

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA**

Dissertação de Mestrado Profissional

**ESTRUTURA LABORATORIAL PARA PESQUISA CLÍNICA NO
BRASIL: UM PANORAMA DAS NORMATIVAS E DA
INFRAESTRUTURA EXISTENTES NOS HOSPITAIS DA REDE
EBSERH**

MAXWELLEM DE JESUS COSTA FERREIRA

PORTO ALEGRE

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Ferreira, Maxwelllem de Jesus Costa
ESTRUTURA LABORATORIAL PARA PESQUISA
CLÍNICA NO BRASIL: UM PANORAMA DAS
NORMATIVAS E INFRAESTRUTURA EXISTENTES
NOS HOSPITAIS DA REDE EBSEH. / Maxwelllem
de Jesus Costa Ferreira. -- 2018.
108 f.
Orientadora: Ursula da Silveira Matte.

Dissertação (Mestrado Profissional) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital
de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-
Graduação em Pesquisa Clínica, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

**ESTRUTURA LABORATORIAL PARA PESQUISA CLÍNICA NO
BRASIL: UM PANORAMA DAS NORMATIVAS E INFRAESTRUTURA
EXISTENTES NOS HOSPITAIS DA REDE EBSERH.**

Autor: Maxwellem de Jesus Costa Ferreira
Orientador: Profa. Dra. Ursula da Silveira Matte

*Dissertação submetida como requisito parcial
para a obtenção do grau de Mestre ao Programa
de Pós-Graduação Mestrado Profissional em
Pesquisa Clínica, do Hospital de Clínicas de
Porto Alegre.*

Porto Alegre
2018

Página em branco para colocação do CIP da publicação: pegar na biblioteca da
FAMED

DEDICATÓRIA

A Deus, autor e consumidor de todas
as coisas.

AGRADECIMENTOS

À Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) pela iniciativa de parceria no Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica, pela oportunidade de capacitação profissional e crescimento pessoal.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à Profa. Dra. Úrsula Matte pela atenção despendida na orientação desta dissertação; Profa. Rosane Paixão Schlatter e Profa. Márcia Santana Fernandes pelas contribuições importantes para o desenvolvimento deste trabalho; à equipe da coordenação e todo quadro docente pelo acolhimento e compartilhamento de conhecimentos e experiências.

Ao Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) pelo incentivo e auxílio para a realização deste Mestrado Profissional.

A todos os familiares, colegas de turma e amigos pelo suporte, enriquecimento pessoal e profissional, em especial a Sulayne Guimarães pela revisão do texto.

“Você nunca achará o arco-íris se estiver olhando para baixo.”

Charles Chaplin

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS EM PORTUGUÊS

AMM	Associação Médica Mundial
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPC	Boas Práticas Clínicas
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CGPC	Coordenação Geral de Pesquisa Clínica
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EPECSUS	Programa EBSEH de Pesquisa Clínica Estratégicas para o SUS
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos
IN	Instrução Normativa
MEC	Ministério da Educação
MS	Ministério da Saúde
OGM	Organismos Geneticamente Modificados
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
REHUF	Reestruturação dos Hospitais Universitários Federais
RNPC	Rede Nacional de Pesquisa Clínica
SCTIE	Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos
SUDS	Sistema Unificado e Descentralizado de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE ABREVIATURAS EM INGLÊS

GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
SCIELO	<i>Scientific Eletronic Libary On Line</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Ensaios clínicos de fase III que estão em processo de recrutamento de participantes no Brasil de acordo com a sua fonte de financiamento.....	29
Tabela 2: Centros de pesquisa integrantes da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em hospitais de ensino por região.....	32
Tabela 3: Listagem geral dos 37 hospitais da EBSEH que foram incluídos neste estudo.....	41
Tabela 4: Lista de documentos encontrados através do levantamento da legislação nacional.....	44
Tabela 5: Percentual de respostas em cada um dos três momentos de aplicação do questionário.....	46
Tabela 6: Hospitais da EBSEH que responderam não ter laboratório de uso exclusivo da pesquisa clínica divididos por região.....	48
Tabela 7: Hospitais da EBSEH que responderam possuir laboratório de uso exclusivo da pesquisa clínica divididos por região.....	48
Tabela 8: Descrição dos principais equipamentos existentes nos laboratórios dos hospitais da EBSEH que responderam o questionário, divididos por instituição.....	51
Tabela 9: Composição da equipe de profissionais dos laboratórios dos 19 hospitais da EBSEH que informaram não possuir uma estrutura exclusiva para pesquisa clínica.....	54
Tabela 10: Composição da equipe de profissionais dos laboratórios de uso exclusivo da pesquisa clínica dos hospitais que responderam ao questionário deste trabalho.....	55
Tabela 11: Número de ensaios clínicos registrados no <i>Clinical Trials</i> (maio/2018) dos hospitais da EBSEH que foram incluídos neste trabalho, divididos por região.....	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação dos hospitais universitários federais com e sem contrato com a EBSEH nos diferentes estados brasileiros.....17

Figura 2: Esquema representativo das quatro fases dos ensaios clínicos.....21

Figura 3: Distribuição geográfica dos 29 hospitais da EBSEH que responderam o questionário deste estudo..... 47

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1:** Ensaios clínicos de fase III que estão em processo de recrutamento de participantes no Brasil em maio de 2018..... 28
- Gráfico 2:** Porcentagem dos hospitais da EBSEH que informaram possuir laboratório de uso exclusivo para a realização de ensaios clínicos, por região..... 49
- Gráfico 3:** Porcentagem dos hospitais da EBSEH que responderam não possuir laboratório de uso exclusivo para a realização de ensaios clínicos, por região..... 49
- Gráfico 4:** Principais equipamentos existentes nos laboratórios dos hospitais da EBSEH que informaram ser de uso exclusivo da pesquisa clínica.
..... 51
- Gráfico 5:** Principais equipamentos existentes nos laboratórios dos hospitais da EBSEH que informaram não possuir uma estrutura de laboratório exclusiva para a pesquisa clínica..... 51
- Gráfico 6:** Porcentagem de grupos de profissionais existentes nos laboratórios dos hospitais da EBSEH que informaram não possuir estrutura exclusiva para a realização de pesquisa clínica..... 53
- Gráfico 7:** Porcentagem de grupos de profissionais dos laboratórios dos hospitais da EBSEH que responderam ter estrutura exclusiva para a realização de pesquisa clínica..... 55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Organização das equipes de profissionais dos hospitais entrevistados por grupos afins.....	53
---	----

RESUMO EM PORTUGUÊS

Introdução: Os ensaios clínicos possuem um papel importante na área da saúde, pois são através deles que são desenvolvidos novos medicamentos, métodos diagnósticos, tratamento ou prevenção de doenças. Para serem realizados devem estar de acordo com as diretrizes e normativas éticas existentes, de forma a proteger a segurança e o bem-estar do participante. No Brasil, a maior parte dessas pesquisas é realizada nos centros ou laboratórios de pesquisa clínica dos hospitais universitários federais, em virtude da infraestrutura e recursos humanos que possuem. **Justificativa:** A Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) é a responsável pelo gerenciamento de trinta e nove hospitais de ensino, apresentando grande relevância no contexto nacional de pesquisa clínica. Diante disso, a identificação da estrutura laboratorial de pesquisa clínica existente nos hospitais da EBSEH poderá contribuir para o desenvolvimento de estratégias para o fortalecimento de parcerias entre essas instituições e conseqüentemente, o aumento desses estudos no país. **Objetivos:** Traçar um panorama da estrutura laboratorial voltada para a pesquisa clínica nos hospitais da Rede EBSEH. **Métodos:** Foi aplicado questionário semiestruturado do tipo enquete, via e-mail, com os gerentes de pesquisa em 37 hospitais da EBSEH. Paralelamente, foi feito o levantamento das diretrizes nacionais referentes à realização de pesquisas envolvendo seres humanos. **Resultados:** Vinte e nove hospitais (78,4%) aceitaram participar do estudo. Dentre estes, 19 (65,5%) relataram não possuir uma estrutura laboratorial exclusiva para a realização de pesquisas clínicas, sendo que a maioria destes está localizada nas regiões Nordeste e Sul, com 52,6% e 26,3%, respectivamente. Os hospitais que informaram possuir laboratórios de uso exclusivo para realizar estudos clínicos correspondem a 34,5% do total de respostas. O levantamento da legislação nacional pertinente à realização de pesquisas envolvendo seres humanos e funcionamento de laboratórios de pesquisa clínica resultou em: a) 20 resoluções da diretoria colegiada (RDC) e 1 Instrução Normativa da ANVISA; b) 15 resoluções do Conselho Nacional de Saúde; c) 2 Portarias do Ministério da Saúde; e d) 9 Leis federais. **Discussão:** Não foram encontrados documentos que mostrassem a necessidade de haver uma estrutura laboratorial específica para a realização de pesquisas clínicas e nem sua relação com a qualidade ou quantidade de ensaios clínicos realizados. Dessa forma, é possível evitar a duplicidade de investimentos através do compartilhamento da infraestrutura assistencial existente nos hospitais universitários da EBSEH para a realização de pesquisas clínicas. **Conclusão:** Os hospitais universitários federais apresentam notável participação na realização de ensaios clínicos no país, além do mais, são nessas instituições que está localizada a maioria dos centros ou laboratórios de pesquisa clínica onde há, geralmente, o compartilhamento de estrutura física, equipamentos e recursos humanos com a assistência.

Palavras-chave: Ensaios clínicos, pesquisa clínica, laboratórios, normativas.

ABSTRACT

Introduction: Clinical trials play an important role in health research as they are necessary to develop new drugs, diagnostic methods, treatments and disease prevention. In order to be executed, they must abide to ethical guidelines so that the participant's safety and well-being are protected. In Brazil, the majority of clinical research is performed in laboratories and clinical research centers from university hospitals, given their infrastructure and human resources. **Justification:** The *Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares* (EBSERH) is responsible for managing thirty nine teaching hospitals, having great relevance in the national clinical research scenario. Therefore the identification of the existing laboratorial infrastructure in EBSEHR hospitals may contribute for strategies to foster the collaboration between these institutions and to the increase in the number of studies. **Objectives:** To map the laboratorial infrastructure related to clinical research in EBSEHR hospitals. **Methods:** A semi-structured questionnaire was sent by email to managers of all 37 EBSEHR hospitals. In addition, national guidelines referring to clinical research in human beings were reviewed. **Results:** Twenty nine hospitals (78.4%) accepted to participate in the study. Among these, 19 (65.5%) reported not having laboratorial infrastructure dedicated for clinical research, most of them were located at Northeast and South regions, 52.6% and 26.3%, respectively. Hospitals reporting to have laboratories exclusive for clinical research were 34.5% of total answers. The review of guidelines regarding research on human beings and clinical research laboratories revealed: a) 20 resolutions (RDC) and 1 normative instruction from ANVISA; b) 15 resolutions from the National Health Council; c) 2 orders from the Ministry of Health; and d) 9 federal laws. **Discussion:** No documents showing the need of laboratories dedicated exclusively for clinical research were found nor a relationship between such laboratories and the number or quality of clinical trials in a given institution. Therefore it is possible to avoid duplicity of investments by sharing the existing clinical infrastructure at EBSEHR university hospitals for research. **Conclusion:** Federal university hospitals play a prominent role in conducting clinical research in Brazil. Moreover, these institutions concentrate the majority of research centers and, in most of them, the laboratory infrastructure is shared between research and clinical practice.

Key- words: clinical trials, clinical research, laboratories, guidelines.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1 Pesquisa Clínica	19
2.2 Ética em pesquisa com seres humanos.....	23
2.3 Ensaio clínico no Brasil	25
2.4 Rede Nacional de Pesquisa Clínica.....	30
2.5 Centros e Laboratórios de Pesquisa.....	33
3 JUSTIFICATIVA.....	36
4 OBJETIVOS.....	38
4.1 Objetivo geral.....	38
4.2 Objetivos específicos.....	38
5 MÉTODO.....	39
5.1 Delineamento do estudo.....	39
5.2 Revisão de referências e de normativas.....	39
5.3 Caracterização da amostra.....	40
5.4 Aplicação de questionário.....	40
5.5 Análise dos dados.....	42
6 RESULTADOS.....	43
6.1 Revisão de referências e normas.....	43
6.2 Dados dos hospitais da EBSEH.....	46
7 PRODUTO DA DISSERTAÇÃO.....	58
7.1 Descrição do produto.....	58
7.2 Aplicabilidade do produto.....	58
7.3 Inserção social.....	58
8 DISCUSSÃO.....	60
9 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64
REFERÊNCIAS.....	65
APÊNDICES.....	77

1 INTRODUÇÃO

A pesquisa clínica possui papel fundamental para o desenvolvimento de novos medicamentos, criação de métodos diagnósticos, de tratamento ou prevenção de doenças. Apresenta grande importância para a sociedade, uma vez que o desenvolvimento científico e progresso da medicina tem possibilitado o aumento na expectativa de vida da população e qualidade de vida (SANTOS; GOIS, 2007; ZUCCHETTI; MORRONE, 2012).

Toda pesquisa clínica para ser realizada necessita cumprir com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque e nas Boas Práticas Clínicas (BPC ou GCP- *Good Clinical Practice*). Tais critérios foram criados objetivando a realização de pesquisas de qualidade com resultados acurados, além de garantir os direitos dos participantes da pesquisa, bem como sua segurança e integridade (PRODANOV; FREITAS, 2013; ICH-GCP, 1996). O GCP é um modelo mundialmente conhecido e aplicado em pesquisas envolvendo seres humanos (ZUCCHETTI; MORROE, 2012).

A qualidade das pesquisas não depende única e exclusivamente da aplicação dos princípios contidos no *GCP* e outras normativas legais e éticas, mas também, da estrutura do centro de pesquisa e comprometimento da equipe profissional responsável pela execução dos protocolos dos estudos (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012).

No Brasil, toda pesquisa clínica antes de ser iniciada deve ser avaliada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição de origem, e em alguns casos, pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Em se tratando de pesquisas internacionais com medicamentos, moléculas, equipamentos ou dispositivos na área da saúde é necessário também a análise da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), principal órgão regulatório nacional em saúde (BRASIL, 2018a; ZUCCHETTI; MORRONE, 2012).

No intuito de qualificar a pesquisa clínica nacional, os Ministérios da Saúde e da Ciência, Tecnologia e Inovação criaram, em 2005, a Rede Nacional de Pesquisa Clínica (RNPC), cujo objetivo era desenvolver um modelo de pesquisa voltado às necessidades do Sistema Único de Saúde (SUS). A RNPC busca aperfeiçoar a produção tecnológica e científica através da aproximação dos Centros de Pesquisa Clínica, permitindo o desenvolvimento de estudos multicêntricos nacionais e

internacionais. Algumas das principais ações da rede incluem a criação de centros de pesquisa clínica com infraestrutura compatível às necessidades dos estudos e recursos humanos qualificados para a prática técnico-científica (BRASIL, 2010b; DAINESI; GOLDBAUM, 2012).

No contexto de desenvolvimento em pesquisa, o Programa Nacional de Reestruturação dos Hospitais Universitários Federais (REHUF) foi instituído pelo Decreto Nº 7.082/2010 tendo como principal objetivo gerar “condições materiais e institucionais” para que os hospitais universitários federais integrantes do SUS desempenhem plenamente suas funções no campo do ensino, pesquisa e extensão, além da prestação de serviços assistenciais de saúde à comunidade (BRASIL, 2010a).

Posteriormente, agregando melhorias nesse cenário houve a criação da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) pela Lei Nº 12.550 de 2011, que teve como propósito dar continuidade às ações para a recuperação dos hospitais universitários federais (BRASIL, 2011). A EBSERH está vinculada ao Ministério da Educação, passando a partir de então, a ser o órgão do MEC responsável pela gestão do programa de reestruturação dos hospitais universitários que decidirem firmar acordo com ela (BRASIL, 2018b).

Atualmente a empresa agrega e gerencia um número expressivo de hospitais de ensino. Dos cinquenta hospitais universitários federais vinculados a trinta e cinco universidades públicas federais, trinta e nove desses hospitais assinaram contrato com a EBSERH passando a compor a rede de hospitais gerenciados pela empresa (BRASIL, 2018c) (**Figura 1**).

Figura 1: Representação dos hospitais universitários federais com e sem contrato com a EBSEH nos diferentes estados brasileiros.



Nota: Empresa Pública é uma entidade dotada de personalidade jurídica de direito privado, com patrimônio próprio e capital exclusivo da União, criado por lei para a exploração de atividade econômica que o Governo seja levado a exercer por força de contingência ou de conveniência administrativa podendo revestir-se de qualquer das formas admitidas em direito (BRASIL, 1967).

Fonte: BRASIL, 2018c.

Em 2014, os Ministérios da Educação, da Saúde e da Ciência, Tecnologia e Inovação estabeleceram o Programa EBSEH de Pesquisas Clínicas Estratégicas para o Sistema Único de Saúde (EPECSUS) por meio da Portaria interministerial Nº 09, de 13 de agosto de 2014. Para fins dessa Portaria, o EPECSUS apresenta os seguintes objetivos específicos:

I - implementar um modelo de gestão de pesquisas clínicas para hospitais universitários federais que assegure sua institucionalização, efetividade e transparência no processo de aprovação, desenvolvimento, execução orçamentária e monitoramento, em consonância com as boas práticas clínicas (BRASIL, DOU Nº 155, seção 1, p.8, 2014a).

II - estimular, no âmbito dos hospitais universitários federais, a realização de pesquisas clínicas em insumos estratégicos para o SUS (BRASIL, DOU Nº 155, seção 1, p.8, 2014a).

O EPECSUS possui como uma de suas estratégias de implementação o desenvolvimento e aprimoramento de competências de gestão em pesquisas clínicas com a finalidade de agilizar os processos envolvidos na sua realização. Além desta, o programa visa fortalecer e incentivar as pesquisas clínicas nos hospitais universitários federais através da organização de todas as etapas, inclusive o direcionamento e acompanhamento financeiro dos projetos.

O fortalecimento da pesquisa clínica no Brasil demanda a criação, expansão ou consolidação de novos centros de pesquisa, especialmente com a melhoria dos hospitais universitários, uma vez que é nessas instituições que são realizadas a maioria dos ensaios clínicos no país (ANDRADE, 2010; ZAGO, 2004).

Diante dessas considerações, o objetivo deste trabalho foi conhecer a existência de uma estrutura laboratorial mínima necessária para a realização de pesquisas clínicas nos hospitais universitários da rede EBSERH, de maneira a auxiliar os gestores a melhorar o planejamento e estruturação da pesquisa destas instituições e conseqüentemente, o fortalecimento da RNPC.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Pesquisa Clínica

As pesquisas clínicas são de grande relevância para a prática médica, uma vez que são através delas que novas drogas são avaliadas quanto à segurança, eficácia e efetividade, possibilitando assim que novos tratamentos sejam disponibilizados para a sociedade (BRASIL, 2018a; ZUCCHETTI; MORRONE, 2013; RIZZO; CAMARGO, 2013).

O Conselho Nacional de Saúde (CNS) através da Resolução Nº466, de 12 de dezembro de 2012, define pesquisa clínica como toda pesquisa que envolva direta ou indiretamente o ser humano, individual ou coletivamente, no todo ou em partes dele, incluindo a utilização de seus dados, informações ou materiais biológicos (BRASIL, 2012d).

Ensaio clínico ou estudo clínico é um delineamento da pesquisa clínica e tem como objetivo obter respostas sobre segurança e eficácia de uma intervenção em estudo como, por exemplo, um novo medicamento, um dispositivo médico, uma vacina, entre outros.

Os ensaios clínicos são definidos pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº09/2015 da ANVISA como sendo pesquisas em seres humanos que buscam obter informações sobre os efeitos clínicos, farmacológicos, farmacodinâmicos, reações adversas, absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um medicamento experimental para verificar sua segurança e eficácia (BRASIL, 2015b).

O desenvolvimento de um novo medicamento é um processo complexo caracterizado por altos investimentos financeiros e de tempo. Nesse contexto, estima-se que a cada 10 mil moléculas investigadas apenas uma se transforma em medicamento, demorando em média 10 anos para serem liberadas e com investimentos que podem ultrapassar a ordem de US\$ 1 bilhão (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012; CRF SP, 2015).

