois de finalizada, que compreende: a descrição de materiais e métodos experimentais (incluindo a dos materiais e métodos utilizados e a metodologia estatística), avaliação dos resultados com sua análise estatística e uma apreciação crítica (discussão) ética, estatística e clínica da pesquisa.

- **Comunicação Periódica**

Relatório Periódico

Informe encaminhado trimestralmente à autoridade de aplicação pelo pesquisador responsável, no qual constam os resultados parciais e o grau de progresso de pesquisa.

- **Condições Experimentais**

Condições rigorosamente estabelecidas de tempo, espaço, acondicionamento, manutenção, medição, avaliação, etc que devem ser fixadas antes da realização de uma pesquisa e que devem ser mantidas durante a realização da mesma.

- **Confidencialidade**

Manutenção da privacidade das pessoas envolvidas na pesquisa clínica incluindo sua identidade e toda a informação médica pessoal.

- **Consentimento assinado pelos pesquisadores**

Documento assinado e datado, por meio do qual os pesquisadores se comprometem a realizar a pesquisa respeitando o sentido literal e o espírito da declaração de Helsinki e suas revisões periódicas, com o objetivo de salvaguardar a integridade e dignidade humanas.

- **Consentimento informado**

O consentimento informado é a documentação que confirma a participação voluntária das pessoas em uma pesquisa clínica particular. Só poderá ser obtido depois que as mesmas hajam sido devidamente informadas a respeito da pesquisa em que vão participar, incluindo explicação do estado da pesquisa, seus objetivos, potenciais benefícios, riscos e inconvenientes, tratamentos alternativos de que se dispõe, da confidencialidade da informação e dos direitos das pessoas e suas responsabilidades, de acordo com as atualizações da Declaração de Helsinki.

- **Contrato**

Documento datado e assinado pelo pesquisador ou instituição e pelo patrocinador, que expressa os acordos e delegação e ou atribuição de responsabilidades. O protocolo pode servir como contrato quando contém tal informação e está assinado.

- **Controle de Qualidade**

Técnica de funcionamento e atividades existentes dentro do sistema de garantia de qualidade para verificar que os requisitos de qualidade da pesquisa sejam cumpridos. As atividades de controle de qualidade abrangem todos os membros do grupo de pesquisa incluindo o patrocinador e a organização de serviços de pesquisa, envolvidos no planejamento, condução, monitorização, avaliação e relatórios de uma pesquisa clínica, incluindo o processamento da informação, com o objetivo de evitar que as pessoas envolvidas em uma pesquisa sejam expostas a riscos desnecessários ou que se chegue a conclusões equivocadas, baseadas em informações pouco confiáveis.

- **Critérios de Inclusão**

Critérios de Admissão

Conjunto de variáveis selecionadas para descrever uma determinada situação de base.

- **Critérios de Exclusão**

Condições cuja presença determina que a pessoa seja excluída da pesquisa.

- **Cronograma**

Descrição escrita da distribuição das atividades no tempo.

- **Curriculum Vitae**

Documento em que se registram os dados pessoais e antecedentes profissionais, docentes e de pesquisa de uma pessoa.

- **Curva Dose - Resposta**

Representação gráfica da expressão matemática da relação entre a dose de um princípio farmacologicamente ativo e o seu efeito. Da análise dessa curva surgem indicadores farmacodinâmicos tais como Dose Efetiva 50 (DE 50), Potência Relativa, Efeito Máximo, etc.

- **Curva Efeito - Tempo**

Representação gráfica da expressão matemática da relação entre tempo transcorrido desde a administração de uma determinada dose de um princípio ativo e a evolução temporal de efeito do mesmo.

D

- **Dados Originais**

São todos os registros ou cópias autenticadas das observações originais, achados clínicos ou outras atividades de uma pesquisa clínica, necessários para a reconstrução e avaliação do estudo. Tal informação inclui: pesquisas de laboratório, atas, cálculos e documentos, registro de dados em instrumentos automáticos ou exatos, , cópias confirmadas, microfichas etc. Inclui, também, negativos fotográficos, vídeo-gravações, microfilmagens ou meios magnéticos.

-

CDI

Ver Denominação Comum Internacional

- **Declaração de Helsinki**

Princípios éticos recomendados para orientar a experimentação de medicamentos em seres humanos. Estes princípios foram propostos pela Associação Médica Mundial em 1964 e foram revisados posteriormente em 1975. Substitui o Código ou Decálogo de Nüremberg formulado em 1947, como documento básico de aprovação internacional. Os princípios enunciados reconhecem os direitos das pessoas em experimentação e a primazia de sua saúde e segurança sobre qualquer interesse científico e social. Esta Declaração foi atualizada pelas Assembléias Médicas Mundiais 29^a (Tóquio, Outubro de 1975), 35^a (Veneza, Outubro de 1983) e 41^a (Hong Kong setembro de 1989).

- **Denominação Comum Internacional para Substâncias Farmacêuticas - DCI**

Nome comum para os princípios ativos, recomendado pela Organização Mundial da Saúde, com o objetivo de se conseguir uma identificação internacional. As denominações empregadas apresentam-se em latim, espanhol, francês, inglês e russo.

- **Discussão dos Resultados**

Processo intelectual (que deve ser claramente escrito) mediante o qual se interpreta a informação coletada durante pesquisa (resultados). Para tanto, deve-se ter em conta o seguinte:

- a) Significação e limitação dos resultados obtidos;
- b) Comentário e explicação da coerência e das contradições entre si, dos dados obtidos;
- c) Comentário e explicação da consistência e inconsistência dos dados obtidos com os de outros pesquisadores;
- d) Possíveis implicações e outras deduções derivadas de pontos anteriores;
- e) Novas perguntas ou problemas formulados a partir desta discussão e possíveis linhas futuras de pesquisa.

- **Desenho Experimental**

É a forma em que se fixa, sobre bases estatísticas, as relações entre indivíduos, os estímulos, as respostas e qualquer outra variável que se tenha em conta para se proceder à verificação experimental da hipótese.

- **Documentação**

São todos os registros de qualquer tipo (incluindo documentos, registros magnéticos óticos, etc) que descrevem os métodos e condução da pesquisa, fatores que os afetam e ações tomadas.

Incluem: o protocolo, cópias dos requisitos apresentados à autoridade de aplicação, autorizações (da autoridade competente, do comitê de ética, do comitê de docência e pesquisa, etc), curriculum vitae dos pesquisadores, formulários de consentimentos, informes de monitoramento, certificados de auditorias, correspondência, parâmetros de referência, dados originais, formulário de registro clínico individual, comunicações periódicas e comunicação final.

- **Dosificação**

Posologia

Descreve a dose de um medicamento, os intervalos entre as administrações e a duração do tratamento. Não se deve confundir com o termo Dose.

- **Dose**

Quantidade de princípio ativo que se administra de uma só vez.

- **Dose Tóxica**

Quantidade de princípio ativo que produz um efeito tóxico (funcional ou estrutural) tanto em animais, como em seres humanos.

- **Equação Benefício ? Riscos**

É a proporção entre os benefícios e os riscos que apresenta o emprego de um medicamento e/ou especialidade medicinal. É útil para expressar uma apreciação sobre a utilidade de um medicamento e/ou especialidade medicinal na prática médica, baseada em dados de eficácia e segurança, assim como em considerações de seu possível emprego abusivo, a gravidade e prognóstico da enfermidade ou condição patológica, etc.

O conceito pode aplicar-se a um só medicamento e/ou especialidade medicinal ou para comparar a dois ou mais medicamentos e/ou especialidades medicinais.

- **Equação Benefício/ Risco/ Custo**

Esta relação deve ter-se em conta quando um medicamento ou especialidade medicinal é administrado a um indivíduo em seu benefício direto e/ou da comunidade à qual pertence. Custo compreende um conceito econômico e social bem definido em Farmacoeconomia.

- **Efetividade**

É a capacidade de um medicamento e/ou especialidade medicinal para evitar e/ou retardar a evolução ou complicação de uma enfermidade ou estado patológico assim como melhorar a sobrevivência e a qualidade de vida. Resulta da utilização terapêutica adequada através do tempo.

- **Efeito Nocebo**

Efeitos indesejáveis determinados pela utilização de placebo.

- **Efeito Placebo**

Efeito clínico benéfico ou adverso (efeito nocebo) que se produz como resultado de uma intervenção médica incluindo a administração de um placebo. Em algumas circunstâncias pode representar de 30% a 60% do efeito usualmente obtido depois da administração de um medicamento ou especialidade medicinal que possua atividade farmacológica ou depois de qualquer outra intervenção apropriada.

- **Eficácia**

É a capacidade de um medicamento e/ou especialidade medicinal para corrigir um alteração fisiopatológica ou diminuir ? eliminar um determinado sinal ? sintomatologia. A eficácia surge dos resultados da pesquisa clínica controlada.

- **Ensaio Clínico**

ver Pesquisa Clínica

- **Equivalentes Farmacêuticos**

Medicamentos que contêm quantidade idêntica de iguais princípios ativos, por exemplo o mesmo sal ou ester em idênticas formas farmacêuticas, mas que não necessariamente contêm os mesmos excipientes. Como

consequência dois equivalentes farmacêuticos podem mostrar diferentes biodisponibilidades e atividades farmacológicas.

- **Especialidade Medicinal ou Farmacêutica**

Todo medicamento designado por um nome convencional, seja ou não uma marca de fábrica ou comercial, ou por nome genérico que corresponda à sua composição e conteúdo, preparado e embalado uniformemente para sua distribuição e consumo, de composição quantitativa definida, declarada e verificável, de forma farmacêutica estável e de ação terapêutica comprovável.