Inicialmente são realizados ensaios *in vitro* e em animais, denominada fase pré-clínica. Apenas aquelas moléculas que apresentam potencial terapêutico identificadas nesses estudos podem ser direcionadas para a fase clínica quando são

então testadas em seres humanos. O estudo em seres humanos é dividido em quatro fases (BRASIL, 1997b; CRF SP, 2015; ZUCCHETTI; MORRONE, 2012), as quais são descritas a seguir (**Figura 2**):

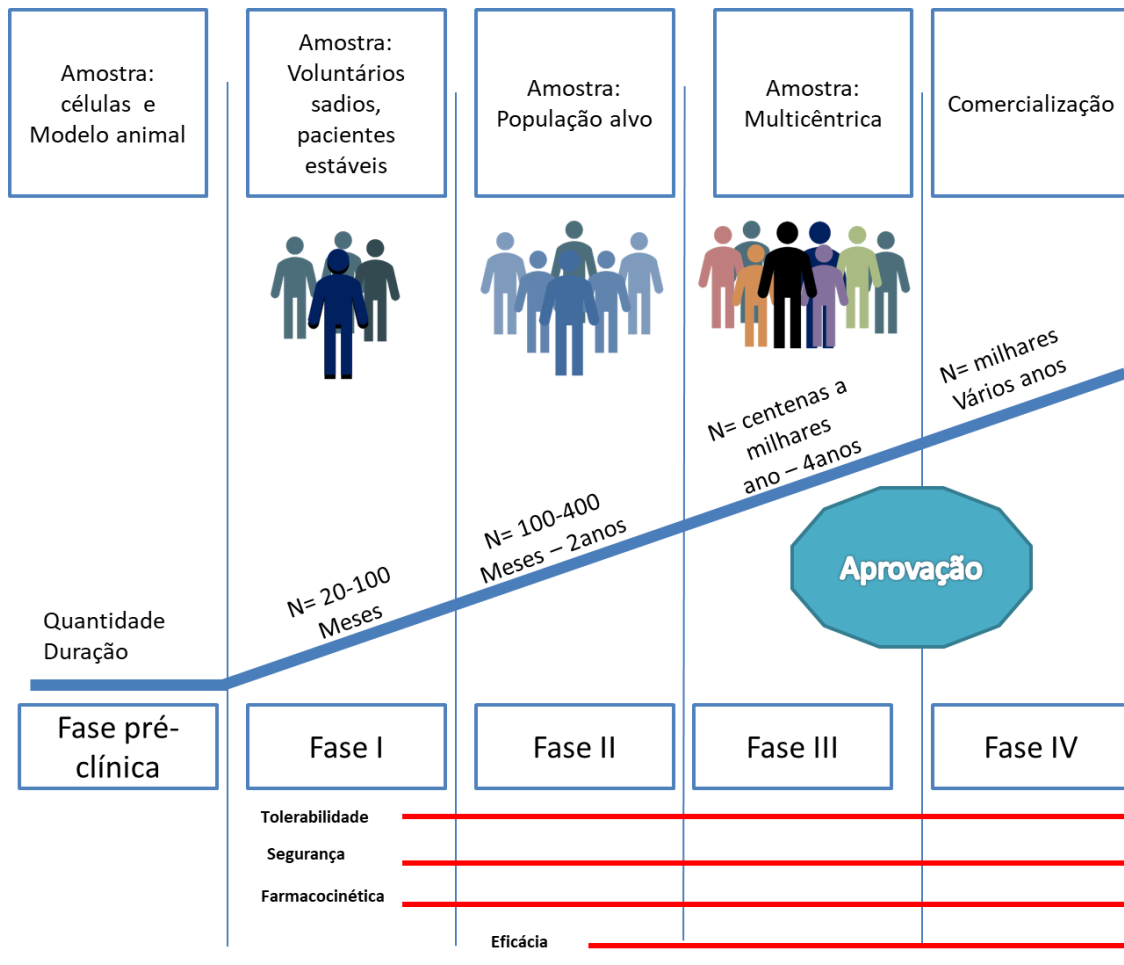
Fase I – utilização inicial do produto em seres humanos, sendo realizados em um pequeno número de voluntários saudáveis (20-100). Curto período de duração, média de seis meses a um ano. Objetivo: avaliação inicial de segurança e tolerância da nova molécula, conhecer o perfil farmacocinético e farmacodinâmico da droga, verificar a dose mais segura, a menor dose efetiva, melhor via de utilização (exemplo: oral, injetável), efeitos colaterais.

Fase II – iniciada após a finalização e aprovação da fase I. Realizada em um grupo pequeno de voluntários (100-500) doentes ou com a condição para a qual o medicamento está sendo testado. Tempo de duração maior que a fase anterior, média de um a dois anos. Objetivo: avaliar eficácia, efeito terapêutico e toxicidade do medicamento, monitorar reações adversas.

Fase III – geralmente, os ensaios clínicos nesta fase são multicêntricos internacionais. São realizados em um grande número de voluntários (1.000-5.000) doentes ou com a condição para a qual a droga está sendo desenvolvida. Devido à sua complexidade apresentam longo tempo de duração, média de três anos a quatro anos. Objetivo: confirmar segurança e eficácia do produto a curto e longo prazo, comparação com o tratamento padrão.

Fase IV – estudos pós-comercialização. Tempo de duração é variável. Objetivo: continuação da verificação da eficácia, novas reações adversas, novas estratégias de tratamento, interações medicamentosas, estudos de farmacoepidemiologia, farmacovigilância e bioequivalência.

Figura 2: Esquema representativo das quatro fases dos ensaios clínicos.



Fonte: Adaptada de LOMBARDINO; LOWE, 2004.

Durante o século XX, todas ou quase todas as etapas envolvidas no processo de produção e desenvolvimento (P&D) de um medicamento eram realizadas dentro de uma mesma empresa farmacêutica, geralmente em países desenvolvidos, uma vez que possuíam laboratórios próprios e equipes profissionais qualificadas para a execução e acompanhamento dos protocolos dos estudos clínicos. Entretanto, a partir da década de 1980 e início do século XXI esse cenário sofreu alterações, destacando-se: a) o surgimento de novas empresas farmacêuticas; b) maior participação das universidades nesse processo; c) necessidade de maior tempo e número de participantes para avaliação dos resultados de segurança e eficácia da droga em estudo; d) maior rigor na fiscalização pelas agências regulatórias; e) restrição de capital; f) maior exigência no retorno dos investimentos. Diante disso, a indústria farmacêutica mundial precisou adequar seus processos traçando

estratégias que, sobretudo, diminuíssem custos. Nesse sentido, iniciaram a internacionalização e/ou terceirização de algumas das etapas dos seus processos em direção a países em desenvolvimento. Assim, estima-se que metade dos ensaios clínicos realizados no mundo seja terceirizada e cerca de 40% a 50% dos protocolos de pesquisas clínicas submetidos às agências regulamentadoras norte-americana e europeia contenham dados originados em países em desenvolvimento (HUIJSTEE; SCHIPPER, 2011 *apud* GOMES *et al.*, 2012).

A internacionalização (*offshoring*) ocorre quando uma empresa desloca sua infraestrutura para outra, em um país diferente, a fim de que esta possa realizar uma atividade específica com menores custos (HUIJSTEE; SCHIPPER, 2011 *apud* GOMES *et al.*, 2012). Já no processo de terceirização (*outsourcing*), uma empresa contrata outra empresa especializada para executar uma determinada atividade que depois de concluída, retorna à posse da primeira (GOMES *et al.*, 2012).

A internacionalização da pesquisa clínica tem se direcionado principalmente para países como Coréia do Sul, China, Índia, América Latina e Leste Europeu (Polônia, República Tcheca, Hungria, Rússia, Romênia e Grécia). Algumas das características presente nesses países e que tem atraído o interesse da indústria farmacêutica internacional para a realização principalmente de ensaios clínicos são: a) a capacidade de recrutamento de participantes em pouco tempo; b) menor custo do teste em estudo por cada participante da pesquisa; c) centros de pesquisa bem estruturados capazes de conduzir os estudos; d) existência de regulamentações éticas bem consolidadas; e) recursos humanos capacitados. Como consequência disso, buscando resguardar a segurança dos participantes desses estudos, evitar exploração de pessoas e atender às necessidades nacionais de saúde, os órgãos reguladores locais tem aumentado as exigências para a realização e fiscalização de ensaios clínicos internacionais (GOMES *et al.*, 2012; DAINESI; GOLDBAUM, 2012).

O Brasil tornou-se, nos últimos anos, ao lado da Índia e Rússia, um dos três países que mais tem despertado interesse internacional para realização de pesquisas clínicas. No sentido de evitar a exploração de pesquisas que não sejam de interesse para a população brasileira, o Ministério da Saúde tem buscado estratégias que possibilitem construir um novo modelo de pesquisa clínica direcionado às necessidades do SUS (DAINESI; GOLDBAUM, 2012).

2.2 Ética em pesquisa com seres humanos

Uma pesquisa para ser considerada eticamente aceitável deve demonstrar que os benefícios para os participantes, bem como o conhecimento a ser disponibilizado para a sociedade como um todo sejam maiores que os riscos envolvidos para a sua realização. Em se tratando de pesquisas para a produção de um novo medicamento, o potencial terapêutico da droga ou molécula em investigação é avaliado inicialmente por testes pré-clínicos e somente após demonstrar resultados com atividades terapêuticas é encaminhado para avaliação e realização de ensaios clínicos em seres humanos.

A história da pesquisa clínica está marcada por relatos de experimentos desumanos, sendo a ausência de normativas éticas o principal fator responsável pelas atrocidades cometidas ao longo dos anos quando as pessoas participavam das pesquisas mesmo sem o seu consentimento (KOTTOW, 2008).

Durante a Segunda Guerra Mundial vários experimentos cruéis foram realizados nos campos de concentração levando à morte milhares de prisioneiros considerados etnicamente inferiores. Como alguns exemplos, pode-se citar o congelamento de pessoas em tanques para analisar as respostas fisiológicas às diferenças de temperatura, inoculação de agentes infecciosos, promoção de ferimentos, estudos genéticos em gêmeos, etc (BARBOSA *et al.*, 2011). Não obstante, no final desse período foi estabelecido o Tribunal de *Nüremberg* para julgar os responsáveis por esses experimentos. É nesse momento, em 1947, que surge o Código de *Nüremberg*, um conjunto de princípios éticos para direcionar a realização de pesquisas em seres humanos, cujo objetivo era proteger a segurança e integridade das pessoas, passando a partir de então a ser obrigatório o consentimento do participante da pesquisa (CRF SP, 2013; KOTTOW, 2008).

A morte de milhares de inocentes durante esse período fez surgir a necessidade de criação de órgãos internacionais e documentos normativos que pudessem resguardar os direitos humanos, frente a isso, foi criada a Organização das Nações Unidas (ONU) em 1946. Logo em seguida, esta publicou a Declaração Universal dos Direitos Humanos, em 1948, estabelecendo que todos os homens nascem livres e iguais em dignidade e direitos (ALBUQUERQUE, 2013; LOPES, 2014).

A aplicação prática dos princípios éticos contidos no Código de *Nüremberg* e na Declaração Universal dos Direitos Humanos percorreu um longo caminho até ser alicerçada e no que concerne à pesquisa clínica só passaram a fazer parte da relação médico-paciente após a Declaração de Helsinque formulada pela Associação Médica Mundial (AMM), em 1964, na sua 18ª assembleia realizada na Finlândia. Este documento constitui a base para a maioria dos documentos posteriores sobre ética em pesquisa clínica e suas recomendações incluem a necessidade do consentimento livre e esclarecido do participante, garantia do seu bem-estar e segurança e a aprovação dos protocolos dos estudos por um comitê de ética (SANTOS; GOIS, 2007; CRF SP, 2013). A Declaração de Helsinque já sofreu várias modificações nas assembleias da AMM sendo elas em 1964, 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008 e a última atualização realizada em 2013 na 64ª Assembleia Geral da AMM em Fortaleza (AMM, 2013).

Ainda no contexto de realização de estudos com seres humanos sem rigor ético, os experimentos de Tuskegee (Estados Unidos) é outro caso que ganhou grande repercussão. Essa pesquisa foi iniciada em 1932 e tinha como objetivos conhecer a história natural da sífilis, suas fases e complicações associadas, tais como a paralisia geral. O estudo incluiu 399 homens “voluntários” negros com sífilis não tratada e 201 sem a doença que “aceitaram” participar do estudo em troca de acompanhamento médico, uma refeição no dia dos exames e pagamento de suas despesas funerárias quando morressem (KOTTOW, 2008; SANTOS; GOIS, 2007).

Apesar da criação de centros de tratamento da doença no país em 1947, os participantes da pesquisa não foram informados sobre a disponibilidade de tratamento e muitos deles foram a óbito. Em 1972, após denúncias de um funcionário do Serviço de Saúde Pública norte-americana, o caso tornou-se público, vindo a pesquisa a ser encerrada meses depois. Os sobreviventes e familiares das vítimas foram indenizados pelo governo norte-americano que pagou mais de US\$ 10 milhões (SANTOS; GOIS, 2007).

A ausência de conduta ética nessa pesquisa levou o Congresso dos Estados Unidos a criar uma “Comissão Nacional para a Proteção dos Sujeitos Humanos e de Pesquisa Biomédica e Comportamental” que publicou, em 1979, o Relatório *Belmont*, documento que estabelece três princípios éticos que devem nortear as pesquisas envolvendo seres humanos (SANTOS; GOIS, 2007; KOTTOW, 2008):

1. Autonomia (respeito pelas pessoas) – o participante tem direito a receber todas as informações pertinentes à pesquisa, tendo a capacidade de decidir se deseja ou não participar da mesma.
2. Beneficência – necessidade de não causar danos, maximizar os benefícios e minimizar os riscos, priorizando o bem-estar do participante.
3. Justiça – fundamentado na equidade social, balanceando os interesses coletivos, individuais e sociais.

Todos os documentos anteriormente apresentados serviram de alicerce para a construção das normativas éticas internacionais das pesquisas envolvendo seres humanos (FREITAS; HOSSNE, 2002).

2.3 Ensaios clínicos no Brasil

A Declaração de Alma-Ata publicada pela Conferência Internacional sobre cuidados primários de saúde, em 1978, suscitou importantes questões na área da saúde mundial. Ela convida todos os países a buscarem estratégias econômicas e sociais que garantam a saúde das pessoas, uma vez que se trata de um direito fundamental (OMS; UNICEF, 1978). Buscando atender as proposições estabelecidas nessa declaração, o Brasil inicia o processo de construção de uma nova política de saúde que percorreu um longo caminho até a criação do Sistema Unificado e Descentralizado de Saúde (SUDS), em 1978, e posteriormente, o SUS (VECINA-NETO *et al.*, 2018).

O momento histórico em que o Brasil se encontrava na década de 1980 era delicado, sendo marcado por intensos debates político-sociais sobre direitos individuais e coletivos que acabaram levando à redemocratização do país (SCHUCH; VICTORA, 2015). A Constituição Federal de 1988 abriu caminho para o desenvolvimento de profundas mudanças em todos os ramos da sociedade, em especial na área da saúde ao estabelecê-la como um direito de todos e dever do Estado (KORNIS *et al.*, 2014). Visando cumprir com esse objetivo criou-se, em 1990, através da Lei Nº 8.080, um sistema de saúde público, universal e descentralizado que ficou conhecido como Sistema Único de Saúde – SUS (BRASIL, 1990b; PAIVA;

TEIXEIRA, 2014). No que concerne à realização de pesquisa envolvendo seres humanos, esse documento já aborda o assunto mesmo que de forma superficial. O Art. 199 prevê as condições e requisitos necessários para a coleta de amostras biológicas humanas para fins de pesquisa e o inciso V do Art.200 estabelece como uma das competências do SUS o desenvolvimento científico e tecnológico referenciado como de fundamental importância para a melhoria dos serviços prestados e da qualidade de vida da população (BRASIL, 1988; MARODIN *et al.*, 2013).

Ainda no contexto da pesquisa clínica brasileira, é importante destacar-se que antes da Constituição de 1988 já havia discussões sobre o tema e, inclusive, tentativas de criação de documentos direcionados para tal finalidade. Assim, o “Código de Direitos de Saúde das Comunidades” proposto pela Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e a Associação Brasileira de Antropologia, em 1986, previu diretrizes para a realização de pesquisa em comunidade, de forma a garantir os direitos individuais e coletivos dos participantes. Esse documento reconhecia que muitas pesquisas em saúde eram realizadas em países em desenvolvimento pela ausência de normativas e controle regulatório (SCHUCH; VICTORA, 2015).

Dessa forma, a escassez de legislações e normas nacionais específicas aliados ao crescimento e estruturação da pesquisa clínica fez surgir a necessidade da criação de documentos normativos sobre o assunto. A primeira tentativa de regulamentação de estudos envolvendo seres humanos foi a Resolução Nº1 de 1988 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que, entretanto, teve pouco efeito prático (CRF SP, 2015). Posteriormente, em 1996, o CNS promulgou outro documento, a Resolução Nº 196 estabelecendo os procedimentos para a realização de pesquisas envolvendo seres humanos, passando então, a ser considerada a primeira regulamentação com efeitos práticos no país (SANTOS; GOIS, 2007; CRF SP, 2015; SCHUCH; VICTORA, 2015; ANDRADE, 2010; BRASIL, 2012b).

Em 2012, a Resolução Nº196/1996 foi revogada pela Resolução Nº466/212 que passa a incorporar, em seu texto, documentos internacionais mais recentes como a Declaração Universal sobre o Genoma Humano (UNESCO, 2001), Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos, (UNESCO 2004) e a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos (UNESCO, 2006). Além disso, ela passa a adotar novos termos e definições (BRASIL, 2012b).

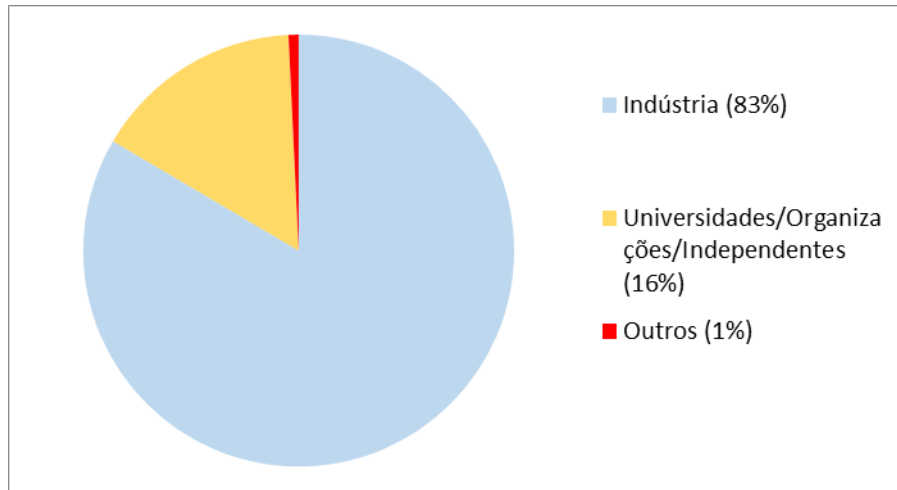
Os aspectos éticos relacionados à pesquisa com seres humanos são abordados na Resolução N°196/1996, enquanto as diretrizes das pesquisas com novos medicamentos, vacinas e testes diagnósticos são tratados na Resolução do CNS N°251 de 1997 (BRASIL, 1997b; SANTOS; GOIS, 2007). Historicamente, a Resolução N°196/1996 apresenta ainda enorme importância no processo de análise, aprovação e acompanhamento de pesquisa clínica no Brasil através da criação do CONEP - órgão ligado ao CNS – e dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) – vinculados às instituições de pesquisa (SANTOS; GOIS, 2007; CRF, 2015; BARBOSA *et al*, 2011).

Os protocolos de estudos multicêntricos internacionais para serem realizados no Brasil precisam passar por apreciação ética do CONEP e posteriormente, caso aprovados, são submetidos à ANVISA que por sua vez avalia os aspectos sanitários das pesquisas e autoriza a importação de medicamentos e materiais necessários para a realização dos estudos. Esses órgãos regulatórios trabalham não apenas antes do início dos ensaios, mas também durante e após a finalização dos protocolos (DAINESI; GOLDBAUM, 2012). Além de submissão aos respectivos órgãos regulatórios, desde a resolução da ANVISA RDC N°36, de 27 de junho de 2012, todos os ensaios clínicos de fase I a IV realizados no país devem ser registrados na plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) (SOUSA; ROCHA, 2013).

A realização de ensaios clínicos estava concentrada até pouco tempo nos países desenvolvidos do hemisfério norte, entretanto, tem-se observado aumento do interesse da indústria farmacêutica na inclusão de pacientes dos países do Leste Europeu, Ásia e América Latina. Nesse sentido, o Brasil tem se tornado um dos países mais promissores nessa área nos últimos anos, uma vez que possui características que são atraentes para o mercado em questão (DAINESI; GOLDBAUM, 2012).

A indústria tem liderado o financiamento dos ensaios clínicos no país, seguido pelas universidades (CRF SP, 2015). Dados atualizados de 2018 do *Clinical Trials* demonstram que existem no país 1.059 estudos recrutando participantes, dos quais 268 estão na fase III sendo que destes aproximadamente 83% são financiados pela indústria (**Gráfico 1**).

Gráfico 1: Ensaios clínicos de fase III que estão em processo de recrutamento de participantes no Brasil de acordo com a sua fonte de financiamento.



Fonte: Adaptada de *Clinical Trials*, 2018.

Segundo Zucchetti e Morroni, 80% dos estudos no Brasil relacionados com o desenvolvimento de novos medicamentos são financiados por empresas multinacionais. Isso se deve ao fato das dificuldades enfrentadas pelas indústrias farmacêuticas brasileiras tais como custos altos, processos longos e grandes riscos de desenvolver um produto já existente no mercado (ZUCCHETTI; MORRONI, 2012). Apesar disso, ela tem apresentado crescimento considerável nos últimos tempos passando da 10^o posição, em 2010, para 7^a posição, em 2015, no *ranking* mundial de mercado produtor farmacêutico (**Tabela 1**).

Tabela 1: *Ranking* das dez primeiras posições de produtores no mercado farmacêutico mundial.