- **Especificidade**

É a capacidade de um teste de produzir resultados negativos em pessoas que não sofrem da enfermidade (verdadeiros negativos).

Estabelecimento de Saúde Autorizado

Entidade sanitária pública ou privada que reúne as condições humanas e materiais que garantam o rigor e a qualidade científica exigida.

- **Estudo clínico**

Ver Pesquisa clínica

Etiqueta para Produtos em Pesquisa

Etiqueta desenvolvida especificamente para produtos envolvidos em pesquisa clínica.

Todo medicamento e/ou especialidade medicinal submetida a pesquisa clínica, assim como o material empregado como controle deverá estar corretamente etiquetado, ressaltando que se trata de "Material para Pesquisa Clínica".

- **Evento Adverso**

Qualquer manifestação clínica ou biológica não desejada que se apresenta durante o tratamento com um medicamento ou especialidade medicinal, o qual não tem necessariamente uma relação de causalidade com o tratamento realizado ou com a pesquisa clínica em execução.

- **Evento Adverso Inesperado**

Experiência indesejada não referida (quanto à natureza, gravidade ou frequência) na informação para o pesquisador, no desenvolvimento da pesquisa ou na bibliografia.

- **Evento Adverso Sério**

É um acontecimento associado com morte, hospitalização do paciente, prolongamento da hospitalização, deficiência significativa ou persistente, incapacidade, ou que haja ameaça de morte em relação a uma pesquisa clínica.

- **Excreção**

Saída ou eliminação do organismo de um princípio ativo intacto ou de

seus metabólicos.

F

- **Falsificação de Dados**

Ato pelo qual se modificam arbitrariamente os dados originais ou se realizam análise de dados teóricos (não surgidos de uma realidade experimental).

- **Falso Negativo**

Resultado negativo de uma prova diagnóstica quando a pessoa tem a doença.

- **Falso Positivo**

Resultado positivo de uma prova diagnóstica quando a pessoa não tem a doença.-

- **Farmacocinética**

Em geral, são todas as modificações que um sistema biológico produz em um princípio ativo

Operacionalmente, é o estudo da cinética (relação quantitativa entre a variável independente tempo e a variável dependente concentração) dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos medicamentos (princípios ativos) e/ou seus metabólitos.

- **Farmacocinética Clínica**

Aplicação dos princípios farmacocinéticos para a utilização eficaz e segura dos medicamentos em seres humanos (sadios ou doentes). É de transcendental importância em relação à seleção e desenho dos regimes de dosificação.

- **Farmacocinética Linear**

Farmacocinética de primeira ordem; Farmacocinética de ordem 1;

Farmacocinética proporcional ou Farmacocinética dose independente.

Modelo farmacocinético aplicável quando a velocidade de passagem de um compartimento a outro é proporcional à concentração no primeiro compartimento (isto é, existe proporcionalidade direta entre a concentração do princípio ativo e a dose biodisponível).

- **Farmacocinética Não Linear**

Farmacocinética de ordem 0; Farmacocinética não proporcional ou

Farmacocinética dose dependente.

Modelo farmacocinético em que a velocidade de passagem de um compartimento a outro não é proporcional à concentração no primeiro compartimento.

- **Farmacodinamia**

Como conceito geral são todas as modificações que um princípio ativo produz em um sistema biológico.

Do ponto de vista prático, é o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos medicamentos e seus mecanismos de ação.

Antigamente era sinônimo de Farmacologia Experimental ou Pré-Clínica

- **Farmacoepidemiologia**

- 1) Na concepção clássica, estudo tradicional, porém não necessariamente observacional, diferentemente das pesquisas experimentais ou estudos clínicos controlados, dos efeitos terapêuticos ou adversos dos medicamentos em uma população de pacientes ou em determinados subgrupos da população. Estas pesquisas se iniciam depois que exista evidência incontestável da eficácia do medicamento, ou seja na Fase IV da pesquisa clínica, sendo necessárias, também, para determinar a efetividade do medicamento.
- 2) Também compreende a aplicação dos métodos epidemiológicos para determinar a efetividade e segurança dos medicamentos.
- 3) É atualmente considerada como a pesquisa do impacto produzido pelo medicamento em uma população determinada, em um momento determinado e em espaço também determinado.

- **Farmacovigilância**

É o conjunto de métodos, observações e disciplinas que permitem, durante a etapa de comercialização ou uso ampliado de um medicamento, detectar reações adversas e efeitos terapêuticos não previstos nas etapas anteriores de pesquisa. O objetivo da farmacovigilância é a avaliação permanente dos medicamentos vendidos com ou sem receita médica, através da identificação e quantificação de risco, empregando técnicas de análise populacional com base farmacoepidemiológica.

- **Fases da Farmacologia Clínica**

Ver Pesquisa Clínica

- **Arquivo Principal da Pesquisa Clínica**

Arquivo que contém informação clínica e demográfica das pessoas incluídas na pesquisa. Este arquivo é necessário para verificar a autenticidade da informação contida no formulário de registro clínico individual e, quando necessário, ter a possibilidade de corrigir ou completar a informação, desde que se respeitem as condições que regulamentam a consulta e utilização deste tipo de documentos (ver confidencialidade).

- **Fins Farmacoclínicos ou Farmacoterapêuticos**

Aplica-se à pesquisa clínica que tem por objetivo estabelecer a eficácia/efetividade e/ou segurança de um medicamento, assim como também é aplicável a estudos de farmacoepidemiologia.

- **Formulário de Registro Clínico Individual**

Case Report Form; CRF

É um documento planejado para recolher informação de cada voluntário,

sadio ou doente, durante o desenvolvimento da pesquisa, e que se encontra definido no protocolo autorizado. A informação será coletada por procedimentos que garantam a preservação, retenção e recuperação e será facilmente acessível para verificação, auditoria e inspeção.

- **Garantia de Qualidade**

Sistemas e processos estabelecidos para garantir que a pesquisa clínica seja realizada e que a informação obtida esteja de acordo com as Boas Práticas de Pesquisa Clínica, incluindo procedimentos éticos, relatórios, antecedentes pessoais, acadêmicos e de pesquisa. É validada através de um processo interno de controle de qualidade e de auditoria durante e depois da pesquisa, e aplicada aos procedimentos do ensaio clínico, assim como a todos os dados coletados.

O pessoal que realiza a auditoria, para garantir a qualidade, deve ser independente do grupo pesquisador.

I

- **Identificação de Princípios Ativos**

Trata-se de um ou mais métodos que permitem a identificação química de um princípio ativo de emprego potencial ou real em pesquisa farmacológica.

- **Indicação**

É a aplicação terapêutica de ação farmacológica melhor conhecida. Entende-se ação farmacológica melhor conhecida aquela que provém dos resultados obtidos em pesquisas clínicas controladas e/ou bibliografia internacional suficientemente validada (por exemplo, publicações que possuem árbitros independentes).

- **Índice Terapêutico**

Índice ou número que reflete a segurança relativa de um medicamento.

Geralmente calcula-se a partir da Curva Dose/Resposta obtida em animais de experimentação e se refere a relação DL 50/DE 50, ou seja, a razão entre a dose requerida para produzir efeito letal em 50% da população e a dose que produz o efeito farmacológico desejado em 50% da população estudada.

- **Informação para o Pesquisador**

Conjunto de dados para o pesquisador que consiste de toda informação relevante dos produtos em pesquisa, conhecidos antes do começo de uma pesquisa clínica, incluindo dados químicos ou farmacêuticos, toxicológicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos em animais de experimentação e no homem, e os resultados das pesquisas clínicas iniciais. Esta pode ser informação adequada para justificar a natureza, escala e duração da pesquisa proposta e avaliar a potencial segurança e necessidade de precauções especiais. Se surgirem novos dados, a informação original deve ser atualizada.

- **Inspeção**

Exame oficialmente conduzido, realizado por autoridades competentes, no local da pesquisa e/ou em domicílio do patrocinador, para assegurar o cumprimento das Boas Práticas de Pesquisa Clínica (por exemplo, revisão da condução da pesquisa, incluindo qualidade, pessoal envolvido, delegação de autoridade e auditoria).

- **Instruções para o Pessoal Auxiliar**

Conjunto de normas escritas em que se descrevem as funções de cada participante da pesquisa.

- **Interação Farmacológica**

Influência que tem um medicamento, alimento ou outra substância sobre o comportamento ou a eficácia de outro medicamento, quando ambos são administrados simultaneamente.

As interações podem ser Farmacodinâmicas (Sinergismo, Potenciação, Antagonismo) ou Farmacocinéticas (na absorção, distribuição, biotransformação e/ou excreção).

- **Intervalo de Variação da Dose**

Quantidade de medicamento (por exemplo em mg) que se encontra entre a dose mínima efetiva e a dose máxima efetiva e não tóxica.

J

- **Janela Terapêutica**

Quociente entre a concentração máxima efetiva (não tóxica) e a concentração mínima efetiva. Estima-se que se deve realizar o seguimento de dosificação dos pacientes que recebem princípios ativos, com uma janela terapêutica igual ou menor que dois (2).

M

- **Manual de Procedimento**

Ver: Sistemas Operacionais Normalizados

- **Margem de Segurança**

Indicador farmacodinâmico que expressa a diferença entre a dose tóxica (por exemplo DL 50) e a dose efetiva (por exemplo DE 50).

- **Margem Terapêutica**

É a relação entre a dose máxima tolerada, ou também tóxica, e a dose terapêutica (Dose tóxica/dose terapêutica). Em farmacologia clínica se emprega como equivalente de Índice Terapêutico.