RANK	2010	2015
1	USA	USA
2	Japão	China
3	China	Japão
4	Alemanha	Alemanha
5	França	França
6	Itália	Reino Unido
7	Reino Unido	Brasil
8	Espanha	Itália
9	Canadá	Canadá
10	Brasil	Espanha

Fonte: Adaptada de *IMS Health, 2015 apud INTERFARMA, 2016*.

Nas últimas décadas, o Brasil tem passado por mudanças sociodemográficas significativas, principalmente no que concerne à fecundidade e envelhecimento da população. Observa-se que, entre 2000 e 2013, houve uma queda das taxas de fecundidade e de número de nascimentos em todo o país, conseqüentemente, essas mudanças acabam levando a alterações nas pesquisas clínicas, uma vez que as necessidades de saúde vão sendo alteradas (BRASIL, 2015a; ZUCCHETTI; MORRONE, 2012). Sendo assim, as áreas prioritárias de realização dessas pesquisas vão sendo alteradas para atender às novas demandas de saúde das populações. Diante disso, o conhecimento dos fatores associados à saúde, desenvolvimento científico e tecnológico são essenciais para a realização de pesquisas clínicas que beneficiarão a sociedade.

Nesse sentido, os hospitais universitários destacam-se como peças importantes no processo de implementação de políticas públicas de desenvolvimento científico e tecnológico no âmbito do SUS (BRASIL, 2015a). Apresentam ainda uma enorme importância para as comunidades onde estão inseridos, uma vez que prestam serviços de saúde de média e alta complexidade (BRASIL, 2014c; SODRÉ *et al.*, 2013). Destacam-se ainda na prestação de serviços de ensino, pesquisa, extensão e formação de um grande número de profissionais na área da saúde, e também na

prestação de serviços de apoio à geração de conhecimento em pesquisas básicas e clínicas.

2.4 Rede Nacional de Pesquisa Clínica

Em 2004, foi realizada a 2ª Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, que estabeleceu diretrizes para uma agenda nacional de prioridades de pesquisa em saúde. Como resultado, em 2005, a Rede Nacional de Pesquisa Clínica (RNPC) foi criada pela Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE-MS) de acordo com as demandas estabelecidas por essa agenda, e que envolve os hospitais universitários de modo particular. Nesse sentido, essa rede consolidou os hospitais universitários em pesquisa acadêmica de forma a suprir às necessidades nacionais de pesquisas (MACHADO; KUCHENBECKER, 2007).

A criação da RNPC partiu da necessidade de incentivar a integração dos centros de pesquisa clínica para proporcionar maior intercâmbio entre pesquisadores e incrementar a produção científica e tecnológica em todo o território nacional. Para isso faz-se necessário a disponibilização de equipamentos e recursos humanos treinados de forma a desenvolver pesquisas clínicas nos centros de pesquisa existentes no Brasil (BRASIL, 2010c).

Inicialmente a RNPC compreendia 19 centros em diferentes localidades do território brasileiro, selecionados por meio de Chamada Pública. Posteriormente, em 2009, o Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), através de novas chamadas públicas, ampliou mais uma vez a rede que passou a contar com 32 centros de pesquisa (**Tabela 2**) (BRASIL, 2010d; DAINESE; GOLDBAUM, 2012).

Em 2006, foi instituído o Comitê Supervisor Técnico cuja coordenação seria de responsabilidade de um representante do DECIT do Ministério da Saúde, sendo composto por um representante da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) do Ministério da Ciência e Tecnologia; um representante do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); e o coordenador de cada uma das unidades que integram a rede (DAINESE; GOLDBAUM, 2012). E em 2009, foi criada a Coordenação Geral de Pesquisa Clínica (CGPC) sob de responsabilidade do DECIT, cabendo a ela identificar, fomentar, avaliar e monitorar projetos de pesquisa

clínica, bem como incentivar e fortalecer o trabalho colaborativo dos centros de pesquisa (DAINESE; GOLDBAUM, 2012).

Para se candidatar a centro de pesquisa a instituição deveria obedecer a alguns critérios como (BRASIL, 2010d):

- Ser hospital vinculado à instituição de ensino, pública ou privada, sem fins lucrativos;
- Ser hospital de ensino com projetos de pesquisa clínica anteriormente selecionados nos editais do DECIT, em parceria com o CNPq ou com a FINEP;
- Ter disponibilidade de instalações físicas em ambiente de enfermarias ou de ambulatórios dos respectivos hospitais para realização de pesquisa clínica;
- Ter certificação como hospital de ensino emitido pelo MS e MEC de acordo com a portaria interministerial nº. 1.000, de 15 de abril de 2004;
- Dispor de uma equipe composta, no mínimo, por um coordenador técnico, um enfermeiro com treinamento em pesquisa clínica, um bioestatístico ou um farmacêutico;
- Ter autonomia para o desenvolvimento de pesquisas clínicas formuladas por pesquisadores do próprio hospital e por outros centros, mediante contratos de prestação de serviços;
- Instituir um comitê gestor indicado pelo diretor do hospital, com equipe mínima, constituída por um membro do CEP e, no mínimo, mais três pesquisadores clínicos da instituição, com experiência em pesquisa clínica;
- Priorizar o desenvolvimento de protocolos de pesquisa que forem prioritários para as políticas públicas de saúde do país;
- Ter instrumentos de gestão de suas atividades visando autonomia financeira;
- Apresentar coordenador do centro de pesquisa cadastrado na Plataforma Lattes.

Nos anos de 2010 a 2013 a ANVISA aprovou 971 ensaios clínicos no Brasil, sendo que cerca de 65% deles foram propostos por pesquisadores vinculados a hospitais federais (BRASIL, 2014c). Com base ainda nesses dados, observa-se que 50% dessas pesquisas estão concentradas em apenas dois do total de 50 hospitais universitários federais existentes no país. O Estado de São Paulo é o líder na

realização de ensaios clínicos, conduzindo 74% das pesquisas realizadas no país, em seguida está o Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Pará, Bahia, Paraná e Minas Gerais (*Clinical Trials*, 2010 *apud* CRF SP, 2015).

Tabela 2: Centros de pesquisa integrantes da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em hospitais de ensino por região.

Instituições integrantes da rede em 2005	Região
Fundação de Medicina Tropical do Amazonas	Norte
Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará	Norte
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira	Nordeste
Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará	Nordeste
Hospital Universitário Oswaldo Cruz e Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco da Universidade de Pernambuco	Nordeste
Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia	Nordeste
Hospital de Messejana / Universidade Federal do Ceará	Nordeste
Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão	Nordeste
Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul	Sul
Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul	Sul
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro	Sudeste
Instituto de Medicina Integral Professor Fernandes Figueira	Sudeste
Instituto Nacional de Câncer	Sudeste
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo	Sudeste
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	Sudeste
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista	Sudeste
Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense	Sudeste
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais	Sudeste
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás	Centro-Oeste
Instituições incluídas em 2009	Região
Hospital Geral de Fortaleza	Nordeste
Hospital São Rafael - Monte Tabor	Nordeste
Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte	Nordeste
Hospital Universitário Regional de Maringá da Universidade Estadual de Maringá	Sul
Hospital Nossa Senhora da Conceição / Universidade do Sul de Santa Catarina	Sul
Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul da Fundação Universitária de Cardiologia	Sul
Instituto Nacional de Cardiologia de Laranjeiras	Sudeste
Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia	Sudeste
Hospital Universitário da Universidade de São Paulo	Sudeste
Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo	Sudeste
Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas	Sudeste
Fundação Oswaldo Cruz	Sudeste
Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília	Centro-Oeste
TOTAL	32

Fonte: Adaptada de BRASIL, 2010b.

Visando diminuir essas discrepâncias e utilizar da melhor forma possível a capacidade de cada uma dessas instituições, faz-se necessária a criação de ações conjuntas entre os Ministérios da Saúde, Educação e Ciência, Tecnologia e Inovação, estando inserido nesse contexto, o programa EPECSUS cujo objetivo é proporcionar o fortalecimento da pesquisa clínica em todos os hospitais pertencentes à rede EBSEH (BRASIL, 2014a).

A EBSEH é composta atualmente por 39 hospitais universitários federais e alguns deles possuem centros de pesquisa clínica com infraestrutura adequada para a realização desses estudos. No entanto, não há uma harmonização entre essas diferentes instituições, sendo que a sua estrutura reflete, muita das vezes, a história de criação de cada um. Alguns hospitais possuem estruturas totalmente independentes para a realização de pesquisa clínica enquanto outros se apoiam, em maior ou menor grau, na infraestrutura assistencial (ANDRADE, 2010). Diante disso, quanto mais se conhecer as características, as habilidades e heterogeneidade de cada um deles, maior poderá ser a interação entre essas instituições e conseqüentemente, o fortalecimento da pesquisa clínica nacional (BRASIL, 2014a).

2.5 Centros e Laboratórios de Pesquisa

Centro de pesquisa clínica é definido pela ANVISA na RDC N°39, de 05 de junho de 2008 como sendo uma organização pública ou privada, legitimamente constituída, na qual são realizadas pesquisas clínicas, podendo estar ou não inseridas em um hospital ou clínica (BRASIL, 2008b). O funcionamento de um centro de pesquisa clínica exige uma estrutura física para fins específicos, podendo ter um ou mais laboratórios ocupando o mesmo espaço físico, mas funcionando de maneira independente entre si (ANDRADE, 2010).

Laboratórios são locais onde as condições ambientais são controladas, de forma a permitir a realização de experimentos ou exames de qualidade com resultados seguros, confiáveis e de acordo com os objetivos propostos na sua realização. Há uma grande diversidade deles e dependendo das atividades e tipos de materiais ou amostras utilizadas são classificados em grupos, sendo os laboratórios clínicos um exemplo (PENATTI; LIMA-GUIMARÃES, 2011). A Norma Regulamentadora da ANVISA NR N°04, de 03 de novembro de 2003 define laboratório clínico como:

Instalação destinada à realização de exames biológicos, microbiológicos, sorológicos, químicos, imunohematológicos, hematológicos, biofísicos, citológicos, patológicos, ou outros exames, de material ou amostra de paciente, com a finalidade de fornecer informações para o diagnóstico, prevenção ou tratamento de qualquer doença ou deficiência de seres humanos, ou para a avaliação da saúde dos mesmos (BRASIL, ANVISA, NR 4, p.1, 2003b).

Dentre outros grupos de laboratórios encontram-se os laboratórios de pesquisa que são orientados para a descoberta de algum tipo de evidência científica. Nesses locais, são efetuadas atividades que exigem técnicas específicas de boas práticas e proteção à saúde do operador, para que os riscos presentes em tais processos não comprometam a sua integridade física e os resultados obtidos (PENATTI; LIMA-GUIMARÃES, 2011; BORDINI, 2009).

No Brasil, não há uma lei que trate especificamente de laboratórios de pesquisa, sendo utilizada a lei de Biossegurança (Lei 11.105, de 24 de março de 2005) para direcionar as práticas de segurança realizadas nesses locais. Entretanto, essa lei refere-se especificamente a temas relacionados a Organismos Geneticamente Modificados (OGMs) e não se aplica diretamente à pesquisa clínica. Além desta lei, os órgãos responsáveis pela biossegurança no Brasil consideram outros documentos que normatizam e regulamentam os processos e procedimentos que possam vir a por em risco a saúde de pessoas ou causar danos ao meio ambiente decorrentes de atividades realizadas em laboratórios. De forma geral, esses dispositivos tratam dos tipos de risco nesse ambiente específico que podem ser: a) risco de acidentes; b) risco ergonômico; c) risco físico; d) risco químico; e) biológico. Nessas normativas é possível adequar a estrutura do laboratório seguindo o nível de biossegurança correto para as pesquisas que serão desenvolvidas, além da aplicação das boas práticas de laboratório (regras gerais de acessos a visitantes e usuários, sinalizações adequadas, regras de uso, regras de coleta, cadastro, rotulagem, armazenamento e processamento da amostra, regras de limpeza, desinfecção e esterilização, condutas de acidentes ocupacionais e com materiais potencialmente infectantes, demais cuidados e descarte).

Para a sociedade, os laboratórios exercem a função de buscar respostas e provas científicas que possibilitem melhorias para o bem-estar da população. A evolução e sofisticação a qual a maioria dos laboratórios alcançou nos últimos anos

tem a ver com a crescente preocupação do ser humano por encontrar diferentes opções ou alternativas para aliviar as condições patológicas, que naturalmente, exigem materiais e equipamentos cada vez mais desenvolvidos para permitir novos avanços (PENATTI; LIMA-GUIMARÃES, 2011).

A maioria dos centros de pesquisa clínica nacionais está localizada em estabelecimentos assistenciais de saúde (EAS) os quais tiveram que passar por adaptações estruturais para permitir a execução de ensaios clínicos. Nesse processo, os laboratórios de pesquisa clínica encontram-se numa posição central, uma vez que são neles que ocorre uma grande parte das etapas envolvidas na realização desses estudos, tais como: a) atendimento do participante das pesquisas; b) aplicação de protocolos de intervenção e medicamentos; c) coleta, armazenamento e processamento de amostras biológicas; d) análise de dados, entre outras (ANDRADE, 2010).

3 JUSTIFICATIVA

A inclusão de um país em um ensaio clínico multicêntrico internacional é fruto de um trabalho complexo que inclui análise da estrutura de pesquisa que ele possui, possibilitando assim, a execução correta dos protocolos de estudo; capacidade de recrutamento de voluntários em tempo hábil; equipes profissionais treinadas e capacitadas; custos locais competitivos; entre outros fatores éticos, normativos e administrativos. Por apresentar muitas dessas características, o Brasil, torna-se bastante atraente para a pesquisa clínica a nível mundial, o que tem se confirmando através do aumento dos ensaios clínicos internacionais que vem sendo realizados no país. Nesse contexto, ressalta-se que os hospitais universitários são essenciais para a realização desses estudos, uma vez que são neles que está localizado um grande número de centros de pesquisa.

Outros aspectos que se destacam e que representam pontos fortes na realização de pesquisa clínica no Brasil são a histórica tradição da defesa dos participantes de pesquisas por meio de resoluções éticas e crescimento de centros de pesquisa clínica vinculados a universidades públicas federais.

A partir da constituição da Rede Nacional de Pesquisa Clínica, o Brasil passou a uma situação de maior autonomia quanto ao desenvolvimento de seus estudos clínicos estratégicos. O intuito da rede é que os centros de pesquisa clínica contem com profissionais qualificados e adequado treinamento técnico-científico em Boas Práticas de Pesquisa Clínica; e que estes atuem em uma infraestrutura apropriada para o acompanhamento de protocolos de pesquisa nacionais e internacionais, unicêntricos ou multicêntricos atendendo a grande demanda de estudos clínicos no Brasil. Nesse sentido, a EBSEH tem importante papel, uma vez que um dos seus objetivos é o gerenciamento das pesquisas nos hospitais de ensino e conseqüentemente, o fortalecimento da RNPC.

Atualmente, a EBSEH gerencia trinta e nove hospitais universitários, sendo quatro na região Norte, dezessete na região Nordeste, cinco na região Sul, oito na região Sudeste e cinco na região Centro-Oeste. Cada uma dessas instituições está inserida em um contexto social fruto de uma história particular de criação e desenvolvimento.

No que diz respeito à implantação de um centro de pesquisa clínica é fundamental a realização de um planejamento estratégico que deve incluir entre outros requisitos, estrutura física adequada, recursos humanos e financeiros necessários. Já para o aumento das potencialidades dos centros já existentes é importante conhecer-se a estrutura de cada um, sendo a estrutura laboratorial um componente importante nesse processo. Dessa forma, a identificação da existência de uma estrutura de laboratório nos hospitais universitários para a realização de pesquisa clínica pode auxiliar no processo de desenvolvimento de estratégias para o fortalecimento de parcerias entre essas instituições e consequentemente, alavancar a pesquisa clínica nacional.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Identificar a infraestrutura existente nos laboratórios de apoio para centros de pesquisa clínica dos hospitais universitários da rede EBSEH frente aos requisitos mínimos estabelecidos pelas diretrizes nacionais de pesquisa.

4.2 Objetivos Específicos

1. Descrever os principais equipamentos e recursos humanos dos laboratórios envolvidos com pesquisa clínica nos hospitais da EBSEH.
2. Levantar as normas e diretrizes nacionais relacionadas à realização de pesquisas clínicas e implantação e funcionamento de laboratórios de pesquisa.
3. Desenvolver material educativo sobre os requisitos mínimos necessários para a implementação e funcionamento de laboratórios de pesquisa clínica.

5. MÉTODO

5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de uma pesquisa qualitativa, observacional e descritiva realizada por meio de: a) levantamento de referências em bases eletrônicas de dados referentes às pesquisas envolvendo seres humanos e funcionamento de laboratórios de pesquisa clínica. Foram considerados artigos, livros, textos, cartilhas, dissertações de mestrado, teses de doutorado, leis, portarias, resoluções da ANVISA e do CNS; b) aplicação de questionários em hospitais de ensino da rede EBSEH com intuito de gerar dados para planejamento e direcionamento de recursos na realização de ensaios clínicos nessas instituições. O estudo foi realizado no período de novembro de 2016 a maio de 2018.

5.2 Revisão de referências e de normativas

A revisão de referências relacionadas à pesquisa clínica foi realizada sem restrição de período e tipo de estudo, sendo utilizadas as bases de dados do Google Acadêmico, Biblioteca Virtual em Saúde (BVSMS), SciELO, PubMed e sites de organizações ou empresas com publicações na área. Os descritores utilizados foram: *pesquisa científica, ensaios clínicos, estudos clínicos, laboratórios de pesquisa, implementação de centros de pesquisa clínica, centros de pesquisa clínica, modelo de laboratórios de pesquisa, realização de pesquisas em seres humanos, regulamentações para pesquisa em seres humanos, boas práticas clínicas*.

Foram encontrados mais de 200 trabalhos utilizando-se os descritores escolhidos, entretanto, através de leitura breve do resumo e relevância para o objetivo proposto, foram selecionadas 61 publicações para compor a base de referências deste trabalho.

Paralelamente à revisão de referências, foi realizado levantamento das regulamentações nacionais vigentes para a realização de pesquisas envolvendo seres humanos, e também, para a criação e funcionamento de laboratórios de pesquisa clínica. Para isso, foram feitas buscas nos sites dos principais órgãos

regulamentadores brasileiros de saúde e pesquisa clínica como ANVISA, Ministério da Saúde, Ministério da Educação, Planalto Federal.

5.3 Caracterização da amostra

O alvo do estudo foi os hospitais universitários federais que possuíam contrato com a EBSEH até a data de início da pesquisa. Essas instituições oferecem serviços assistenciais caracterizados pela média e alta complexidade, além de atividades na área do ensino e da pesquisa.

A amostra inicial consistiu nos 39 hospitais da EBSEH, entretanto, duas dessas instituições foram excluídas em decorrência da ausência de informações sobre o contato dos responsáveis pela pesquisa nesses locais. Dessa forma, a amostra final deste trabalho foi composta por 37 hospitais da EBSEH, cuja distribuição por região e estado encontra-se representada na **Tabela 3**.

5.4 Aplicação de questionário

O instrumento de coleta se caracteriza por ser do tipo enquete, semiestruturado, possuindo seis questões norteadoras, sendo cinco questões fechadas e uma questão aberta. A terceira questão apresenta 14 subitens, e a quinta, sete. O questionário foi dividido em 4 partes, a saber: a) dados de identificação; b) dados de equipamentos; c) dados de recursos humanos e d) informações complementares que os participantes julgassem necessárias (APÊNDICE A).

O questionário foi enviado por e-mail ao responsável pela pesquisa ou gerente de ensino de cada um dos 37 hospitais que foram incluídos neste trabalho. Essas informações de contato foram disponibilizadas pelo Serviço de Pesquisa e Inovação Tecnológica da EBSEH Sede. O envio do questionário foi realizado em três momentos distintos, havendo um espaço médio de tempo entre eles de três meses. Esse tipo de abordagem buscou aumentar a adesão dos participantes na pesquisa.

Tabela 3: Listagem geral dos 37 hospitais da EBSEERH que foram incluídos neste estudo.

INSTITUIÇÃO	ESTADO
Hospital Universitário Getúlio Vargas - HUGV	Amazonas
Hospital Universitário Bettinna Ferro de Souza - HUBFS	Pará
Hospital Universitário João de Barros Barreto - HUJBB	Pará
Hospital de Doenças Tropicais - HDT	Tocantis
Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes - HUPAA	Alagoas
Hospital Universitário Prof. Edgar Santos - HUPES	Bahia
Maternidade Climetério de Oliveira - MCO	Bahia
Hospital Universitário Walter Cantídio - HUWC	Ceará
Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - HUUFMA	Maranhão
Hospital das Clínicas – HC-UFPE	Pernambuco
Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco –HUUNIVASF	Pernambuco
Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí – HUUFPI	Piauí
Hospital Universitário Lauro Wanderley – HULW	Paraíba
Hospital Universitário Alcides Carneiro – HUAC	Paraíba
Hospital Universitário Júlio Maria Bandeiro de Melo - HUJB	Paraíba
Hospital Universitário Onofre Lopes - HUOL	Rio Grande do Norte
Hospital Universitário Ana Bezerra - HUAB	Rio Grande do Norte
Maternidade Escola Januário Cicco - MEJC	Rio Grande do Norte
Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe - HUUFS	Sergipe
Hospital Regional de Lagarto - HRL	Sergipe
Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – CHC-HUPR	Paraná
Hospital Escola de Pelotas – HE-UFPeI	Rio Grande do Sul
Hospital Universitário de Santa Maria – HUSM	Rio Grande do Sul
Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr – HU-FURG	Rio Grande do Sul
Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago – HUUFSC	Santa Catarina
Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes - HUCAM	Espírito Santo
Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora - HUUFJF	Minas Gerais
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – HC-UFMG	Minas Gerais
Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro – HC-UFTM	Minas Gerais
Hospital Universitário Gafrée e Guinle - HUGG	Rio de Janeiro
Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense – HUAP-UFF	Rio de Janeiro
Hospital Universitário Prof. Horácio Carlos Panepucci – HU-UFSCar	São Paulo
Hospital Universitário de Brasília - HUB	Distrito Federal
Hospital das Clínicas de Goiás – HC-UFG	Goiás
Hospital Universitário Julio Müller – HUJM	Mato Grosso
Hospital Universitário Maria Aparecida Petrossian – HUAMP-UFMS	Mato Grosso do Sul
Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados – HU-UFGD	Mato Grosso do Sul
TOTAL = 37	

Visto que a forma de participação neste estudo se deu através de meio eletrônico, tomando-se os cuidados necessários para manter a confidencialidade dos dados individuais e pessoais, o retorno do questionário respondido ao pesquisador representou o aceite do participante, dispensando dessa forma, o TCLE.

5.5 Análise dos dados

Os dados referentes à identificação dos laboratórios de pesquisa clínica dos hospitais foram descritos em número absoluto e frequência (%), dispostos em gráficos, tabelas e figuras. A revisão das referências e das normativas foi listada em tabelas. Dados referentes ao número de estudos em andamento em cada hospital foram obtidos através de busca na base de dados *Clinical Trials* (www.clinicaltrials.gov), utilizando o nome do hospital no campo de busca textual do site. A comparação entre o número de ensaios clínicos entre os hospitais que possuíam laboratório em comparação aos que não possuíam foi realizada através do teste de Wilcoxon-Mann Whitney, considerando $p < 0,05$.

6. RESULTADOS

6.1 Revisão de referências e Normas

A revisão de referências sobre pesquisa clínica nas bases de dados do Google Acadêmico, BVSMS, SciELO e PubMed resultou em 61 documentos que foram utilizados para embasar este trabalho.

Foram revisadas as diretrizes e instruções normativas da ANVISA, resoluções do CNS, documentos orientadores de Conselhos Federais de Farmácia e da EBSEH, bem como Portarias e Leis relativas à realização de pesquisa envolvendo seres humanos, estrutura e funcionamento de laboratórios de pesquisa clínica no Brasil, além de outras legislações internacionais pertinentes, tais como Boas Práticas Clínicas, Documento das Américas, Código de *Nüremberg* e Declaração de Helsinque. Os resultados encontrados nesta etapa encontram-se descritos na forma de tabela (**Tabela 4**). Foram considerados todos os documentos que direta ou indiretamente tenham relação com a realização de pesquisas envolvendo seres humanos.

O levantamento das normativas nacionais da ANVISA resultou em vinte Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) e uma Instrução Normativa (IN). Já para o Conselho Nacional de Saúde foram encontradas quinze Resoluções. Além destes documentos, foram identificadas nove Leis Federais e duas Portarias do Ministério da Saúde. Convém destacar que existem outras diretrizes e normativas que estão relacionadas à pesquisa clínica, tais como Leis Estaduais e Municipais, Resoluções de Conselhos de Classe, entretanto, neste trabalho considerou-se apenas àquelas que foram consideradas mais relevantes, no contexto geral, para a temática abordada.

No que diz respeito a laboratórios de pesquisa clínica não se pode observar no material encontrado regulamentações específicas para eles, antes, os documentos identificados fazem referência a estabelecimentos assistenciais de saúde (EAS), a laboratórios clínicos ou postos de coleta. Em virtude disso, fez-se a transposição dessas normativas para os laboratórios de pesquisa clínica (BRASIL, 2002a, c; BRASIL, 2005d).

Os laboratórios clínicos ou postos de coleta, bem como os laboratórios de pesquisa clínica necessitam atender os requisitos estabelecidos especialmente nas

RDC Nº50/2002 e RDC Nº302/2005 da ANVISA. Todavia, mais uma vez faz-se importante lembrar que além destas, toda pesquisa envolvendo seres humanos deve estar de acordo com os princípios de BPC e devem observar as regulamentações locais como Leis Estaduais e Municipais.

Tabela 4: Lista de documentos encontrados através do levantamento da legislação nacional.

QT.	DOCUMENTO	ASSUNTO GERAL
1	RDC Nº26/1999	Programas de acesso expandido.
2	RDC Nº50/2002	Regulamento técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde.
3	RDC Nº84/2002	Regulamento técnico para medicamentos genéricos.
4	RDC Nº307/2002	Alterações na RDC Nº50/2002.
5	RDC Nº189/2003	Regulamentação dos procedimentos de análise, avaliação e aprovação dos projetos físicos de estabelecimentos de saúde no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, altera o regulamento técnico aprovado pela RDC Nº50/2002 e dá outras providências.
6	RDC Nº306/2004	Regulamento técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde.
7	RDC Nº302/2005	Regulamento técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos.
8	RDC Nº350/2005	Trata sobre o regulamento técnico de vigilância sanitária de produtos importados.
9	RDC Nº33/2006	Funcionamento de bancos de células e tecidos germinativos.
10	RDC Nº29/2008	Cadastro de bancos de células e tecidos germinativos.
11	RDC Nº39/2008	Regulamento para a realização de pesquisa clínica e outras providências.
12	RDC Nº04/2009	Normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.
13	IN Nº04/2009	Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas.
14	RDC Nº02/2010	Gerenciamento de tecnologias em estabelecimentos de saúde.
15	RDC Nº23/2011	Regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos e dá outras providências.
16	RDC Nº51/2011	Requisitos mínimos para a análise, avaliação e aprovação dos projetos físicos de estabelecimentos de saúde no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e dá outras providências.
17	RDC Nº63/2011	Requisitos de Boas Práticas de funcionamento para os serviços de saúde.

	18	RDC Nº03/2012	Lista de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter, exceto nas condições e com as restrições estabelecidas.
	19	RDC Nº36/2012	Alterações na RDC Nº39/2008 e dá outras providências.
	20	RDC Nº60/2014	Registro de medicamento novo.
	21	RDC Nº09/2015	Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.
CNS	1	Resolução Nº196/1996	Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.
	2	Resolução Nº240/1997	Definição do termo “usuário” para a saúde.
	3	Resolução Nº251/1997	Normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.
	4	Resolução Nº292/1999	Complemento da Resolução Nº196/1996 sobre pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior.
	5	Resolução Nº301/2000	Assegura ao paciente o direito de receber o melhor tratamento diagnóstico ou terapêutico comprovado.
	6	Resolução Nº303/2000	Reprodução humana.
	7	Resolução Nº304/2000	Norma complementar sobre pesquisa em povos indígenas.
	8	Resolução Nº340/2004	Diretrizes para análise ética e tramitação dos projetos de pesquisa da área temática especial de Genética Humana.
	9	Resolução Nº346/2005	Regulamentação para tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos nos CEPs.
	10	Resolução Nº347/2005	Diretrizes para análise ética de projetos de pesquisa que envolva armazenamento de materiais ou uso de materiais armazenados em pesquisas anteriores.
	11	Resolução Nº370/2007	Complemento à RDC Nº196/1996 sobre credenciamento dos CEP's.
	12	Resolução Nº441/2011	Aprovar diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores.
	13	Resolução Nº446/2011	Reestruturação da composição da CONEP.
	14	Resolução Nº466/2012	Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.
Leis ou Portarias	1	Lei Nº 6.360/1976	Trata sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneante e outros produtos, al'me de outras providências.
	2	Lei Nº 6.437/1977	Trata sobre as infrações sanitárias.
	3	Lei Nº 8.078/1990	Código de defesa do consumidor.
	4	Lei Nº 8.080/1990	Trata sobre a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências.

5	Lei Nº 8.501/1992	Dispõe sobre cadáver não reclamado.
6	Lei Nº 9.279/1996	Propriedade intelectual e patente.
7	Lei Nº 9.782/1999	Criação da ANVISA.
8	Lei Nº 9.787/1999	Altera a Lei Nº 6.360/1976.
9	Lei Nº 10.973/2004	Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências
10	Lei Nº 11.105/2005	Lei de Biossegurança.
11	MS Portaria Nº911/1998	Pesquisa com fármacos.
12	MS Portaria Nº2.201/2011	Diretrizes nacionais para biorrepositórios e biobanco.
TOTAL: 47 documentos		

Fonte: Adaptada de ANDRADE, 2010; CRF, 2015; GOLDIM, 2017; BRASIL: 1976, 1977, 1990a, 1990b, 1992, 1996a, 1996b, 1997a, 1997b, 1998, 1999a, 1999b, 1999c, 1999d, 2000a, 2000b, 2000c, 2002a, 2002b, 2002c, 2003a, 2004a, 2004b, 2005a, 2005b, 2005c, 2005d, 2005e, 2006, 2007, 2008a, 2008b, 2009a, 2009b, 2010a, 2011a, 2011b, 2011c, 2011d, 2011e, 2011f, 2012a, 2012b, 2012c, 2012d, 2014b, 2015b.

6.2 Dados dos hospitais da EBSEERH

Dos 37 hospitais da EBSEERH que foi enviado os questionários obtiveram-se 29 respostas cujos percentuais em cada uma das três ocasiões de aplicação pode ser observado na **Tabela 5** e a representatividade dessas instituições, por região, encontra-se na **Figura 3**. Dos 8 hospitais que não responderam ao questionário, 4 são da região Sudeste, 3 da região Nordeste e 1 da região Norte.

Tabela 5: Percentual de respostas em cada um dos três momentos de aplicação do questionário.

Data do envio	Percentual respondedores	de	Total cumulativo
31/07/2017	27,03%		27,03%
06/10/2017	24,32%		51,35%
15/01/2018	27,03%		78,38%
Total	-		78,38%

Figura 3: Distribuição geográfica dos 29 hospitais da EBSEERH que responderam o questionário deste estudo.



Observação: Em virtude da escala, não foi possível a visualização de todos os pontos no mapa.

	Hospitais que possuem laboratório de uso exclusivo para a pesquisa clínica.
	Hospitais que utilizam a infraestrutura assistencial para realizarem pesquisas clínicas.

Dos 29 hospitais que responderam o questionário:: a) 19 (65,5%) informaram não possuir uma estrutura de laboratório exclusiva para a pesquisa clínica, utilizando-se, dessa forma, da infraestrutura assistencial para realizá-las (**Tabela 6**); b) 10 (34,5%) responderam possuir uma estrutura laboratorial de uso exclusivo para a pesquisa clínica (**Tabela 7**).

Tabela 6: Hospitais da EBSEH que responderam não ter laboratório de uso exclusivo da pesquisa clínica divididos por região.

REGIÃO	Nº HOSPITAIS
Norte	1
Nordeste	10
Sul	5
Sudeste	0
Centro-oeste	3
TOTAL	19

Tabela 7: Hospitais da EBSEH que responderam possuir laboratório de uso exclusivo da pesquisa clínica divididos por região.

REGIÃO	Nº HOSPITAIS
Norte	0
Nordeste	5
Sul	0
Sudeste	3
Centro-oeste	2
TOTAL	10

Como se pode observar, a maioria dos hospitais que responderam não ter uma estrutura de laboratório exclusiva para a pesquisa clínica está localizada nas regiões Nordeste e Sul (**Gráfico 2**), enquanto que aqueles que informaram ter essa estrutura estão principalmente nas regiões Nordeste e Sul (**Gráfico 3**).

Gráfico 2: Porcentagem dos hospitais da EBSEH que informaram possuir laboratório de uso exclusivo para a realização de ensaios clínicos, por região.

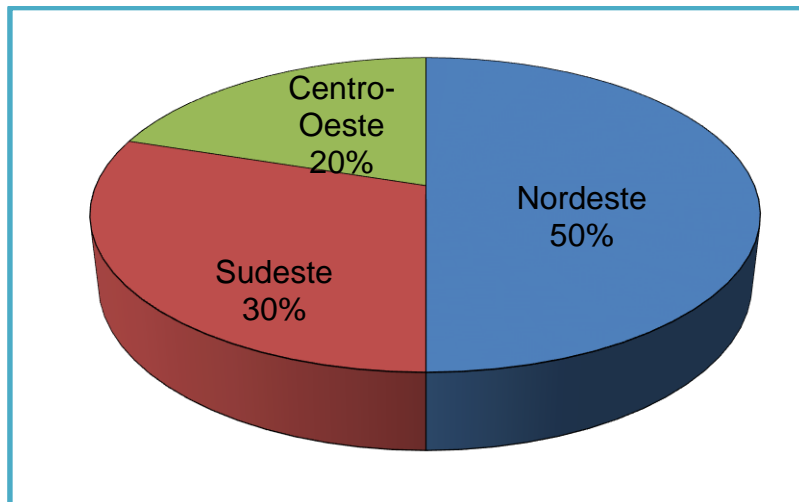
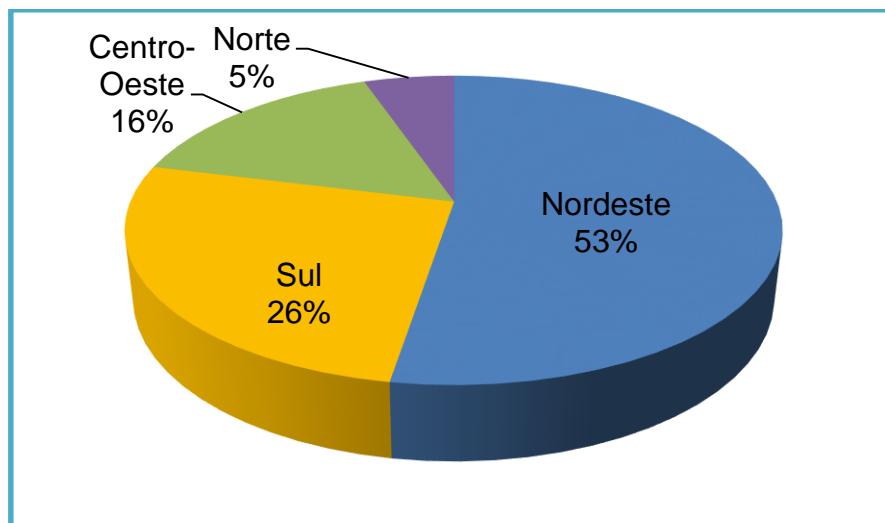


Gráfico 3: Porcentagem dos hospitais da EBSEH que responderam não possuir laboratório de uso exclusivo para a realização de ensaios clínicos, por região.



Os dados referentes aos principais equipamentos existentes nas instituições entrevistadas encontram-se demonstrados nos **Gráficos 4 e 5**. De modo geral, pode-se observar que a maioria possui geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C e centrífuga.

Gráfico 4: Principais equipamentos existentes nos laboratórios dos hospitais da EBSEH que informaram ser de uso exclusivo da pesquisa clínica.

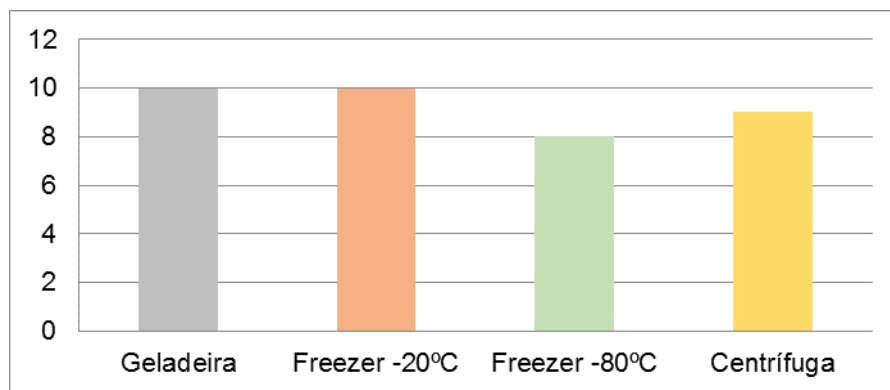
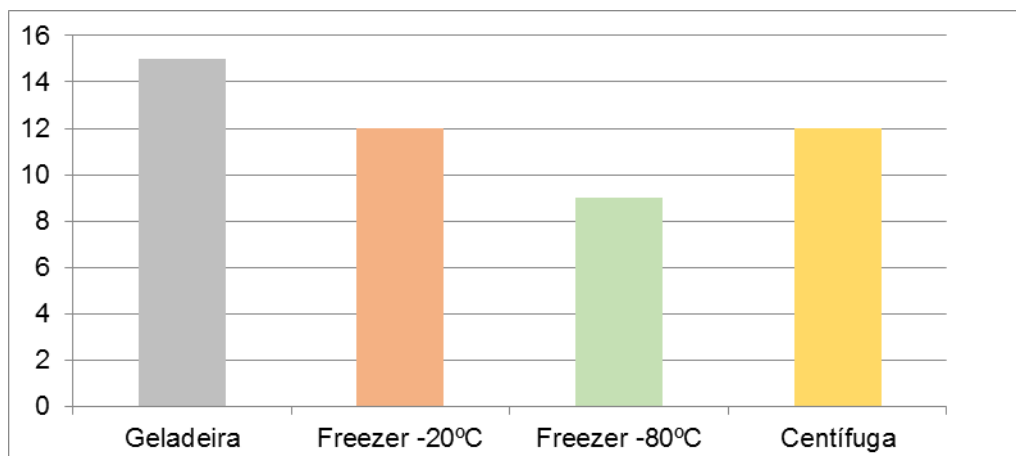


Gráfico 5: Principais equipamentos existentes nos laboratórios dos hospitais da EBSEH que informaram não possuir uma estrutura de laboratório exclusiva para a pesquisa clínica.



A descrição dos equipamentos existentes nos hospitais entrevistados e que foram abordados no questionário encontra-se apresentada na **Tabela 8** a seguir.

Tabela 8: Descrição dos principais equipamentos existentes nos laboratórios dos hospitais da EBSEH que responderam o questionário, divididos por instituição.

HOSPITAL	LABORATÓRIO EXCLUSIVO DA PESQUISA CLINICA (Sim ou Não)	EQUIPAMENTOS EXISTENTES
1	Não	----
2	Sim	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga.
3	Não	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, citômetro de fluxo.
4	Não	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, ELISA, citômetro de fluxo, fluxo laminar, incubadora de CO ₂ , termociclador, PCR em tempo real, sequenciador.
5	Sim	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, ELISA, citômetro de fluxo, fluxo laminar, termociclador, PCR em tempo real, sequenciador.
6	Sim	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, fluxo laminar, incubadora de CO ₂ , termociclador, PCR em tempo real.
7	Não	--- (em fase de reestruturação)
8	Não	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, citômetro de fluxo laminar, incubadora de CO ₂ , termociclador, PCR em tempo real.
9	Não	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, fluxo laminar.
10	Não	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, ELISA, citômetro de fluxo, incubadora de CO ₂ .
11	Não	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, citômetro, fluxo laminar, incubadora de CO ₂ , termociclador.
12	Não	----
13	Não	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, ELISA, citômetro, fluxo laminar, incubadora de CO ₂ , termociclador, PCR em tempo real.
14	Não	Geladeira, freezer -20°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, fluxo laminar.
15	Não	Geladeira, freezer -20°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, incubadora de CO ₂ .
16	Não	Geladeira, freezer -20°C, centrífuga, autoclave, fluxo laminar.

17	Sim	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, citômetro de fluxo, fluxo laminar, incubadora de CO ₂ , termociclador, PCR em tempo real, sequenciador.
18	Sim	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga.
19	Sim	Geladeira, freezer -20°C, centrífuga, autoclave, citômetro de fluxo, fluxo laminar, termociclador.
20	Não	----
21	Sim	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, espectrofotômetro, fluxo laminar, termociclador.
22	Sim	Geladeira, freezer -20°C.
23	Não	Geladeira, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, citômetro de fluxo, fluxo laminar, incubadora de CO ₂ , termociclador.
24	Não	Geladeira, freezer -80°C.
25	Não	Geladeira, termociclador.
26	Sim	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, fluxo laminar, incubadora de CO ₂ , termociclador, PCR em tempo real.
27	Sim	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, fluxo laminar, termociclador.
28	Não	Geladeira, freezer 20°C, centrífuga, autoclave, fluxo laminar.
29	Não	Geladeira, freezer -20°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, fluxo laminar.
TOTAL		29 instituições

Para a descrição das equipes profissionais dos laboratórios das instituições que responderam o questionário foi feita organização por grupos como se pode observar no **Quadro 1**.

Quadro 1: Organização das equipes de profissionais dos hospitais entrevistados por grupos afins.

Organização	Composição
Grupo 1	Biólogos, biomédicos e farmacêuticos
Grupo 2	Enfermeiros e médicos
Grupo 3	Técnicos

A composição de profissionais dos hospitais que responderam não possuir uma estrutura laboratorial exclusiva para a pesquisa clínica encontra-se representada na **Tabela 9**. A porcentagem desses profissionais, divididas por grupos, encontra-se no **Gráfico 6** a seguir.