- **Medicamento**

Toda preparação ou produto farmacêutico empregado para a prevenção, diagnóstico e/ou tratamento de uma enfermidade ou estado patológico, ou para modificar sistemas fisiológicos em benefício da pessoa a quem se administra.

- **Meta**

É o objetivo quantificado

- **Monitor**

Pessoa designada pelo patrocinador ou pela organização de serviços de pesquisa, responsável ante os mesmos por monitorizar e comunicar o cumprimento do protocolo autorizado e o progresso da pesquisa clínica, assim como para verificar a informação.

- **Morbidade**

Indicador epidemiológico (também empregado em farmacologia experimental) que avalia enfermidade. Epidemiologicamente se analisa mediante o emprego de indicadores tais como razões, proporções, taxas, risco relativo, odds ratio, excesso de risco, etc

- **Mortalidade**

Indicador epidemiológico (também empregado em farmacologia experimental) que avalia a morte. Epidemiologicamente se avalia mediante taxas (reais ou ajustadas).

N

- **Nome Genérico**

Nome adotado para distinguir um princípio ativo que pode estar amparado por uma marca de fábrica ou nome comercial.

Em geral, embora nem sempre, o nome genérico corresponde à Denominação Comum Internacional (DCI).

O

- **Objetivo**

Expressão clara, concisa, precisa e quantificável do que se deseja obter.

- **Organização de Contratos de Pesquisa**

Organização científica (comercial, acadêmica ou outra) à qual o patrocinador pode transferir alguma de suas tarefas e obrigações. Toda transferência de tarefas e obrigações deve estar expressa por escrito.

- **Órgão Branco**

Órgão diana; Órgão Objetivo

Termo que descreve o órgão sobre o qual atua um princípio ativo.

P

- **Patrocinador**

Pessoa individual, grupo de pessoas, empresa, instituição ou organização que assume a responsabilidade da iniciação, desenvolvimento e/ou financiamento de uma pesquisa clínica.

Quando um pesquisador independente assume toda a responsabilidade por uma pesquisa clínica, então ele assume, também, o papel de patrocinador.

São as seguintes as obrigações do patrocinador:

1. Solicitar a autorização para a realização da pesquisa clínica ao estabelecimento de saúde onde será realizada a mesma.
2. Solicitar autorização à autoridade de aplicação da presente norma para a realização da pesquisa clínica.
3. Propor o pesquisador principal cuja experiência profissional deve comprovar mediante a demonstração pertinente.
4. Facilitar ao pesquisador principal toda a informação química, farmacêutica, toxicológica e farmacológica (experimental e clínica) que garanta a segurança do medicamento ou especialidade medicinal, assim como toda a informação adicional necessária para a correta condução da pesquisa, na fase que motiva o mesmo.
5. Assegurar a vigilância da pesquisa, mediante a monitoramento da mesma.
5. Assegurar o cumprimento da apresentação dos relatórios periódicos e do relatório final, previstos na presente norma.

- **Pesquisa Clínica**

É um estudo sistemático, seguindo todas as normas do método científico em seres humanos voluntários, sadios ou enfermos, realizado com medicamentos e ou especialidades medicinais, com o objetivo de descobrir ou verificar os efeitos e/ou identificar reações adversas do produto pesquisado, e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo (biotransformação) e excreção dos princípios ativos, com o objetivo de estabelecer sua eficácia e segurança.

As pesquisas clínicas são classificadas em Fases I, II, III e IV como:

1. Fase I

É o primeiro estudo em seres humanos de um novo princípio ativo ou nova formulação, realizado geralmente em pessoas voluntárias. Estas pesquisas se propõem estabelecer uma avaliação preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e quando possível, um perfil farmacodinâmico. Salvo exceções devidamente fundamentadas, realizam-se em pequenos grupos de pessoas voluntárias sadias.

2. Fase II

Estudo Terapêutico Piloto

Os objetivos do Estudo Terapêutico Piloto são demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica. As pesquisas realizam-se em um número limitado (pequeno) de pessoas e frequentemente são seguidas de um estudo comparativo. Nesta fase também se determinam as dosagens apropriadas e os regimes de administração. Sendo possível, também se estabelecem as relações dose-resposta, com o objetivo de obter sólidos antecedentes para o desenho de estudos terapêuticos ampliados (Fase III).

3. Fase III

Estudo Terapêutico Ampliado

São estudos realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar:

3.1. A razão Risco/Benefício a curto e longo prazo das formulações do princípio ativo.

3.2. De maneira global (geral) o valor terapêutico relativo.

Exploram-se nesta fase o tipo e perfil das reações adversas mais freqüentes, assim como características especiais do medicamento e/ou especialidade medicinal(por exemplo: interações clinicamente relevantes, principais fatores modificatórios do efeito tais como idade etc.)