Gráfico 6: Porcentagem de grupos de profissionais existentes nos laboratórios dos hospitais da EBSEH que informaram não possuir estrutura exclusiva para a realização de pesquisa clínica.

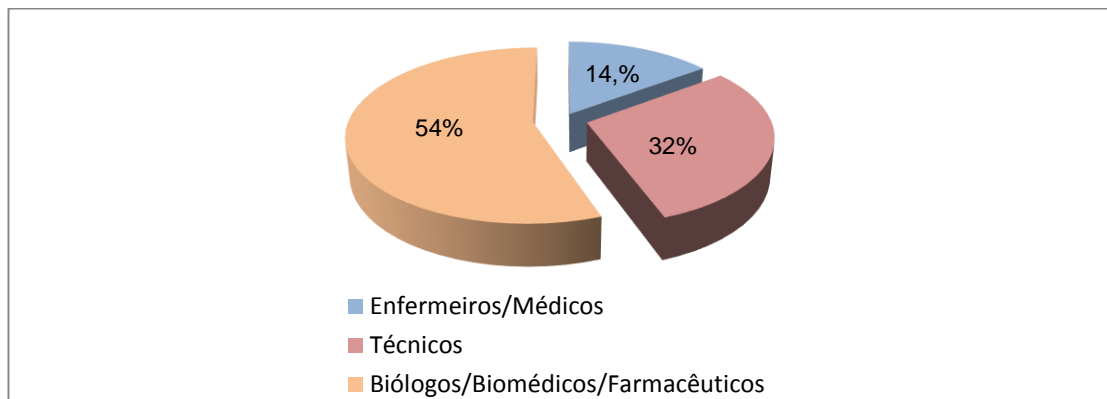


Tabela 9: Composição da equipe de profissionais dos laboratórios dos 19 hospitais da EBSEH que informaram não possuir uma estrutura exclusiva para pesquisa clínica.

Instituição/ Profissionais (em %)	Região	biólogos/ biomédicos/ farmacêuticos	enfermeiros, médicos	técnicos	Total
Hospital 1	Norte	----	----	----	----*
Hospital 2	Nordeste	4	0	4	8
Hospital 3	Sul	8	1	4	13
Hospital 4	Nordeste	----	----	----	----*
Hospital 5	Sul	9	0	4	13
Hospital 6	Nordeste	4	3	4	11
Hospital 7	Sul	8	8	4	20
Hospital 8	Nordeste	8	0	4	12
Hospital 9	Nordeste	----	----	----	----*
Hospital 10	Nordeste	5	4	1	10
Hospital 11	Centro-Oeste	12	0	4	16
Hospital 12	Nordeste	----	----	----	----*
Hospital 13	Nordeste	6	0	4	10
Hospital 14	Sul	----	----	----	----*
Hospital 15	Centro-Oeste	1	1	3	5
Hospital 16	Centro-Oeste	----	----	----	----*
Hospital 17	Sul	1	2	1	4
Hospital 18	Nordeste	5	0	4	9
Hospital 19	Nordeste	0	0	1	1
Total	----	----	----	-----	132

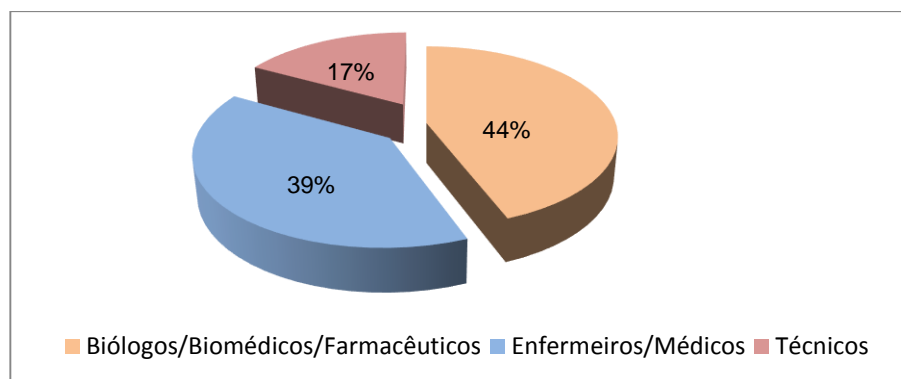
*Não responderam, informaram estar em fase de estruturação ou compartilham profissionais com a assistência.

Por sua vez, a composição de profissionais dos hospitais que informaram ter uma estrutura laboratorial exclusiva para a pesquisa clínica encontra-se representada na **Tabela 10** e **Gráfico 7**.

Tabela 10: Composição da equipe de profissionais dos laboratórios de uso exclusivo da pesquisa clínica dos hospitais que responderam ao questionário deste trabalho.

Instituição/ Profissionais (em %)	Região	biólogos/ biomédicos/ farmacêuticos	enfermeiros, médicos	técnicos	Total
Hospital 1	Norte	3	7	1	11
Hospital 2	Sudeste	5	4	4	13
Hospital 3	Sudeste	8	0	1	9
Hospital 4	Nordeste	3	1	1	5
Hospital 5	Sudeste	1	5	0	6
Hospital 6	Nordeste	0	0	1	1
Hospital 7	Centro-Oeste	1	1	0	2
Hospital 8	Nordeste	3	1	0	4
Hospital 9	Nordeste	4	6	3	13
Hospital 10	Nordeste	0	0	0	0
Total		-	-	-	64

Gráfico 7: Porcentagem de grupos de profissionais dos laboratórios dos hospitais da EBSE RH que responderam ter estrutura exclusiva para a realização de pesquisa clínica.



A partir dos dados obtidos na base *Clinical Trials*, que reúne informações sobre a realização de ensaios clínicos em diversos países, avaliamos se havia uma diferença entre os hospitais que possuíam ou não laboratório de uso exclusivo para pesquisa clínica e o número de ensaios clínicos registrados com a participação daquele hospital. Os dados obtidos estão demonstrados na **Tabela 11**.

Tabela 11: Número de ensaios clínicos registrados no *Clinical Trials* (maio/2018) dos hospitais da EBSEH que foram incluídos neste trabalho, divididos por região.

INSTITUIÇÃO	Ensaios clínicos (n)	Laboratório exclusivo (sim ou não)	Região
Hospital Universitário Getúlio Vargas - HUGV	2	não	Norte
Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza - HUBFS	1	-	
Hospital Universitário João de Barros Barreto - HUJBB	6	-	
Hospital de Doenças Tropicais - HDT	1	-	
Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes - HUPAA	0	sim	Nordeste
Hospital Universitário Prof. Edgar Santos - HUPES	6	sim	
Maternidade Climério de Oliveira - MCO	0	não	
Hospital Universitário Walter Cantídio - HUWC	12	não	
Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - HUUFMA	3	sim	
Hospital das Clínicas – HC-UFPE	4	não	
Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco –HUUNIVASF	0	não	
Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí – HUUFPI	2	não	
Hospital Universitário Lauro Wanderley – HULW	1	não	
Hospital Universitário Alcides Carneiro – HUAC	3	não	
Hospital Universitário Júlio Maria Bandeiro de Melo - HUJB	0	não	
Hospital Universitário Onofre Lopes - HUOL	3	sim	
Hospital Universitário Ana Bezerra - HUAB	1	-	
Maternidade Escola Januário Cicco - MEJC	0	sim	
Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe - HUUFSS	1	não	
Hospital Regional de Lagarto - HRL	0	não	Sul
Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – CHC-HUPR	0	não	
Hospital Escola de Pelotas – HE-UFPel	1	não	
Hospital Universitário de Santa Maria – HUSM	3	não	
Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr – HU-FURG	0	não	
Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago – HUUFSC	0	não	Sudeste
Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes - HUCAM	3	-	
Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora - HUUFJF	2	-	
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – HC-UFMG	10	-	
Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro – HC-UFTM	3	sim	
Hospital Universitário Gafrée e Guinle - HUGG	1	sim	

Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense – HUAP-UFF	1	sim	
Hospital Universitário Prof. Horácio Carlos Panepucci – HU-UFSCar	4	-	
Hospital Universitário de Brasília - HUB	15	não	Centro-Oeste
Hospital das Clínicas de Goiás – HC-UFG	33	sim	
Hospital Universitário Julio Müller - HUJM	1	sim	
Hospital Universitário Maria Aparecida Petrossian – HUMAP-UFMS	0	não	
Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados – HU-UFGD	0	não	

- não respondeu ao questionário

Observa-se uma ampla variação dos dados, indicando uma distribuição não paramétrica. A mediana do número de ensaios clínicos nos hospitais que possuem laboratório exclusivo é igual a 3, enquanto que para aqueles que não possuem a mediana é igual a 0,5. No entanto, a comparação entre os grupos não foi estatisticamente significativa ($p=0,07$).

7 PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

7.1 Descrição do produto

O produto proposto como resultado desta dissertação é um relatório com recomendações para funcionamento e estruturação de laboratórios de pesquisa clínica baseado nos achados da literatura que deverá ser entregue para apreciação da EBSEH.

O relatório tem como objetivo principal levar informações práticas sobre a temática, abordando conceitos básicos, diretrizes internacionais e normativas nacionais para a realização de estudos clínicos no país. Além disso, espera-se que o relatório possa auxiliar os gestores de pesquisa dos hospitais da EBSEH quanto ao planejamento e organização da pesquisa clínica nessas instituições, especialmente quanto à estrutura laboratorial necessária para esse fim. O relatório encontra-se no APÊNDICE B.

7.2 Aplicabilidade do produto

O produto gerado poderá ser utilizado pelos gestores de pesquisa dos hospitais da EBSEH como uma ferramenta de acesso rápido quanto às normativas nacionais existentes para o funcionamento de laboratórios de pesquisa clínica, podendo facilitar a adequação da infraestrutura assistencial existente para permitir a realização dessas pesquisas, permitindo assim, o seu compartilhamento com as atividades assistenciais.

7.3 Inserção social

Os hospitais universitários da rede EBSEH estão inseridos em contextos sociais e econômicos diferentes, sendo as regiões sul e sudeste as que ainda realizam a maioria dos ensaios clínicos no país. Dessa forma, é necessário que cada vez mais estratégias sejam adotadas visando diminuir as diferenças existentes entre essas instituições quanto à realização de pesquisas clínicas como um todo.

Nesse sentido, o conhecimento da estrutura laboratorial existente nesses hospitais pode auxiliar o fortalecimento dessas pesquisas através da criação de

parcerias dentro da rede e também a diminuir gastos com a construção de novas estruturas e melhor utilização dos recursos públicos.

8 DISCUSSÃO

A relevância dos estudos clínicos para a saúde está perfeitamente clara, uma vez que os inúmeros trabalhos realizados ao longo das últimas décadas têm demonstrado o papel crucial que possuem na produção de fortes evidências científicas para o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas (BORGES, 2013). Os ensaios clínicos randomizados são considerados padrão de excelência em pesquisas que objetivam analisar e avaliar a segurança e eficácia de uma nova droga, procedimentos terapêuticos, comparar efeitos de tratamento ou qualquer outra investigação em saúde (BUEHLER *et al*, 2009).

Como já abordado anteriormente neste trabalho, os ensaios clínicos multicêntricos internacionais são necessários para confirmar segurança, eficácia e avaliar efeitos adversos de um produto em investigação, especialmente em ensaios clínicos de fase III e IV. Graças a esses estudos, os centros de pesquisa participantes tem a oportunidade de trocar experiências, informações, desenvolver e aperfeiçoar métodos de ensino e pesquisa e disponibilizar novas opções terapêuticas para as populações onde estão inseridos (DAINESI; GOLDBAUM, 2012).

Apesar do processo de internacionalização da pesquisa clínica para os países em desenvolvimento, grande parte dos ensaios clínicos realizados ao redor do mundo ainda está concentrada nos países desenvolvidos, que lideram oito das dez primeiras posições nesse *ranking* (GOMES *et al.*, 2012). Embora os países em desenvolvimento possuam participação relativamente pequena, a quantidade de centros de pesquisa e de ensaios clínicos destes países tem crescido mais rapidamente que daqueles. Nesse contexto, dados do *Clinical Trials* mostram que de 2001 a 2011 houve uma queda de 83% para 70% no número de ensaios clínicos realizados em centros de pesquisa dos países em desenvolvimento, enquanto que a porcentagem desses estudos nos países da Ásia¹ - África² e América Latina aumentaram de 5% para 12% e de 5% para 7%, respectivamente (*Clinical Trials, 2011 apud GOMES et al.*, 2012).

¹ China, Israel, Israel, Coréia do Sul, Taiwan, Tailândia.

²África do Sul

A demanda crescente por novas parcerias entre centros de pesquisas internacionais, aliado ao aumento da necessidade de produção de novos medicamentos fez surgir um mercado altamente competitivo, principalmente em países em desenvolvimento, tais como o Brasil (DAINESI; GOLDBAUM, 2012).

Nos últimos anos, o país tem ocupado um espaço importante no contexto da pesquisa clínica mundial, participando de muitos ensaios clínicos multicêntricos internacionais, o que tem sido possível graças aos esforços governamentais para apoiar as instituições de pesquisa. Estima-se que aproximadamente 550 instituições de saúde e centros de pesquisas clínicas estão aptos a realizarem ensaios clínicos com medicamentos no país (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012).

Sabendo-se que a maioria das atividades de pesquisa clínica é realizada em instituições públicas de pesquisa ou em hospitais federais, com este trabalho, buscou-se conhecer a estrutura laboratorial existente nos hospitais universitários da rede EBSEH para a realização de ensaios clínicos, visto que representam um importante componente no processo de condução e execução dos protocolos desses estudos (ANDRADE, 2010).

Os resultados gerados a partir da aplicação do questionário mostraram que a maioria das instituições entrevistadas não apresenta laboratório de uso exclusivo para a realização de ensaios clínicos, estando de acordo com os descritos na literatura que informam que a maior parte dos centros de pesquisa clínica está localizada em estabelecimentos assistenciais de saúde (SODRÉ *et al.*, 2013; ANDRADE, 2010).

A análise estatística dos dados não demonstrou diferenças significativas entre os grupos de hospitais com e sem estrutura laboratorial específica para a realização de ensaios clínicos e o número de ensaios clínicos em andamento dessas instituições registrados no *Clinical Trials* em maio de 2018. Esses dados mostram ainda que, na prática, há o compartilhamento da infraestrutura assistencial para a realização de pesquisas clínicas em um grande número dessas instituições.

Levando-se em consideração as particularidades inerentes às atividades de pesquisa clínica, Andrade, em trabalho publicado em 2010 sobre estruturação e administração de centros de pesquisa clínica, chama atenção para a importância da organização e separação das atividades de pesquisa de outras atividades da

assistência e serviço e ações de saúde, uma vez que ambas são dotadas de características próprias. O autor ainda enfatiza que uma instituição para realizar pesquisa clínica necessita dispor, em sua estrutura, de alguns serviços, processos e atividades similares àquelas desenvolvidas nas instituições hospitalares (ANDRADE, 2010).

Nesse contexto, considerando os resultados obtidos neste trabalho e os estudos publicados sobre pesquisa clínica que foram obtidos a partir da revisão de literatura, não foram encontrados documentos que mostrassem a necessidade de haver uma estrutura laboratorial específica para a realização de pesquisas clínicas e nem sua relação com a qualidade ou quantidade de ensaios clínicos realizados. Dessa forma, é possível evitar a duplicidade de investimentos através do compartilhamento da infraestrutura assistencial existente nos hospitais universitários da EBSEH para a realização de pesquisas clínicas. Entretanto, para a execução correta dos protocolos dos estudos, atendimento aos padrões ético-normativos existentes e manutenção da qualidade dos serviços de saúde prestados à população faz-se necessário haver planejamento e gerenciamento de todos os processos envolvidos, além de em alguns casos, ser preciso fazer adequações na estrutura física ou na aquisição de novos equipamentos e insumos específicos para a pesquisa.

Um ponto importante a ser destacado e que pode ter sido uma limitação deste trabalho é o questionário utilizado. Em virtude de ter se caracterizado por ser do tipo *enquete* pode ter levado ao não entendimento correto por parte de todos os respondentes. Diante disso, recomenda-se que em trabalhos futuros que tenham objetivos similares aos deste estudo sejam feitas adequações na metodologia de maneira a diminuir ao máximo possível esses possíveis erros.

No que concerne às normas nacionais pertinentes aos estudos envolvendo seres humanos, especialmente estrutura física, equipamentos, funcionamento e recursos humanos de laboratórios de pesquisa clínica, a maioria dos documentos encontrados diz respeito a estabelecimentos assistenciais de saúde ou a laboratórios clínicos e postos de coleta, fazendo-se dessa forma, a transposição dessas regulamentações para os laboratórios de pesquisa clínica (BARBOSA *et al.*, 2011; CRF SP, 2015).

Os resultados gerados ainda podem demonstrar que o contexto histórico, cultural e social no qual os hospitais universitários da EBSEH estão inseridos exerce forte influência no cenário atual de realização de pesquisa clínica brasileira. Isso pode ser demonstrado através de dados atualizados, de maio de 2018, do *Clinical Trials* (status “*interventional studies*”) que mostram que as regiões Sudeste e Sul ainda são as responsáveis pela maioria dos ensaios clínicos realizados no país, com 51,2% e 27%, respectivamente. Esses achados corroboram com os encontrados por Zago (2004) e De Lima e Pereira (2012).

Muitos ainda são os desafios a ser enfrentado para diminuir tais desigualdades, o que enfatiza a importância da continuação de ações em direção à descentralização dessas pesquisas e fortalecimento das parcerias entre os hospitais universitários da rede EBSEH e conseqüentemente, da pesquisa clínica brasileira.

9 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

As normativas nacionais relativas à realização de pesquisas clínicas tratam de maneira geral sobre o assunto não existindo documentos específicos para a implementação e funcionamento de laboratórios de pesquisa clínica. Na prática, para que isso seja possível é necessário que haja a transposição das normativas existentes pertinentes aos estabelecimentos assistenciais de saúde, laboratórios clínicos e postos de coleta.

A maioria dos hospitais universitários da EBSEH embora não possua laboratório de uso exclusivo para a pesquisa clínica, apresenta infraestrutura, equipamentos e recursos humanos que permitem a realização desses estudos, o que pode ser confirmado pelo número de ensaios clínicos em andamento registrados em plataformas internacionais de pesquisa. Da mesma forma, baseando-se nos resultados obtidos, infere-se que outra parte dessas instituições ainda necessita passar por adequações estruturais de maneira a possibilitar a realização de um maior número de ensaios clínicos no país.

Como já demonstrado anteriormente, os hospitais universitários federais apresentam notável participação na realização de ensaios clínicos no país, além do mais, são nessas instituições que está localizada a maioria dos centros ou laboratórios de pesquisa clínica onde há, geralmente, o compartilhamento de estrutura física, equipamentos e recursos humanos com a assistência. Nesse sentido, o conhecimento da estrutura laboratorial existente nos hospitais universitários da EBSEH poderá contribuir para um melhor planejamento e gerenciamento dos recursos destinados à realização de pesquisas clínicas nessas instituições, possibilitando ainda a utilização racional de recursos e evitando desperdícios com a duplicação de infraestrutura.

Por fim e considerando os objetivos propostos neste trabalho, desenvolveu-se um relatório geral com recomendações para funcionamento e estruturação de laboratórios de pesquisa clínica baseado nos achados da literatura.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, A. **Para uma ética em pesquisa fundada nos Direitos Humanos**. Brasília: Revista Bioética, v.21, n.3, p.412-422, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/bioet/v21n3/a05v21n3.pdf>>. Acesso em 21 de maio de 2018.

AMM, Associação Médica Mundial. **Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial: versão de outubro de 2013**. Fortaleza: 64^a Assembleia da Associação Médica Mundial. 2013. Disponível em: <<http://ispup.up.pt/docs/declaracao-de-helsinquia.pdf>>. Acesso em: 16 de maio de 2018.

ANDRADE, W. S. **Centro de pesquisa clínica: estrutura e administração**. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará. Dissertação apresentada ao Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, 197p., 2010. Disponível em: <<http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/2645>>. Acesso em 20 de setembro de 2016.

ANDRADE, S.M.O. **Resolução Nº466/12 e Resolução Nº196/96: elementos diferenciais**. Porto Alegre: Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS. 40p., 2013. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/cep/resolucoes/resolucao-196-e-466-comparacao/at_download/file>. Acesso em 03 de fevereiro de 2018.

BARBOSA, A. S. *et al.* **A Resolução 196/96 e o sistema brasileiro de revisão ética de pesquisas envolvendo seres humanos**. Brasília: Revista Bioética, v.2, n.19, p.523-542, 2011.

BARBOSA, C. M. *et al.* **A importância dos procedimentos operacionais padrão (POPs) para os centros de pesquisa clínica**. São Paulo: Revista Associação Médica Brasileira, v.57, n.2, p.134-135, 2011.

BORDINI, M. E. B. **Implantação de um sistema de gestão da qualidade em laboratórios de pesquisa em saúde: planejamento, viabilidade e impacto do processo de implantação sobre indicadores selecionados**. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Tese apresentada à UNIFESP para obtenção de título de Mestre em Ciências, 121p, 2009.