O desenho da pesquisa será preferentemente aleatório e "duplo-cego" mas também são aceitáveis outros desenhos, como por exemplo, os de segurança a longo prazo.

Geralmente estas pesquisas realizam-se tendo em conta as condições normais de utilização do medicamento e/ou especialidade medicinal.

4. Fase IV

Pós-comercialização

São pesquisas realizadas depois de comercializado o produto e/ou especialidade medicinal.

Estas pesquisas são executadas com a base nas características com que foi autorizado o medicamento e/ou especialidade medicinal. Geralmente são estudos de vigilância pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da freqüência de surgimento das já conhecidas, e as estratégias de tratamento.

Nas pesquisas de Fase IV devem-se seguir as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às pesquisas de fases anteriores.

Depois que um medicamento e/ou especialidade medicinal tenha sido comercializado as pesquisas clínicas desenvolvidas para explorar novas indicações, novos métodos de administração, ou novas combinações (associações) etc são consideradas como pesquisa de novo medicamento e/ou especialidade medicinal.

Nesta fase se realizam os estudos específicos de Farmacoepidemiologia, Farmacovigilância e Bioequivalência.

- **Pesquisa Clínica Controlada**

Pesquisa clínica no curso da qual se compara o resultado terapêutico de um tratamento em relação a um tratamento de referência ou a um placebo. Uma pesquisa deste tipo abrange o emprego de um grupo controle.

- **Pesquisa Clínica Cruzada**

Projeto experimental empregado na avaliação de dois ou mais tratamentos no qual todas as pessoas recebem, de forma consecutiva, cada um dos tratamentos.

- **Pesquisa Clínica Multicêntrica**

Pesquisa clínica conduzida de acordo com um protocolo único em vários centros de pesquisa e, portanto, realizada por mais de um pesquisador responsável, porém seguidos os mesmos procedimentos.

- **Pesquisa Pós- comercialização**

Ver Pesquisa Clínica (Fase IV)

- **Pesquisa Pré-Clínica**

Farmacologia Pré-Clínica: Fase 0

No desenvolvimento de um medicamento, são todas aquelas pesquisas que se realizam "in vitro" e/ou em animais de experimentação, projetadas com a finalidade de obter a informação necessária para decidir se se justificam pesquisas mais amplas em seres humanos sem expô-los a riscos injustificados. Muito embora as pesquisas pré-clínicas devam anteceder às pesquisas clínicas, aquelas que requeiram períodos prolongados para sua execução ou são pesquisas especiais, continuam durante as primeiras fases da pesquisa clínica.

- **Pesquisa Terapêutica Ampliada**

ver Pesquisa Clínica (Fase III)

- **Pesquisa Terapêutica Piloto**

ver Pesquisa Clínica II)

- **Pesquisador**

Pessoa responsável pela pesquisa clínica, bem como pelos direitos, saúde e bem estar das pessoas envolvidas na pesquisa clínica. O pesquisador principal pode ter qualificação e competência de acordo com as leis locais e regulamentos, evidenciada pela informação contida no Curriculum vitae atualizado e outras creditações.

Os cuidados médicos e dentais e as decisões sempre devem ser responsabilidade de uma pessoa clinicamente competente e legalmente habilitada para o exercício da medicina e/ou da odontologia.

- **Pesquisador Independente**

Pesquisador que não possui patrocinador e que assume toda a responsabilidade da pesquisa clínica.

- **Pesquisador Principal**

Pesquisador que atua como coordenador para certo tipo de pesquisa clínica, por exemplo pesquisas multicêntricas.

- **Pessoa em Pesquisa Clínica**

É a pessoa, que participa voluntariamente de uma pesquisa clínica e pode ser:

1. Uma pessoa sadia, envolvida na pesquisa.
2. Uma pessoa com uma condição não relacionada com o emprego do produto pesquisado.
3. Uma pessoa (usualmente um paciente) cuja condição seja relevante para o emprego do produto pesquisado.

Estas pessoas participam da pesquisa clínica seja como receptor do produto em pesquisa ou como controle.

- **Placebo**

É uma substância inerte, como por exemplo a lactosa, que se emprega como substituto de um suposto medicamento. Embora o placebo não possua atividade farmacológica, pode, contudo, produzir uma resposta biológica, em razão dos efeitos de sugestão associados a sua administração.

A utilização do placebo nas pesquisas clínicas deve estar ética e cientificamente fundamentada.