BORGES, M. **Ensaio Clínicos em Medicamentos**. Lisboa: Revista Portuguesa de Cirurgia, série II, n.24, p.57-63, 2013.

BRASIL, Presidência da República. **Decreto-Lei Nº 200, de 25 de fevereiro de 1967**. Dispõe sobre a organização da Administração Federal, estabelece diretrizes para a Reforma Administrativa e dá outras providências. Brasília: Planalto, 1967. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/Del0200compilado.htm>. Acesso em: 30 de maio de 2018.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976**. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as

drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Brasília: Planalto, 1976. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L6360.htm>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº 6.437, de 20 de agosto de 1977.** Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Brasília: Planalto, 1976. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L6437.htm>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Presidência da República. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988.** Brasília, 1988. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº 8.078, de 11 de setembro de 1990.** Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. Brasília: Planalto, 1990a. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/l8078.htm>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº 8.080, de 19 de setembro de 1990.** Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília: Planalto, 1990b. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº 8.501, de 30 de dezembro de 1992.** Dispõe sobre a utilização de cadáver não reclamado, para fins de estudos ou pesquisas científica e dá outras providências. Brasília: Planalto, 1990. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8501.htm>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº 9.279, de 14 de maio de 1996.** Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Brasília: Planalto, 1996a. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/l9279.htm>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº196, de 10 de outubro de 1996.** Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 1996b. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html>. Acesso em: 09 de agosto de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº240, de 05 de junho de 1997.** Dispõe sobre necessidade de definição do termo “*usuários*” para efeito de participação dos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições, conforme determinada a Res. CNS 196/96, item VII. 4. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 1997a. Disponível em: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:ltDY_nXX5kAJ:conselho>.

saude.gov.br/resolucoes/1997/reso240.doc+&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>.
Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº251, de 07 de agosto de 1997.** Aprovar as normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 1997b. Disponível em:< http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html>.
Acesso em: 20 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria Nº911, de 12 de novembro de 1998.** Aprovar a relação de documentos necessários à instrução de pedidos de autorização para realização de Pesquisa Clínica com Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Novos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 1998. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/portarias/911_98.htm>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº9.782, de 26 de janeiro de 1999.** Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília: Planalto, 1999a. Disponível em:< http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9782.htm>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº9.787, de 10 de fevereiro de 1999.** Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Brasília: Planalto, 1999b. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9787.htm>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº292, de 08 de julho de 1999.** Regulamentação complementar da Resolução CNS nº 196/96. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 1999c. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1999/res0292_08_07_1999.html>.
Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº26, de 17 de dezembro de 1999.** Aprovar o seguinte Regulamento, constante do anexo desta Resolução, destinado a normatizar a avaliação e aprovação de programas de acesso expandido somente de produtos com estudos de fase III em desenvolvimento no Brasil ou no país de origem e com programa de acesso expandido aprovado no país de origem, ou com registro do produto no país de origem. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 1999d. Disponível em: < [http://www.comissoes.propp.ufu.br/sites/comissoes.propp.ufu.br/files/Anexos/Book page/Resolucao_RDC_n_26_normatizar_a_avaliacao_e_aprovacao_de_programas de acesso expandido.pdf](http://www.comissoes.propp.ufu.br/sites/comissoes.propp.ufu.br/files/Anexos/Book%20page/Resolucao_RDC_n_26_normatizar_a_avaliacao_e_aprovacao_de_programas_de_acesso_expandido.pdf)>. Acesso em: 13 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº301, de 16 de março de 2000.** Determina que o paciente tenha direito ao melhor tratamento disponível. Brasília:

Conselho Nacional de Saúde, 2000a. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2000/Reso301.doc>>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº303, de 06 de julho de 2000.** Regulamentação complementar da Resolução CNS nº 196/96. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2000b. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2000/reso303.doc>>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº304, de 09 de agosto de 2000.** Aprovar as seguintes Normas para Pesquisas Envolvendo Seres Humanos – Área de Povos Indígenas. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2000c. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2000/reso304.doc>>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº50, de 21 de fevereiro de 2002.** Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2002a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0050_21_02_2002.pdf/ca7535b3-818b-4e9d-9074-37c830fd9284>. Acesso em: 03 de outubro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº84, de 19 de março de 2002.** Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2002b. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/2002/84_02rdc.htm>. Acesso em: 13 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RCD Nº307, de 14 de novembro de 2002.** Altera a Resolução - RDC nº 50 de 21 de fevereiro de 2002 que dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2002c. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC_307_2002.pdf/5e16cccf-2e72-42e8-ac9a-2ed25595443e>. Acesso em: 03 de outubro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº189, de 18 de julho de 2003.** Dispõe sobre a regulamentação dos procedimentos de análise, avaliação e aprovação dos projetos físicos de estabelecimentos de saúde no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, altera o Regulamento Técnico aprovado pela RDC nº 50, de 21 de fevereiro de 2002 e dá outras providências. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003a. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/anvisa/legis/resol/2003/rdc/189_03rdc.htm>. Acesso em 18 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **NR Nº04, de 03 de novembro de 2003.** Dispõe sobre avaliação de organizações prestadoras de serviço de laboratório clínico. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003b. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/acreditacao/normas/na4%20_laboratorio.pdf>. Acesso em: 31 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº306, de 07 de julho de 2004.** Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0306_07_12_2004.pdf/95eac678-d441-4033-a5ab-f0276d56aaa6>. Acesso em 18 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº340, de 08 de julho de 2004.** Diretrizes para Análise Ética e Tramitação dos Projetos de Pesquisa da Área Temática Especial de Genética Humana. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2004b. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0340_08_07_2004.html>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº 10.973, de 02 de dezembro de 2004.** Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências. Brasília: Planalto, 2004c. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/lei/l10.973.htm>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº346, de 13 de janeiro de 2005.** Trata de projetos de pesquisa multicêntricos no sistema CEP-CONEP. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2005a. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2005/res0346_13_01_2005.html>. Acesso em 14 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº347, de 13 de janeiro de 2005.** Diretrizes para análise ética de projetos de pesquisa que envolva armazenamento de materiais ou uso de materiais armazenados em pesquisas anteriores. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2005b. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2005/res0347_13_01_2005.html>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº 11.105, de 24 de março de 2005.** Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança – PNB, revoga a Lei nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória nº 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei nº10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências. Brasília, 2005c. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/l11105.htm>. Acesso em: 17 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº302, de 13 de outubro de 2005.** Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2005d. Disponível

em:<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_302_2005_COMP.pdf/7038e853-afae-4729-948b-ef6eb3931b19>. Acesso em: 03 de outubro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº 350, de 28 de dezembro de 2005**. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Vigilância Sanitária de Mercadorias Importadas. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2005e. Disponível em: <<https://sogi8.sogi.com.br/Arquivo/Modulo113.MRID109/Registro24318/documento%201.pdf>>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº33, de 17 de fevereiro de 2006**. Aprova o Regulamento técnico para o funcionamento dos bancos de células e tecidos germinativos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006. Disponível em: <http://www.uberlandia.mg.gov.br/uploads/cms_b_arquivos/5998.pdf>. Acesso em: 13 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº370, de 08 de março de 2007**. Regulamentação complementar à Resolução CNS 196/96. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2007. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2007/res0370_08_03_2007.html>. Acesso em 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº29, de 12 de maio de 2008**. Aprova o Regulamento técnico para o cadastramento nacional dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos (BCTG) e o envio da informação de produção de embriões humanos produzidos por fertilização in vitro e não utilizados no respectivo procedimento. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2008a. Disponível em: <<http://www.vigilanciasanitaria.sc.gov.br/index.php/download/category/205-banco-de-celulas-e-tecidos-germinativos?download=961:resolucao-federal-n-29-2008-aprova-o-regulamento-tecnico-para-o-cadastramento-nacional-dos-bancos-de-celulas-e-tecidos-germinativos>>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº39, de 05 de junho de 2008**. Regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2008b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC_39_2008_COMP.pdf/0a8bdef1-41ba-499e-9280-9e12f934bd99>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº04, de 10 de fevereiro de 2009**. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009a. Disponível em: <<http://www.vigilanciasanitaria.sc.gov.br/index.php/download/category/137-farmacovigilancia?download=802:resolucao-n-4-2009>> . Acesso em 13 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Instrução Normativa Nº04, de 11 de maio de 2009**. Dispõe sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/IN_04_2009_COMP.pdf/63ab6578-6b8e-4a15-bb49-74a5f09cd5de>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº02, de 25 de janeiro de 2010.** Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_02_2010_COMP.pdf/0a8661c8-9323-4747-b103-6e83c4ff41cd>. Acesso em: 13 de maio de 2018.

BRASIL, Planalto. **Decreto Nº 7.082, de 27 de janeiro de 2010.** Institui o Programa Nacional de Reestruturação dos Hospitais Universitários Federais – REHUF, dispõe sobre o financiamento compartilhado dos hospitais universitários federais entre as áreas da educação e da saúde e disciplina o regime da pactuação global com esses hospitais. Brasília, 2010b. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/decreto/d7082.htm>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Rede Nacional de Pesquisa Clínica.** Brasília, 2010d. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/folder/rede_nacional_pesquisa_clinica.pdf>. Acesso em 12 de setembro de 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Rede Nacional de Pesquisa Clínica.** Brasília, 2010e. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/rede_nacional_pesquisa_clinica_2ed.pdf>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº441, de 12 de maio de 2011.** Diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2011a. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2011/reso441.pdf>>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº23, de 27 de maio de 2011.** Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos e dá outras providências. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011b. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0023_27_05_2011.html>. Acesso em: 13 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº446, de 11 de agosto de 2011.** Trata sobre composição do CONEP. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2011c. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2011/Reso446.DOC>>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 2.201, de 14 de setembro de 2011.** Estabelece as diretrizes nacionais para biorrepositório e biobanco de material biológico humano com finalidade de pesquisa. Brasília: Conselho Nacional de

Saúde, 2011d. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2201_14_09_2011.html>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº51, de 06 de outubro de 2011.** Dispõe sobre os requisitos mínimos para a análise, avaliação e aprovação dos projetos físicos de estabelecimentos de saúde no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e dá outras providências. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011e. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2954239/RDC_51_2011_COMP.pdf/e0720f17-70fc-4eb8-b89f-acc025bdf661>. Acesso em: 14 de janeiro de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº63, de 25 de novembro de 2011.** Dispõe sobre os Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011f. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0063_25_11_2011.pdf/94c25b42-4a66-4162-ae9b-bf2b71337664>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Planalto. **Lei Nº 12.550, de 15 de dezembro de 2011.** Autoriza o Poder Executivo a criar a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSEH; acrescenta dispositivos ao Decreto-Lei Nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940 – Código Penal; e dá outras providências. Brasília, 2011g. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12550.htm>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº03, de 20 de janeiro de 2012.** Aprova o Regulamento Técnico “Listas de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosmético e perfumes não devem conter, exceto nas condições e com as restrições estabelecidas” e dá outras providências. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2012a. Disponível em: <<http://www.vigilanciasanitaria.sc.gov.br/index.php/download/category/126-cosmeticos-produtos-de-higiene-pessoal-e-perfumes?download=1676:rdc-03-2012-lista-de-substancia-que-os-produtos-nao-podem-apresentar-exceto-mercosul>>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº196/96 versão 2012.** Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2012b. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/23_out_ver_sao_final_196_ENCEP2012.pdf>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº36, de 27 de junho de 2012.** Altera a RDC nº 39, de 05 de junho de 2008, e dá outras providências. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2012c. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0036_27_06_2012.html>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº466, de 12 de dezembro de 2012.** Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2012d.

Disponível em: < <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em 10 de setembro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº03, de 25 de julho de 2013**. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2013. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2871504/RDC_36_2013_COMP.pdf/36d809a4-e5ed-4835-a375-3b3e93d74d5e>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL. Ministério da Educação. **Portaria interministerial Nº 09, de 13 de agosto de 2014**. Institui o Programa EBSEH de Pesquisas Clínicas Estratégicas para o Sistema Único de Saúde – EPECSUS, no âmbito da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Brasília: Diário Oficial da União, nº 155, seção 1, p.8, 2014a. Disponível em: <http://www.lex.com.br/legis_25838627_PORTARIA_INTERMINISTERIAL_N_9_DE_13_DE_AGOSTO_DE_2014.aspx>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº60, de 10 de outubro de 2014**. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2014b. Disponível em: < <https://www20.anvisa.gov.br/coifa/pdf/rdc60.pdf>>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Educação. **Programa Ebserh de Pesquisas Clínicas Estratégicas para o Sistema Único de Saúde**. Brasília: Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, 2014c. Disponível em: <<http://www.ebserh.gov.br/.../EPECSUS+Doc.../19714663-0e64-41fb-90e4-41dc0d7155ef>>. Acesso em: 19 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Saúde Brasil 2014: uma análise da situação de saúde e das causas externas**. Brasília: Secretária de Vigilância em Saúde, 464p., 2015a.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº09, de 20 de fevereiro de 2015**. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2015b. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_.pdf/843a88bd-3381-489e-8711-aca256cb4360>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Institucional**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018a. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/institucional>>. Acesso em: 03 de fevereiro de 2018.

BRASIL, Ministério da Educação. **Institucional: História da criação da EBSEH**. Brasília: Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, 2018b. Disponível em: <<http://www.ebserh.gov.br/web/portal-ebserh/historia>>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL. Ministério da Educação. **Apresentação**. Brasília: Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, 2018c. Disponível em: <<http://ebserh.gov.br/web/portal-ebserh/apresentacao1>>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BUEHLER, A. M. *et al.* **Como avaliar criticamente um ensaio clínico de alocação aleatória em terapia intensiva**. São Paulo: Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v.21, n.2, p.219-225, 2009.

ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <<http://www.clinicaltrials.gov/>>. Acesso em: 20 de maio de 2018.

CRF SP, Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. **Cartilha da Comissão de Pesquisa clínica**. São Paulo, 64p., 2015. Disponível em: <<http://portal.crfsp.org.br/component/phocadownload/category/5-cartilhas-das-comissoes-assessoras-comites.html>>. Acesso em: 23 de setembro de 2016.

DAINESI, S. M.; GOLDBAUM, M. **Pesquisa Clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde**. São Paulo: Revista Associação Médica Brasileira, v.58, n.1, p.2-6, 2012.

FREITAS, C. B.D; HOSSNE, W. S. **O papel dos Comitês de Ética em Pesquisa na proteção do ser humano**. Brasília: Revista Bioética, v. 10, n.2, p.129-146, 2002. Disponível em: <http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/218/219>. Acesso em: 20 de maio de 2018.

GOLDIM, J. R. **Diretrizes, Normas e Leis em Pesquisa em Saúde**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Bioética, 2017. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/bioetica/diraber.htm>>. Acesso em 21 de agosto de 2017.

GOMES, R. P. *et al.* **Ensaio clínico no Brasil: competitividade internacional e desafios**. Brasília: BNDES Setorial 36, p.45-84, 2012.

ICH-GCP, *International Conference on Harmonization and Good Clinical Practice*. **Manual Tripartite Harmonizado da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) para a Boa Prática Clínica (GCP)**. 66p, 1996. Disponível em: <<http://www.invitare.com.br/arq/legislacao/regulamentacoes-internacionais/Good-Clinical-Practice-E6.ICH-R1-.pdf>>. Acesso em: 30 de setembro de 2016.

INTERFARMA, Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. **Guia 2016**. São Paulo, 2016. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/guia/guia_2016/dados_de_mercado/>. Acesso em 21 de maio de 2018.

KORNIS, G. E. M *et al.* **Transformações recentes da indústria farmacêutica: um exame da experiência mundial e brasileira no século XXI**. Rio de Janeiro: *Physis* Revista de Saúde Coletiva, v.24, n. 3, p. 885-908, 2014.

KOTTOW, M. **História da ética em pesquisa com seres humanos**. Rio de Janeiro: Revista Eletrônica de Comunicação & Inovação em Saúde, v.2, sup.1, p.sup.7-sup-8, 2008.

LOMBARDINO, J.G.; LOWE, J. A. **The role of the medicinal chemist in drug Discovery – then and now**. Nature reviews, v.3, p.853-862, 2004.

LOPES, J. A. **Bioética – uma breve história: de Nuremberg (1947) a Belmont (1979)**. Belo Horizonte: Revista Médica de Minas Gerais, v.24, n.2, p.262-273, 2014. Disponível em: <http://www.museu-emirantes.org/docs/conhecimento/Historia_da_medicina.pdf>. Acesso em: 22 de maio de 2018.

MACHADO, S. P.; KUCHENBECKER, R. **Desafios e perspectivas futuras dos hospitais universitários no Brasil**. Rio de Janeiro: Revista Ciência & Saúde Coletiva, v.12, n.4, p.871-877, 2007.

MARODIN, G. *et al.* **Diretrizes nacionais para biorrepositório e biobanco de material biológico humano**. São Paulo: Revista Associação Médica Brasileira, v. 59, n. 1, p. 72-77, 2013.

OMS, Organização Mundial da Saúde; UNICEF, Fundação das Nações Unidas para a Infância. **Declaração de Alma-Ata**. Alma-Ata: Conferência Internacional sobre cuidados primários de saúde, 1978. Disponível em: <<http://cmdss2011.org/site/wp-content/uploads/2011/07/Declara%C3%A7%C3%A3o-Alma-Ata.pdf>>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas**. República Dominicana: IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica, 88p., 2005.

PAIVA, C. H. A; TEIXEIRA, L. A. **Reforma sanitária e a criação do Sistema Único de Saúde: notas sobre contextos e autores**. Rio de Janeiro: História, Ciências, Saúde, v. 21, n.1, p.15-35, 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v21n1/0104-5970-hcsm-21-1-00015.pdf>>. Acesso em: 20 de maio de 2018.

PENATTI, F. E.; LIMA-GUIMARÃES, S. T. **Avaliação dos riscos e problemas ambientais causados pela disposição incorreta de resíduos de laboratórios**. Santa Maria: Revista Geografia Ensino & Pesquisa, v.15, n.1, p.43-52, 2011.

PRODANOV, C. C; FREITAS, E.C. **Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico**. Novo Hamburgo: Universidade Feevale, 2 ed., 2013. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=zUDsAQAAQBAJ&f=false>>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

REZENDE, J. M. **O ato médico através da história**. São Paulo: Ed. Unifesp, 11p., 2009. Disponível em: <<http://books.scielo.org/id/8kf92/pdf/Rezende-9788561673635-12.pdf>>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

RIZZO, L. V.; CAMARGO, L. F. A. **Pesquisa clínica no Brasil**. São Paulo: Einstein, v.11, n.1, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082013000100001>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

SANTOS, M. L.; GOIS, M. C. **BIOÉTICA: algumas considerações acerca das questões éticas em pesquisas com seres humanos**. Unijuí: Direito em debate, ano XV, n. 27, p. 107- 133, 2007.

SODRÉ, F. *et al.* **Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares: um novo modelo de gestão?** São Paulo: Revista Serviço Social & Sociedade, n. 114, p. 365-380, 2013.

SOUSA, N. M.; ROCHA, M. S. **Pesquisa Clínica e os Registros de Estudos no Brasil: ReBEC**. São Paulo: Revista Oswaldo Cruz, ed.9, 2013. Disponível em: http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_09_SANTOS_Neuma_Moreno_-_ROCHA_Marcia_Santos_da.pdf>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

SCHUCH, P.; VICTORA, C. **Pesquisa envolvendo seres humanos: a partir da Antropologia Social**. Rio de Janeiro: *Physis* Revista de Saúde Coletiva, v.3, n.25, p.779-796, 2015.

VECINA-NETO, G. **Notas explicativas: um pouco de história**. São Paulo: Saúde e Cidadania, 2018. Disponível em: <http://portalses.saude.sc.gov.br/arquivos/sala_de_leitura/saude_e_cidadania/extras/notas.html>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

UNESCO, Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura. **Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos**. Brasília, 2001. Disponível em: <<http://unesdoc.unesco.org/images/0012/001229/122990por.pdf>>. Acesso em: 20 de maio de 2018.

ZUCCHETTI, C.; MORRONE, F. B.; **Perfil da pesquisa clínica no Brasil**. Porto Alegre: Revista HCPA, v.32, n.3, p.340-347, 2012.

APÊNCIDE A - Questionário enviado por e-mail para os coordenadores ou responsáveis pelos laboratórios dos centros de pesquisa dos Hospitais Universitários da rede EBSEERH.

Este questionário é parte integrante do projeto de pesquisa intitulado “Mapeamento dos laboratórios de apoio para centros de pesquisa clínica dos Hospitais Universitários da EBSEERH”. Este projeto está sendo realizado pelo Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e tem como objetivo conhecer o quadro atual dos laboratórios dos Centros de Pesquisas dos Hospitais vinculados à EBSEERH. A partir do conhecimento dessas informações e da realidade local será possível propor um modelo que inclua os requisitos mínimos necessários para o funcionamento de laboratórios nos Centros de Pesquisa dos Hospitais que ainda não possuam.

Sua participação é muito importante e poderá contribuir para o desenvolvimento de pesquisas clínicas, uma vez que auxiliará no direcionamento da estruturação de laboratórios de pesquisa onde elas serão realizadas. Haverá confidencialidade dos dados individuais dos respondentes e apenas os dados gerais serão utilizados como parte dos resultados deste projeto. Ao responder e clicar em “enviar”, você estará concordando em participar desta pesquisa.