- **Plano Experimental**

Documento escrito no qual deve constar:

- a) A equipe de pesquisadores que realizará a pesquisa.
- b) O problema pesquisado e seus antecedentes de forma resumida.
- c) A pergunta que se deve responder e a resposta provável em termos de hipótese.
- d) A descrição da população, a amostra, os estímulos e as respostas que constituirão o experimento.
- e) A forma em que se ordenarão e agruparão no tempo e espaço os elementos descritos em d), e que se denomina desenho experimental.
- f) As tabelas que descrevem o desenvolvimento do experimento no tempo e a oportunidade em que se aplicarão os estímulos e se medirão as respostas.
- g) A forma e a intensidade dos estímulos aplicados.
- h) A forma em que se medirão as respostas e as planilhas ou formulários em que estas serão registradas e ordenadas para tipificá-las e analisá-las.
- i) A forma em que são assegurados os requisitos éticos e legais.

- **População de Risco**

Conjunto de pessoas com uma determinada característica (biológica, psíquica ou social) que se estima que possui maior probabilidade de sofrer uma condição não desejada determinada por um medicamento.

- **Poder de uma Prova Estatística**

1. Beta

Capacidade de uma prova estatística para detectar diferenças significativas. Corresponde a $1 - \beta$, onde β é a probabilidade de cometer Erro Beta ou de tipo II. O mínimo valor aceitado é 0,80.

- **Posologia**
Ver Dosificação.

- **Potência Farmacológica**
É a relação entre respostas farmacológica e intensidade do estímulo
(Resposta farmacológica/Intensidade do estímulo = Resposta farmacológica/Dose ou Concentração).

- **Precisão**
É a concordância entre os resultados obtidos em uma determinação analítica, utilizando repetidamente um procedimento experimental, sob condições estabelecidas. Estas últimas são definidas especificamente no caso de repetibilidade e reproducibilidade.

- **Probabilidade**
Relação existente entre o número de casos favoráveis (com uma determinada característica)e casos possíveis (probabilidade = casos favoráveis/casos possíveis): a probabilidade toma valores entre 0 e 1.

- **Procedimentos Operacionais Normatizados**
Manual de procedimentos. Standard Operating Procedures; SOP
Instruções normatizadas, detalhadas e escritas para a realização de uma pesquisa clínica. Estes procedimentos proporcionam um sistema de idéias que permitem a eficiente implementação e cumprimento de todas as funções e atividades para uma pesquisa clínica particular.

- **Produto de Comparação**
Medicamento ou especialidade medicinal (incluindo forma/s farmacêutica/s empregada/s como placebo) utilizados como referência em uma pesquisa clínica.

- **Produto em Pesquisa**
Medicamento ou especialidade medicinal, ou placebo, testado ou utilizado como referência em uma pesquisa clínica.

- **Produto Farmacêutico**
Toda substância, ou combinação de substâncias, que possuem propósitos terapêuticos, profiláticos ou diagnósticos, ou empregados para modificar funções fisiológicas, que se apresenta em forma posológica adequada para sua administração ao ser humano.

- **Produto Farmacêutico Similar**
É aquele que contém o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), em idêntica concentração, a mesma fórmula farmacêutica ou sua alternativa, a mesma via de administração, a mesma indicação terapêutica, a mesma posologia, e que é equivalente ao produto considerado de referência, podendo diferir em características tais como: tamanho e forma, excipiente, período de vida útil e envasilhamento primário.

- **Programa**

Conjunto de instruções, fixando tempo e espaço para consecução de objetivos estabelecidos.

- **Protocolo**

Documento que estabelece os antecedentes, justificativa e objetivos da pesquisa e descreve seu desenho, metodologia e organização, incluindo, considerações estatísticas e as condições sob as quais se executará a pesquisa clínica. O protocolo deve estar datado e assinado pelo pesquisador/ instituição envolvida e pelo patrocinador(quando houver). Pode em algumas circunstâncias ser utilizado como contrato.

- **Psicofármaco**

1) Princípio ativo com ação farmacológica sobre os processos mentais e que modifica a atividade psíquica.

2) Em geral, termo aplicável a qualquer substância que afeta a mente. Especificamente se refere a qualquer medicamento utilizado para o tratamento de distúrbios ou enfermidades mentais.

- **Psicotrópicos**

Ver psicofármaco

R

- **Randomização**

1) Desenho experimental através do qual se escolhem as amostras, ou se administra um tratamento sem previsão.

2) Método, ou mecanismo para nomear pessoas a grupo de controle ou de tratamento, de forma tal que a pessoa tenha igual probabilidade de receber um dos esquemas envolvidos.

- **Reação Adversa**

É qualquer manifestação nociva, clínica e/ou biológica imputável (de acordo a critérios estabelecidos de imputabilidade) a um medicamento e/ou especialidade medicinal, que ocorre com as doses habitualmente utilizadas no ser humano para a profilaxia, diagnóstico ou tratamentos de uma enfermidade ou para a modificação de funções fisiológicas. Nas pesquisas clínicas as alterações causadas por sobredose, abuso/dependência e interações com qualquer outro princípio ativo, medicamento, especialidade medicinal, alimento, etc, deverá ser considerada como reação adversa.

- **Reação Adversa Grave**

Ver evento adverso sério.