Marque cada questão de acordo com aquilo que mais se enquadrar na realidade do laboratório do Centro de Pesquisa da sua instituição e caso sinta necessidade poderá fazer observações ou adicionar notas que considerar importante.

O tempo estimado necessário para a realização deste questionário é de 20 minutos.

DESDE JÁ AGRADECEMOS SUA ATENÇÃO E CONTAMOS COM A SUA COLABORAÇÃO!

maxwelleferreira@yahoo.com.br / (98) 2109-1265/ 98886-8946

INSTITUIÇÃO:

IDENTIFICAÇÃO

01. O laboratório que você coordena (ou é responsável) é exclusivo para pesquisa?

() Sim () Não Outro: _____

02. Onde está localizado o laboratório?

() No centro de pesquisa () Na universidade () No hospital

() Outro: _____

EQUIPAMENTOS**03. Quais os equipamentos a seguir o laboratório possui:**

(A) Geladeira: () Sim () Não Quantidade: () _____

Frequência de uso:

() menos que 1x/semana () mais de 1x/mês () menos de 1x/mês

(B) Freezer -20°C: () Sim () Não Quantidade: () _____

Frequência de uso:

() menos que 1x/semana () mais de 1x/mês () menos de 1x/mês

(C) Freezer -80°C: () Sim () Não Quantidade: () _____

Frequência de uso:

() menos que 1x/semana () mais de 1x/mês () menos de 1x/mês

(D) Leitor ELISA: () Sim () Não Quantidade: () _____

Frequência de uso:

() menos que 1x/semana () mais de 1x/mês () menos de 1x/mês

(E) Fluxo laminar: () Sim () Não Quantidade: () _____

Frequência de uso:

() menos que 1x/semana () mais de 1x/mês () menos de 1x/mês

(F) Autoclave: () Sim () Não Quantidade: () _____

Frequência de uso:

() menos que 1x/semana () mais de 1x/mês () menos de 1x/mês

(G) Centrífuga: () Sim () Não Quantidade: () _____

Frequência de uso:

() menos que 1x/semana () mais de 1x/mês () menos de 1x/mês

(H) Citometro: () Sim () Não Quantidade: () _____

Frequência de uso:

() menos que 1x/semana () mais de 1x/mês () menos de 1x/mês

(I) Incubadora de CO₂: () Sim () Não Quantidade: () _____

Frequência de uso:

() menos que 1x/semana () mais de 1x/mês () menos de 1x/mês

(J) Termociclador: () Sim () Não Quantidade: () _____

Frequência de uso:

() menos que 1x/semana () mais de 1x/mês () menos de 1x/mês

(K) Espectrofômetro: () Sim () Não Quantidade: () _____

Frequência de uso:

() menos que 1x/semana () mais de 1x/mês () menos de 1x/mês

(L) PCR tempo real: () Sim () Não Quantidade: () _____

Frequência de uso:

() menos que 1x/semana () mais de 1x/mês () menos de 1x/mês

(M) Sequenciador: () Sim () Não Quantidade: () _____

Frequência de uso:

() menos que 1x/semana () mais de 1x/mês () menos de 1x/mês

(N) Outros: _____ Quantidade: () _____

Frequência de uso:

() menos que 1x/semana () mais de 1x/mês () menos de 1x/mês

RECURSOS HUMANOS**04. Quantas pessoas trabalham no laboratório e suas respectivas formações acadêmicas?**

(A) Técnico de laboratório: ()Sim ()Não Quantidade: ()_____

(B) Biólogo: ()Sim ()Não Quantidade: ()_____

(C) Biomédico: ()Sim ()Não Quantidade: ()_____

(D) Bioquímico/Farmacêutico: ()Sim ()Não Quantidade: ()_____

(E) Enfermeiro: ()Sim ()Não Quantidade: ()_____

(F) Médico: ()Sim ()Não Quantidade: ()_____

(G) Outro: _____ Quantidade: ()_____

Outras observações que considera importante:

APÊNCIDE B – Relatório

**Relatório com recomendações para a
implementação e funcionamento de
laboratórios de pesquisa clínica nos
hospitais universitários da EBSERH.**

Julho de 2018

Maxwellem de Jesus Costa Ferreira

PESQUISA CLÍNICA

Apresentação

Srs. Gestores

A pesquisa clínica apresenta uma enorme relevância para o desenvolvimento de métodos de diagnóstico, tratamento ou prevenção de doenças, entretanto, para ser realizada deve atender às regulamentações nacionais e internacionais, de forma a garantir o cumprimento dos padrões ético-científicos exigidos. As legislações, normas e procedimentos para a realização dessas pesquisas estão em constante mudança e todo pesquisador necessita acompanhá-las.

Nos últimos anos, o Brasil tem ocupado um espaço importante no contexto da pesquisa clínica mundial, participando de muitos ensaios clínicos multicêntricos internacionais, o que tem sido possível graças aos esforços governamentais para apoiar as instituições de pesquisa. Estima-se que aproximadamente 550 instituições de saúde e centros de pesquisas clínicas estão aptos a realizarem ensaios clínicos com medicamentos no país (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012).

A Portaria Interministerial N°09 de 13 de agosto de 2014 estabeleceu o Programa EBSEH de Pesquisas Clínicas Estratégicas para o Sistema Único de Saúde (EPECSUS) o qual possui como uma de suas estratégias de implementação o desenvolvimento e aprimoramento de competências de gestão em pesquisas clínicas objetivando agilizar os processos envolvidos na sua realização.

Para a implantação de um centro de pesquisa clínica é fundamental a realização de um planejamento estratégico que deve incluir entre outros requisitos, estrutura física adequada, recursos humanos e financeiros necessários. Os

laboratórios de pesquisa clínica são componentes importantes nessa intrincada rede e devem dispor de uma estrutura mínima para possibilitar a realização dessas pesquisas. Esses laboratórios devem atender as regulamentações existentes, as regras de boas práticas clínicas, possuir infraestrutura e recursos humanos necessários, bem como seguir protocolos sistemáticos de forma a proporcionar resultados confiáveis e compatíveis com a realidade dos dados.

Considerando que a maioria das atividades de pesquisa clínica é realizada em instituições públicas de pesquisa ou em hospitais federais e que grande parte dos processos de condução e execução dos protocolos desses estudos é realizada dentro dos laboratórios dessas instituições, o conhecimento da estrutura laboratorial existente nos hospitais universitários da rede EBSERH torna-se uma ferramenta importante para os gestores de pesquisa, uma vez que esse conhecimento poderá auxiliar no melhor dimensionamento e planejamento das pesquisas clínicas nessas instituições (ANDRADE, 2010).

Nesse contexto, não foram encontrados trabalhos na literatura que mostrassem a necessidade de haver uma estrutura laboratorial específica para a realização de pesquisas clínicas e nem sua relação com a qualidade ou quantidade de ensaios clínicos realizados. Entretanto, trabalho publicado por Andrade (2010) sobre estruturação e administração de centros de pesquisa clínica demonstra que uma instituição para realizar esse tipo de pesquisa necessita dispor em sua estrutura de alguns serviços, processos e atividades similares àquelas desenvolvidas nas instituições hospitalares (ANDRADE, 2010). Dessa forma, é possível evitar a duplicidade de investimentos através do compartilhamento da infraestrutura assistencial existente nos hospitais universitários da EBSERH para a realização de pesquisas envolvendo seres humanos.

É importante considerar ainda que as atividades inerentes à pesquisa clínica possuem peculiaridades que necessitam serem observadas para a execução correta dos protocolos dos estudos e atendimento aos padrões ético-normativos existentes, além da manutenção da qualidade dos serviços de saúde prestados à população. Sendo assim, faz-se necessário haver planejamento e

gerenciamento dos processos envolvidos para a realização das atividades de ambas as áreas (pesquisa e assistência), fazendo-se adequações, quando necessárias, na estrutura física ou adquirindo novos equipamentos e insumos específicos para a pesquisa.

Este relatório foi elaborado seguindo as normativas nacionais e internacionais para a realização de pesquisa clínica e apresenta como objetivo principal o direcionamento dos gestores de pesquisa dos hospitais universitários das filiais EBSERH na implementação e funcionamento de laboratórios de pesquisa clínica.

Resumo da apresentação

LABORATÓRIOS DE PESQUISA CLÍNICA

1.1 Introdução

1.2 Objetivo

1.3 Normativas

1.4 Laboratórios de pesquisa clínica dos hospitais da EBSERH

1.5 Perspectivas

1.6 Glossário

1.7 Sites de interesse

Referências

LABORATÓRIOS DE PESQUISA CLÍNICA

1.1 Introdução

Dentre outros grupos de laboratórios encontram-se os laboratórios de pesquisa que são orientados para a descoberta de algum tipo de evidência científica. Neles são executadas atividades que exigem técnicas específicas de boas práticas e proteção à saúde do operador, de maneira que os riscos existentes para a realização dessas atividades não comprometam a sua integridade física e a qualidade dos resultados obtidos (PENATTI; LIMA-GUIMARÃES, 2011; BORDINI, 2009).

No Brasil, não há uma lei que trate especificamente de laboratórios de pesquisa, sendo utilizada a lei de Biossegurança (Lei 11.105, de 24 de março de 2005) para direcionar as práticas de segurança realizadas nesses locais. Entretanto, essa lei refere-se especificamente a temas relacionados a Organismos Geneticamente Modificados (OGMs) e não se aplica diretamente à pesquisa clínica. Além desta lei, os órgãos responsáveis pela biossegurança no Brasil consideram outros documentos que normatizam e regulamentam os processos e procedimentos que possam vir a por em risco a saúde de pessoas ou causar danos ao meio ambiente decorrentes de atividades realizadas em laboratórios. De forma geral, esses dispositivos tratam dos tipos de risco nesse ambiente específico que podem ser: a) risco de acidentes; b) risco ergonômico; c) risco físico; d) risco químico; e) biológico. Nessas normativas é possível adequar a estrutura do laboratório seguindo o nível de biossegurança correto para as pesquisas que serão desenvolvidas, além da aplicação das boas práticas de laboratório (regras gerais de acessos a visitantes e usuários, sinalizações adequadas, regras de uso, regras de coleta, cadastro, rotulagem, armazenamento e processamento da amostra, regras de limpeza, desinfecção e esterilização, condutas de acidentes ocupacionais e com materiais potencialmente infectantes, demais cuidados e descarte).

A maioria dos centros de pesquisa clínica nacionais está localizada em estabelecimentos assistenciais de saúde (EAS) os quais tiveram que passar por

adaptações estruturais para permitir a execução de ensaios clínicos. Nesse processo, os laboratórios de pesquisa clínica encontram-se numa posição central, uma vez que são neles que ocorre uma grande parte das etapas envolvidas na realização desses estudos, tais como: a) atendimento do participante das pesquisas; b) aplicação de protocolos de intervenção e medicamentos; c) coleta, armazenamento e processamento de amostras biológicas; d) análise de dados, entre outras (ANDRADE, 2010).

1.2 Objetivo

Este relatório tem como objetivo trazer orientações para a implementação e funcionamento de laboratórios de pesquisa clínica nos hospitais da rede EBSERH atendendo as normativas nacionais e internacionais, além das diretrizes do grupo de trabalho em pesquisa clínica da rede.

1.3 Normativas

A construção e funcionamento de laboratórios de pesquisa clínica dos hospitais da EBSERH deve seguir o que se encontra estabelecido nas normativas nacionais e internacionais existentes no que diz respeito à estrutura física, equipamentos e recursos humanos. Tal planejamento necessita ainda atentar para o tipo, objetivos e etapas das pesquisas que lá serão desenvolvidas.

As principais normativas nacionais que devem ser respeitadas para o funcionamento desses laboratórios são as Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA N°050/2002 (alterada pelas RDC N°307/2002 e N°051/2011), bem como as RDC N°302/2005 e IN N°04/2009. Além destas normativas, foram consideradas outras que tratam de forma direta ou indireta sobre a realização de pesquisas envolvendo seres humanos (Tabela 1).

Tabela 1: Lista de documentos encontrados através do levantamento da legislação nacional relativas à realização de pesquisa clínica.

QT.	DOCUMENTO	ASSUNTO GERAL
1	RDC Nº26/1999	Programas de acesso expandido.
2	RDC Nº50/2002	Regulamento técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde.
3	RDC Nº84/2002	Regulamento técnico para medicamentos genéricos.
4	RDC Nº307/2002	Alterações na RDC Nº50/2002.
5	RDC Nº189/2003	Regulamentação dos procedimentos de análise, avaliação e aprovação dos projetos físicos de estabelecimentos de saúde no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, altera o regulamento técnico aprovado pela RDC Nº50/2002 e dá outras providências.
6	RDC Nº306/2004	Regulamento técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde.
7	RDC Nº302/2005	Regulamento técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos.
8	RDC Nº350/2005	Trata sobre o regulamento técnico de vigilância sanitária de produtos importados.
9	RDC Nº33/2006	Funcionamento de bancos de células e tecidos germinativos.
10	RDC Nº29/2008	Cadastro de bancos de células e tecidos germinativos.
11	RDC Nº39/2008	Regulamento para a realização de pesquisa clínica e outras providências.
12	RDC Nº04/2009	Normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.
13	IN Nº04/2009	Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas.
14	RDC Nº02/2010	Gerenciamento de tecnologias em estabelecimentos de saúde.
15	RDC Nº23/2011	Regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos e dá outras providências.
16	RDC Nº51/2011	Requisitos mínimos para a análise, avaliação e aprovação dos projetos físicos de estabelecimentos de saúde no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e dá outras providências.
17	RDC Nº63/2011	Requisitos de Boas Práticas de funcionamento para os serviços de saúde.

ANVISA

	18	RDC Nº03/2012	Lista de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter, exceto nas condições e com as restrições estabelecidas.
	19	RDC Nº36/2012	Alterações na RDC Nº39/2008 e dá outras providências.
	20	RDC Nº60/2014	Registro de medicamento novo.
	21	RDC Nº09/2015	Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.
	1	Resolução Nº196/1996	Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.
	2	Resolução Nº240/1997	Definição do termo “usuário” para a saúde.
	3	Resolução Nº251/1997	Normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.
	4	Resolução Nº292/1999	Complemento da Resolução Nº196/1996 sobre pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior.
	5	Resolução Nº301/2000	Assegura ao paciente o direito de receber o melhor tratamento diagnóstico ou terapêutico comprovado.
	6	Resolução Nº303/2000	Reprodução humana.
	7	Resolução Nº304/2000	Norma complementar sobre pesquisa em povos indígenas.
CNS	8	Resolução Nº340/2004	Diretrizes para análise ética e tramitação dos projetos de pesquisa da área temática especial de Genética Humana.
	9	Resolução Nº346/2005	Regulamentação para tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos nos CEPs.
	10	Resolução Nº347/2005	Diretrizes para análise ética de projetos de pesquisa que envolva armazenamento de materiais ou uso de materiais armazenados em pesquisas anteriores.
	11	Resolução Nº370/2007	Complemento à RDC Nº196/1996 sobre credenciamento dos CEP's.
	12	Resolução Nº441/2011	Aprovar diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores.
	13	Resolução Nº446/2011	Reestruturação da composição da CONEP.
	14	Resolução Nº466/2012	Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.
Leis ou Portarias	1	Lei Nº 6.360/1976	Trata sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e

		correlatos, cosméticos, saneante e outros produtos, além de outras providências.
2	Lei Nº 6.437/1977	Trata sobre as infrações sanitárias.
3	Lei Nº 8.078/1990	Código de defesa do consumidor.
4	Lei Nº 8.080/1990	Trata sobre a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências.
5	Lei Nº 8.501/1992	Dispõe sobre cadáver não reclamado.
6	Lei Nº 9.279/1996	Propriedade intelectual e patente.
7	Lei Nº 9.782/1999	Criação da ANVISA.
8	Lei Nº 9.787/1999	Altera a Lei Nº 6.360/1976.
9	Lei Nº 10.973/2004	Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências
10	Lei Nº 11.105/2005	Lei de Biossegurança.
11	MS Portaria Nº911/1998	Pesquisa com fármacos.
12	MS Portaria Nº2.201/2011	Diretrizes nacionais para biorrepositórios e biobanco.

TOTAL: 47 documentos

Fonte: Adaptada de ANDRADE, 2010; CRF, 2015; GOLDIM, 2017; BRASIL: 1976, 1977, 1990a, 1990b, 1992, 1996a, 1996b, 1997a, 1997b, 1998, 1999a, 1999b, 1999c, 1999d, 2000a, 2000b, 2000c, 2002a, 2002b, 2002c, 2003a, 2004a, 2004b, 2005a, 2005b, 2005c, 2005d, 2005e, 2006, 2007, 2008a, 2008b, 2009a, 2009b, 2010a, 2011a, 2011b, 2011c, 2011d, 2011e, 2011f, 2012a, 2012b, 2012c, 2012d, 2014b, 2015a.

Foram revisadas as diretrizes e instruções normativas da ANVISA, resoluções do CNS, documentos orientadores de Conselhos Federais de Farmácia e da EBSERH, bem como Portarias e Leis relativas à realização de pesquisa envolvendo seres humanos, estrutura e funcionamento de laboratórios de pesquisa clínica no Brasil, além de outras legislações internacionais pertinentes, tais como Boas Práticas Clínicas, Documento das Américas, Código de *Nuremberg* e Declaração de Helsinque.

O levantamento das normativas nacionais da ANVISA resultou em vinte Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) e uma Instrução Normativa (IN). Já para o Conselho Nacional de Saúde foram encontradas quinze Resoluções. Além destes documentos, foram identificadas nove Leis Federais e duas Portarias do Ministério da Saúde. Convém destacar que existem outras diretrizes e normativas que estão relacionadas à pesquisa clínica, tais como Leis Estaduais e Municipais, Resoluções de Conselhos de Classe, entretanto, neste relatório considerou-se apenas àquelas que foram consideradas mais relevantes, no contexto geral, para a temática abordada.

No que diz respeito a laboratórios de pesquisa clínica não se pode observar no material encontrado regulamentações específicas para eles, antes, os documentos identificados fazem referência a estabelecimentos assistenciais de saúde (EAS), a laboratórios clínicos ou postos de coleta, dessa forma, fez-se a transposição dessas normativas para os laboratórios de pesquisa clínica.

1.4 Laboratórios de pesquisa clínica dos hospitais da EBSERH

Foi realizada aplicação de questionário do tipo enquete, via e-mail, em 37 hospitais da EBSERH visando obter informações relativas à existência de laboratórios de pesquisa clínica dessas instituições. Os resultados obtidos são provenientes das respostas dos gerentes de pesquisa ou responsável pelo laboratório de 29 dessas instituições que responderam o questionário. A partir dos dados gerados, pode-se observar que: a) 19 informaram não possuir uma estrutura de laboratório exclusiva para a pesquisa clínica, utilizando-se, dessa forma, da infraestrutura assistencial para realizá-las (**Tabela 2**); b) 10 responderam possuir uma estrutura laboratorial de uso exclusivo para a pesquisa clínica (**Tabela 3**).

Tabela 2: Hospitais da EBSERH que responderam não ter laboratório de uso exclusivo da pesquisa clínica divididos por região.

REGIÃO	Nº HOSPITAIS
Norte	1
Nordeste	10
Sul	5
Sudeste	0
Centro-oeste	3
TOTAL	19

Tabela 3: Hospitais da EBSERH que responderam possuir laboratório de uso exclusivo da pesquisa clínica divididos por região.

REGIÃO	Nº HOSPITAIS
Norte	0
Nordeste	5
Sul	0
Sudeste	3
Centro-oeste	2
TOTAL	10

Como se pode observar, a maioria dos hospitais que responderam não ter uma estrutura de laboratório exclusiva para a pesquisa clínica está localizada nas regiões Nordeste e Sul, enquanto que aqueles que informaram ter essa estrutura estão principalmente nas regiões Nordeste e Sul.

Os dados referentes aos principais equipamentos existentes nas instituições entrevistadas encontram-se demonstrados na **Tabela 4** a seguir.

Tabela 4: Descrição dos equipamentos existentes nos laboratórios dos hospitais da EBSERH que responderam o questionário, divididos por instituição.

HOSPITAL	LABORATÓRIO EXCLUSIVO DA PESQUISA CLÍNICA (Sim ou Não)	EQUIPAMENTOS EXISTENTES
1	Não	----
2	Sim	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga.
3	Não	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, citômetro de fluxo.
4	Não	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, ELISA, citômetro de fluxo, fluxo laminar, incubadora de CO ₂ , termociclador, PCR em tempo real, sequenciador.
5	Sim	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, ELISA, citômetro de fluxo, fluxo laminar, termociclador, PCR em tempo real, sequenciador.
6	Sim	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, fluxo laminar, incubadora de CO ₂ , termociclador, PCR em tempo real.
7	Não	--- (em fase de reestruturação)
8	Não	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, citômetro de fluxo laminar, incubadora de CO ₂ , termociclador, PCR em tempo real.
9	Não	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, fluxo laminar.
10	Não	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, ELISA, citômetro de fluxo, incubadora de CO ₂ .
11	Não	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, citômetro, fluxo laminar, incubadora de CO ₂ , termociclador.
12	Não	----
13	Não	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, ELISA, citômetro, fluxo laminar, incubadora de CO ₂ , termociclador, PCR em tempo real.

14	Não	Geladeira, freezer -20°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, fluxo laminar.
15	Não	Geladeira, freezer -20°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, incubadora de CO ₂ .
16	Não	Geladeira, freezer -20°C, centrífuga, autoclave, fluxo laminar.
17	Sim	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, citômetro de fluxo, fluxo laminar, incubadora de CO ₂ , termociclador, PCR em tempo real, sequenciador.
18	Sim	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga.
19	Sim	Geladeira, freezer -20°C, centrífuga, autoclave, citômetro de fluxo, fluxo laminar, termociclador.
20	Não	----
21	Sim	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, espectrofotômetro, fluxo laminar, termociclador.
22	Sim	Geladeira, freezer -20°C.
23	Não	Geladeira, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, citômetro de fluxo, fluxo laminar, incubadora de CO ₂ , termociclador.
24	Não	Geladeira, freezer -80°C.
25	Não	Geladeira, termociclador.
26	Sim	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, ELISA, fluxo laminar, incubadora de CO ₂ , termociclador, PCR em tempo real.
27	Sim	Geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, fluxo laminar, termociclador.
28	Não	Geladeira, freezer 20°C, centrífuga, autoclave, fluxo laminar.
29	Não	Geladeira, freezer -20°C, centrífuga, autoclave, espectrofotômetro, fluxo laminar.
TOTAL		29 instituições

De modo geral, pode-se observar que a maioria dos hospitais possui geladeira, freezer -20°C, freezer -80°C e centrífuga.

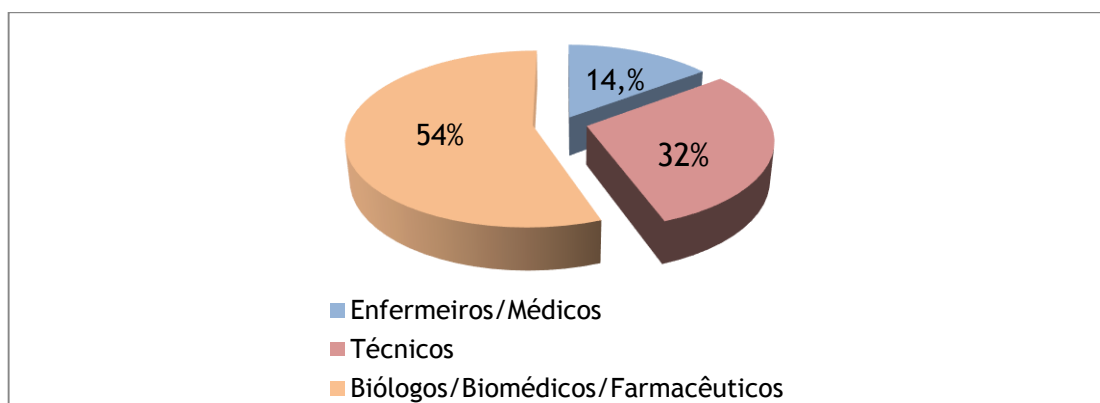
Para a descrição das equipes profissionais dos laboratórios das instituições que responderam o questionário foi feita organização por grupos como se pode observar no Quadro 1 a seguir.

Quadro 1: Organização das equipes de profissionais dos hospitais entrevistados por grupos afins.

Organização	Composição
Grupo 1	Biólogos, biomédicos e farmacêuticos
Grupo 2	Enfermeiros e médicos
Grupo 3	Técnicos

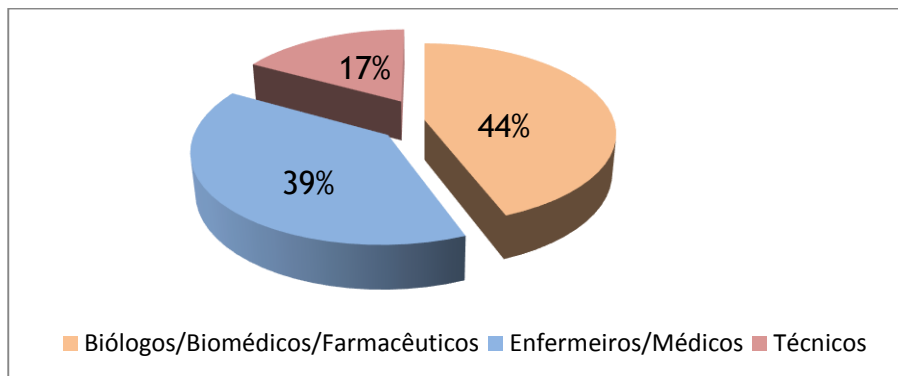
A composição de profissionais dos hospitais que responderam não possuir uma estrutura laboratorial exclusiva para a pesquisa clínica encontra-se representada no **Gráfico 1**.

Gráfico 1: Porcentagem de grupos de profissionais existentes nos laboratórios dos hospitais da EBSERH que informaram não possuir estrutura exclusiva para a realização de pesquisa clínica.



Por sua vez, a composição de profissionais dos hospitais que informaram ter uma estrutura laboratorial exclusiva para a pesquisa clínica encontra-se representada no **Gráfico 2**.

Gráfico 2: Porcentagem de grupos de profissionais dos laboratórios dos hospitais da EBSERH que responderam ter estrutura exclusiva para a realização de pesquisa clínica.



A partir dos dados obtidos na base *Clinical Trials*, que reúne informações sobre a realização de ensaios clínicos em diversos países, avaliou-se se havia uma diferença entre os hospitais que possuíam ou não laboratório de uso exclusivo para pesquisa clínica e o número de ensaios clínicos registrados com a participação daquele hospital. No entanto, a comparação entre os grupos não foi estatisticamente significativa ($p=0,07$).

Como observado, não há uma harmonização entre os hospitais da EBSERH quanto à estrutura disponível para a realização de pesquisas clínicas, sendo que sua estrutura reflete, muitas das vezes, a história de criação de cada uma dessas instituições além da influência de fatores socioeconômicos característicos a cada uma das regiões às quais estão localizados. Alguns possuem estrutura totalmente independente para a realização de pesquisas clínicas, enquanto outros se apoiam em maior ou menor grau na infraestrutura assistencial para realizá-las. Dessa forma, quanto mais se conhecer as características, habilidades e heterogeneidade de cada um desses hospitais, maior poderá ser a interação entre eles e consequentemente, o fortalecimento da pesquisa clínica nessas instituições.

1.5 Perspectivas

- Melhoria da gestão e infraestrutura da Pesquisa Clínica nos Hospitais da rede EBSERH.
- Readaptação dos laboratórios existentes considerando particularidades e normatizações próprias para a pesquisa clínica, diferenciando da área assistencial;
- Diminuição de gastos através do compartilhamento da infraestrutura da assistência para a realização de pesquisas clínicas.
- Geração de parcerias inter laboratoriais e aumento no número de pesquisas nos hospitais da EBSERH.

1.6 Glossário

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA):

Agência reguladora nacional vinculada ao Ministério da Saúde responsável por promover a proteção da saúde da população através do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP):

Órgãos responsáveis pela avaliação ética de projetos de pesquisa nas instituições de ensino ou pesquisa que as realizam. Devem ser compostos por equipes multiprofissionais, inclusive por representantes de usuários dessas instituições. As características e atribuições dos CEP's estão contidas na Resolução N°466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP):

Comissão do Conselho Nacional de Saúde criada através da Resolução Nº196/1996 com o objetivo de implementar as normas e diretrizes nacionais de pesquisas envolvendo seres humanos. Tem função consultiva, deliberativa, normativa e educativa, atuando conjuntamente com uma rede de Comitês de Ética em Pesquisa organizados nas instituições onde as pesquisas se realizam.

ESTUDOS MULTICÊNTRICOS:

Estudos clínicos realizados simultaneamente em vários centros de pesquisa nacionais ou internacionais seguindo o mesmo protocolo para a condução do estudo.

PROTOCOLO DE PESQUISA:

Documento completo composto por todas as informações relativas ao estudo. Deve incluir detalhadamente os objetivos, metodologia e planejamento do estudo.

SUJEITOS DE PESQUISA:

Indivíduo que aceita participar voluntariamente de uma pesquisa clínica. Sua participação no estudo deve ser realizada após receber todas as informações pertinentes ao estudo que deve ser documentada através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Documento por meio do qual uma pessoa confirma sua participação voluntária em uma pesquisa. Deve ser redigido em linguagem de fácil entendimento, sendo necessário descrever-se a justificativa para a realização dos estudos, os procedimentos que serão realizados, possíveis riscos e benefícios esperados, vias de administração de medicamentos (quando for o caso), entre outras informações.

1.7 Sites de interesse

ANVISA - <http:portal.anvisa.gov.br>

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE - <http://conselho.saude.gov.br>

CLINICAL TRIALS - <http://www.clinicaltrials.gov>

REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS - <http://www.ensaiosclinicos.gov.br>

CONFERÊNCIA INTERNACIONAL DE HARMONIZAÇÃO - <http://www.ich.gov>

WORLD HEALTH ORGANIZATION - <http://www.who.int/en/>

REFERÊNCIAS:

ANDRADE, W. S. **Centro de pesquisa clínica: estrutura e administração**. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará. Dissertação apresentada ao Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, 197p., 2010. Disponível em: <<http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/2645>>. Acesso em 20 de setembro de 2016.

ANDRADE, S.M.O. **Resolução Nº466/12 e Resolução Nº196/96: elementos diferenciais**. Porto Alegre: Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS. 40p., 2013. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/cep/resolucoes/resolucao-196-e-466-comparacao/at_download/file>. Acesso em 03 de fevereiro de 2018.

BORDINI, M. E. B. **Implantação de um sistema de gestão da qualidade em laboratórios de pesquisa em saúde: planejamento, viabilidade e impacto do processo de implantação sobre indicadores selecionados**. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Tese apresentada à UNIFESP para obtenção de título de Mestre em Ciências, 121p, 2009.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976**. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Brasília: Planalto, 1976. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L6360.htm>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº 6.437, de 20 de agosto de 1977**. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Brasília: Planalto, 1976. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L6437.htm>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº 8.078, de 11 de setembro de 1990**. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. Brasília: Planalto, 1990a. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/l8078.htm>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília: Planalto, 1990b. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº 8.501, de 30 de dezembro de 1992**. Dispõe sobre a utilização de cadáver não reclamado, para fins de estudos ou pesquisas científica e dá outras providências. Brasília: Planalto, 1990. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8501.htm>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº 9.279, de 14 de maio de 1996**. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Brasília: Planalto, 1996a. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/l9279.htm>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº196, de 10 de outubro de 1996**. Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 1996b. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html>. Acesso em: 09 de agosto de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução N°240, de 05 de junho de 1997.** Dispõe sobre necessidade de definição do termo “usuários” para efeito de participação dos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições, conforme determinada a Res. CNS 196/96, item VII. 4. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 1997a. Disponível em: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:ItDY_nXX5kAJ:conselho.saude.gov.br/resolucoes/1997/reso240.doc+&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução N°251, de 07 de agosto de 1997.** Aprovar as normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 1997b. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html>. Acesso em: 20 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria N°911, de 12 de novembro de 1998.** Aprovar a relação de documentos necessários à instrução de pedidos de autorização para realização de Pesquisa Clínica com Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Novos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 1998. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/portarias/911_98.htm>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Presidência da República. **Lei N°9.782, de 26 de janeiro de 1999.** Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília: Planalto, 1999a. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9782.htm>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Presidência da República. **Lei N°9.787, de 10 de fevereiro de 1999.** Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Brasília: Planalto, 1999b. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9787.htm>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução N°292, de 08 de julho de 1999.** Regulamentação complementar da Resolução CNS nº 196/96. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 1999c. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1999/res0292_08_07_1999.html>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC N°26, de 17 de dezembro de 1999.** Aprovar o seguinte Regulamento, constante do anexo desta Resolução, destinado a normatizar a avaliação e aprovação de programas de acesso expandido somente de produtos com estudos de fase III em desenvolvimento no Brasil ou no país de origem e com programa de acesso expandido aprovado no país de origem, ou com registro do produto no país de origem. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 1999d. Disponível em: <http://www.comissoes.propp.ufu.br/sites/comissoes.propp.ufu.br/files/Anexos/Bookpage/R%20esolucao_RDC_n_26_normatizar_a_avaliacao_e_aprovacao_de_programas_de_acesso_expandido.pdf>. Acesso em: 13 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução N°301, de 16 de março de 2000.** Determina que o paciente tenha direito ao melhor tratamento disponível. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2000a. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2000/Reso301.doc>>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução N°303, de 06 de julho de 2000.** Regulamentação complementar da Resolução CNS nº 196/96. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2000b.

Disponível em: < <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2000/reso303.doc>>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº304, de 09 de agosto de 2000.** Aprovar as seguintes Normas para Pesquisas Envolvendo Seres Humanos - Área de Povos Indígenas. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2000c. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2000/reso304.doc>>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº50, de 21 de fevereiro de 2002.** Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2002a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0050_21_02_2002.pdf/ca7535b3-818b-4e9d-9074-37c830fd9284>. Acesso em: 03 de outubro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº84, de 19 de março de 2002.** Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2002b. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/2002/84_02rdc.htm>. Acesso em: 13 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RCD Nº307, de 14 de novembro de 2002.** Altera a Resolução - RDC nº 50 de 21 de fevereiro de 2002 que dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2002c. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC_307_2002.pdf/5e16cccf-2e72-42e8-ac9a-2ed25595443e>. Acesso em: 03 de outubro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº189, de 18 de julho de 2003.** Dispõe sobre a regulamentação dos procedimentos de análise, avaliação e aprovação dos projetos físicos de estabelecimentos de saúde no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, altera o Regulamento Técnico aprovado pela RDC nº 50, de 21 de fevereiro de 2002 e dá outras providências. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003a. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/anvisa/legis/resol/2003/rdc/189_03rdc.htm>. Acesso em 18 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº306, de 07 de julho de 2004.** Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0306_07_12_2004.pdf/95eac678-d441-4033-a5ab-f0276d56aaa6>. Acesso em 18 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº340, de 08 de julho de 2004.** Diretrizes para Análise Ética e Tramitação dos Projetos de Pesquisa da Área Temática Especial de Genética Humana. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2004b. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0340_08_07_2004.html>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº 10.973, de 02 de dezembro de 2004.** Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências. Brasília: Planalto, 2004c. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/lei/l10.973.htm>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº347, de 13 de janeiro de 2005.** Diretrizes para análise ética de projetos de pesquisa que envolva armazenamento de materiais ou uso de materiais armazenados em pesquisas anteriores. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2005b. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2005/res0347_13_01_2005.html>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRASIL, Presidência da República. **Lei Nº 11.105, de 24 de março de 2005**. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados - OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança - CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança - PNB, revoga a Lei nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória nº 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei nº 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências. Brasília, 2005c. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/l11105.htm>. Acesso em: 17 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº302, de 13 de outubro de 2005**. Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2005d. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_302_2005_COMP.pdf/7038e853-afae-4729-948b-ef6eb3931b19>. Acesso em: 03 de outubro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº 350, de 28 de dezembro de 2005**. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Vigilância Sanitária de Mercadorias Importadas. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2005e. Disponível em: <<https://sogi8.sogi.com.br/Arquivo/Modulo113.MRID109/Registro24318/documento%201.pdf>>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº33, de 17 de fevereiro de 2006**. Aprova o Regulamento técnico para o funcionamento dos bancos de células e tecidos germinativos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006. Disponível em: <http://www.uberlandia.mg.gov.br/uploads/cms_b_arquivos/5998.pdf>. Acesso em: 13 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº370, de 08 de março de 2007**. Regulamentação complementar à Resolução CNS 196/96. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2007. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/cns/2007/res0370_08_03_2007.html>. Acesso em 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº29, de 12 de maio de 2008**. Aprova o Regulamento técnico para o cadastramento nacional dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos (BCTG) e o envio da informação de produção de embriões humanos produzidos por fertilização in vitro e não utilizados no respectivo procedimento. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2008a. Disponível em: <<http://www.vigilanciasanitaria.sc.gov.br/index.php/download/category/205-banco-de-celulas-e-tecidos-germinativos?download=961:resolucao-federal-n-29-2008-aprova-o-regulamento-tecnico-para-o-cadastramento-nacional-dos-bancos-de-celulas-e-tecidos-germinativos>>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº39, de 05 de junho de 2008**. Regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2008b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC_39_2008_COMP.pdf/0a8bdef1-41ba-499e-9280-9e12f934bd99>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº04, de 10 de fevereiro de 2009**. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009a. Disponível em: <<http://www.vigilanciasanitaria.sc.gov.br/index.php/download/category/137-farmacovigilancia?download=802:resolucao-n-4-2009>> . Acesso em 13 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Instrução Normativa N°04, de 11 de maio de 2009**. Dispõe sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/IN_04_2009_COMP.pdf/63ab6578-6b8e-4a15-bb49-74a5f09cd5de>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC N°02, de 25 de janeiro de 2010**. Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_02_2010_COMP.pdf/0a8661c8-9323-4747-b103-6e83c4ff41cd>. Acesso em: 13 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução N°441, de 12 de maio de 2011**. Diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2011a. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2011/reso441.pdf>>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC N°23, de 27 de maio de 2011**. Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos e dá outras providências. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011b. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0023_27_05_2011.html>. Acesso em: 13 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução N°446, de 11 de agosto de 2011**. Trata sobre composição do CONEP. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2011c. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2011/Reso446.DOC>>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria N° 2.201, de 14 de setembro de 2011**. Estabelece as diretrizes nacionais para biorrepositório e biobanco de material biológico humano com finalidade de pesquisa. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2011d. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2201_14_09_2011.html>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC N°51, de 06 de outubro de 2011**. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a análise, avaliação e aprovação dos projetos físicos de estabelecimentos de saúde no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e dá outras providências. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011e. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2954239/RDC_51_2011_COMP.pdf/e0720f17-70fc-4eb8-b89f-acc025bdf661>. Acesso em: 14 de janeiro de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC N°63, de 25 de novembro de 2011**. Dispõe sobre os Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011f. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0063_25_11_2011.pdf/94c25b42-4a66-4162-ae9b-bf2b71337664>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC N°03, de 20 de janeiro de 2012**. Aprova o Regulamento Técnico “Listas de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosmético e perfumes não devem conter, exceto nas condições e com as restrições estabelecidas” e dá outras providências. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2012a. Disponível em: <<http://www.vigilanciasanitaria.sc.gov.br/index.php/download/category/126-cosmeticos-produtos-de-higiene-pessoal-e-perfumes?download=1676:rdc-03-2012-lista-de-substancia-que-os-produtos-nao-podem-apresentar-exceto-mercosul>>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº196/96 versão 2012**. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2012b. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/23_out_versao_final_196_ENCEP2012.pdf>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº36, de 27 de junho de 2012**. Altera a RDC nº 39, de 05 de junho de 2008, e dá outras providências. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2012c. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0036_27_06_2012.html>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2012d. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em 10 de setembro de 2016.

BRASIL. Ministério da Educação. **Portaria interministerial Nº 09, de 13 de agosto de 2014**. Institui o Programa EBSERH de Pesquisas Clínicas Estratégicas para o Sistema Único de Saúde - EPECSUS, no âmbito da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Brasília: Diário Oficial da União, nº 155, seção 1, p.8, 2014a. Disponível em: <http://www.lex.com.br/legis_25838627_PORTARIA_INTERMINISTERIAL_N_9_DE_13_DE_AGOSTO_DE_2014.aspx>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº60, de 10 de outubro de 2014**. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2014b. Disponível em: <<https://www20.anvisa.gov.br/coifa/pdf/rdc60.pdf>>. Acesso em: 14 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Educação. **Programa Ebserh de Pesquisas Clínicas Estratégicas para o Sistema Único de Saúde**. Brasília: Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, 2014c. Disponível em: <<http://www.ebserh.gov.br/.../EPECSUS+Doc.../19714663-0e64-41fb-90e4-41dc0d7155ef>>. Acesso em: 19 de maio de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **RDC Nº09, de 20 de fevereiro de 2015**. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2015b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_.pdf/843a88bd-3381-489e-8711-aca256cb4360>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <<http://www.clinicaltrials.gov/>>. Acesso em: 20 de maio de 2018.

CRF SP, Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. **Cartilha da Comissão de Pesquisa clínica**. São Paulo, 64p., 2015. Disponível em: <<http://portal.crfsp.org.br/component/phocadownload/category/5-cartilhas-das-comissoes-assessoras-comites.html>>. Acesso em: 23 de setembro de 2016.

GOLDIM, J. R. **Diretrizes, Normas e Leis em Pesquisa em Saúde**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Bioética, 2017. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/bioetica/diraber.htm>>. Acesso em 21 de agosto de 2017.

PENATTI, F. E.; LIMA-GUIMARÃES, S. T. **Avaliação dos riscos e problemas ambientais causados pela disposição incorreta de resíduos de laboratórios**. Santa Maria: Revista Geografia Ensino & Pesquisa, v.15, n.1, p.43-52, 2011.

ZUCCHETTI, C.; MORRONE, F. B.; **Perfil da pesquisa clínica no Brasil**. Porto Alegre: Revista HCPA, v.32, n.3, p.340-347, 2012.