- **Relatório Final**

Ver: Comunicação Final

- **Relatório Periódico**

Ver: Comunicação Periódica

- **Repetibilidade**

Condições em que os resultados ou valores observados nas provas analíticas são obtidos utilizando o mesmo método analítico aplicado ao mesmo material de análise, no mesmo laboratório, pelo mesmo operador, utilizando o mesmo equipamento, dentro do mais curto espaço de tempo.

- **Reprodutibilidade**

É a precisão que mede a variabilidade entre os resultados das medições efetuadas sobre uma mesma amostra em diferentes laboratórios.

- **Resultados**

Informação obtida depois da finalização da pesquisa e que deve ser analisado estatisticamente e comparado com outra informação própria ou alheia. Geralmente os resultados dão origem a novas hipóteses.

- **Risco na Investigação Clínica**

É a probabilidade que uma pessoa sofra algum dano como consequência imediata ou tardia de uma pesquisa clínica.

Para efeito da presente norma, se consideram as seguintes categorias:

Categoria I (Pesquisa sem Risco):

Compreende as pesquisas que utilizam técnicas de observação, nas quais não se realiza nenhuma intervenção ou modificação intencional nas variáveis fisiológicas, psicológicas ou sociais das pessoas que participam da pesquisa. Por exemplo, inquéritos, questionários, entrevistas, revisão de histórias clínicas e outros documentos que não invadam a intimidade da pessoa.

Categoria II (Pesquisa com Risco Mínimo):

Compreende estudo ou registro de dados por meio de procedimentos diagnósticos de rotina (físico ou psicológico), por exemplo, eletrocardiograma, audiometria, termografia, tomografia, ultrasonografia, extração dentária (quando indicada) coleta de sangue com frequência máxima de duas vezes por semana, exercício moderado em voluntários sadios, testes psicológicos individuais ou grupais nos quais não se manipula a conduta das pessoas, utilização de medicamentos ou especialidades medicinais autorizadas, de emprego comum e ampla margem terapêutica (utilizados com indicações, doses e vias de administração estabelecidas).

Categoria III (Pesquisa com Risco Maior):

Compreende a pesquisa clínica em que as probabilidades de afetar uma pessoa são significativas, por exemplo, pesquisa que se realiza com medicamentos e/ou especialidades medicinais novas, novos dispositivos, procedimentos invasivos (punção lombar, cateterismo) ou utilização de placebo.

S

- **Seguro de Qualidade da Pesquisa Clínica**

Sistema, processamento e procedimento de controle de qualidade que se estabelece para assegurar que a pesquisa clínica seja realizada e os dados sejam gerados cumprindo as Boas Práticas de Pesquisa Clínica. Inclui procedimentos de supervisão aplicável a condutas éticas e profissionais, procedimentos operacionais, comunicações e qualificação profissional e/ou pessoal.

- **Sensibilidade**

É a capacidade de um teste de detectar pessoas reativas ao mesmo, quando tais pessoas têm a doença (verdadeiros positivos).

- **Significação Estatística**

Nível de significação; nível de significância; significância estatística; alfa
Probabilidade (p) de cometer um erro Alfa ou erro de tipo I, expressa em porcentagem e denominada alfa. Os valores de alfa geralmente utilizados são 5% e 1%, correspondendo a $p= 0,05$ e $p= 0,01$.

- **Similar**

Ver produto farmacêutico similar.

T

- **Testemunha**

Uma testemunha independente é uma pessoa imparcial que não está influenciada por nenhuma das pessoas envolvidas na pesquisa clínica, que assiste ao processo de consentimento informado, assinando e datando o consentimento.

- **Tratamento Permitido**

Qualquer tratamento dado aos pacientes envolvidos na pesquisa, para o alívio dos sintomas causados pela doença estudada na pesquisa clínica. Este tipo de tratamento freqüentemente se emprega para o alívio da dor nas pesquisas controladas com placebo.

U

- **Unidade de Medida**

Expressa o conceito homogêneo com que registram as quantificações na programação.

Quantifica-se com o objetivo de controlar e avaliar o programa e suas partes componentes.

V

- **Validação**

Ação que determina, de acordo com os princípios de Boas Práticas de Pesquisa Clínica, que os procedimentos, processos, equipamentos, materiais, atividades ou sistemas, realmente conduzirão aos resultados esperados.

- **Verdadeiro Negativo**

Ver especificidade

- **Verdadeiro positivo**

Ver sensibilidade

- **Verificação (validação) de dados**

Procedimentos pesquisados para assegurar que os dados contidos no relatório final são iguais às observações originais. Estes procedimentos podem aplicar-se aos dados originais, cópias eletrônicas, análises estatísticas e tabelas.

- **Viés**

É o desvio das observações obtidas de uma amostra em relação ao valor real ou aprovado. Também se aceita seu emprego para referir-se a um erro sistemático ou consistente nos resultados de um teste.