CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

RESOLUÇÃO Nº 251, DE 07 DE AGOSTO DE 1997

Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Décima Quinta Reunião Extraordinária, realizada no dia 05 de agosto de 1997, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, Resolve:

Aprovar as seguintes normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos:

I - PREÂMBULO

I.1 - A presente Resolução incorpora todas as disposições contidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, da qual esta é parte complementar da área temática específica de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.

I.2 - Reporta-se ainda à Resolução do Grupo Mercado Comum (GMC) N.º 129/96, da qual o Brasil é signatário, que dispõe acerca de regulamento técnico sobre a verificação de boas práticas de pesquisa clínica.

I.3 - Deverão ser obedecidas as normas , resoluções e regulamentações emanadas da SVS/MS, subordinando-se à sua autorização para execução e subsequente acompanhamento e controle, o desenvolvimento técnico dos projetos de pesquisa de Farmacologia Clínica (Fases I, II, III e IV de produtos não registrados no país) e de Biodisponibilidade e de Bioequivalência. Os projetos de pesquisa nesta área devem obedecer ao disposto na Lei 6.360 (23 de setembro de 1976) regulamentada pelo Decreto nº 79.094 (5 de janeiro de 1977).

I.4 - Em qualquer ensaio clínico e particularmente nos conflitos de interesses envolvidos na pesquisa com novos produtos, a dignidade e o bem estar do sujeito incluído na pesquisa devem prevalecer sobre outros interesses, sejam econômicos, da ciência ou da comunidade.

I.5 - É fundamental que toda pesquisa na área temática deva estar alicerçada em normas e conhecimentos cientificamente consagrados em experiências laboratoriais, in vitro e conhecimento da literatura pertinente.

I.6 - É necessário que a investigação de novos produtos seja justificada e que os mesmos efetivamente acarretem avanços significativos em relação aos já existentes.

II - TERMOS E DEFINIÇÕES

II.1 - Pesquisas com novos fármacos, medicamentos, vacinas ou testes diagnósticos - Refere-se às pesquisas com estes tipos de produtos em fase I, II ou III, ou não registrados no país, ainda que fase IV quando a pesquisa for referente ao seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas quando da autorização do registro, incluindo seu emprego em combinações, bem como os estudos de biodisponibilidade e ou bioequivalência.

II.2 - Ficam incorporados, passando a fazer parte da presente Resolução os termos a seguir referidos que constam da Resolução do Grupo Mercado Comum (GMC nº 129/96):

a - Fase I

É o primeiro estudo em seres humanos em pequenos grupos de pessoas voluntárias, em geral sadias de um novo princípio ativo, ou nova formulação pesquisado

geralmente em pessoas voluntárias. Estas pesquisas se propõem estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e quando possível, um perfil farmacodinâmico.

b - Fase II

(Estudo Terapêutico Piloto)

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

c - Fase III

Estudo Terapêutico Ampliado

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

- o resultado do risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo.
- de maneira global (geral) o valor terapêutico relativo.

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

d - Fase IV

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

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

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

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

e - Farmacocinética

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

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

f - Farmacodinâmica

São todas as modificações que um princípio ativo produz em um sistema biológico. Do ponto de vista prático, é o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos medicamentos e seus mecanismos de ação.

g - Margem de Segurança

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

h - Margem Terapêutica

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

III - RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

III.1 - Reafirma-se a responsabilidade indelegável e intransferível do pesquisador nos termos da Resolução 196/96. Da mesma forma reafirmam-se todas as responsabilidades previstas na referida Resolução, em particular a garantia de condições para o atendimento dos sujeitos da pesquisa.

III.2 - O pesquisador responsável deverá:

a - Apresentar ao Comitê de Ética em Pesquisa - CEP - o projeto de pesquisa completo, nos termos da Resolução, 196/96 e desta Resolução.

b - Manter em arquivo, respeitando a confidencialidade e o sigilo as fichas correspondentes a cada sujeito incluído na pesquisa, por 5 anos, após o término da pesquisa.

c - Apresentar relatório detalhado sempre que solicitado ou estabelecido pelo CEP, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP ou pela Secretaria de Vigilância Sanitária - SVS/MS.

d - Comunicar ao CEP a ocorrência de efeitos colaterais e ou de reações adversas não esperadas.

e - Comunicar também propostas de eventuais modificações no projeto e ou justificativa de interrupção, aguardando a apreciação do CEP, exceto em caso urgente para salvaguardar a proteção dos sujeitos da pesquisa, devendo então ser comunicado o CEP a posteriori, na primeira oportunidade.

f - Colocar à disposição, do CEP, da CONEP e da SVS/MS toda informação devidamente requerida.

g - Proceder à análise contínua dos resultados, à medida que prossegue a pesquisa, com o objetivo de detectar o mais cedo possível benefícios de um tratamento sobre outro ou para evitar efeitos adversos em sujeitos de pesquisa.

h - Apresentar relatórios periódicos dentro de prazos estipulados pelo CEP havendo no mínimo, relatório semestral e relatório final.

i - Dar acesso aos resultados de exames e de tratamento ao médico do paciente e ou ao próprio paciente sempre que solicitado e ou indicado

J - Recomendar que a mesma pessoa não seja sujeito de pesquisa em novo projeto antes de decorrido um ano de sua participação em pesquisa anterior, a menos que possa haver benefício direto ao sujeito da pesquisa.

IV - PROTOCOLO DE PESQUISA

IV.1 - O protocolo deve conter todos os itens referidos no Cap. VI da Resolução 196/96 e ainda as informações farmacológicas básicas adequadas à fase do projeto, em cumprimento da Res. GMC 129/96 - Mercosul - incluindo:

a - Especificação e fundamentação da fase de pesquisa clínica na qual se realizará o estudo, demonstrando que fases anteriores já foram cumpridas.

b - Descrição da substância farmacológica ou produto em investigação, incluindo a fórmula química e ou estrutural e um breve sumário das propriedades físicas, químicas e farmacêuticas relevantes. Quaisquer semelhanças estruturais com outros compostos conhecidos devem ser também mencionadas.

c - Apresentação detalhada da informação pré clínica necessária para justificar a fase do projeto, contendo relato dos estudos experimentais (materiais e métodos, animais utilizados, testes laboratoriais, dados referentes a farmacodinâmica, margem de segurança, margem terapêutica, farmacocinética e toxicologia, no caso de drogas, medicamentos ou vacinas). Os resultados pré clínicos devem ser acompanhados de uma discussão quanto à relevância dos achados em conexão com os efeitos terapêuticos esperados e possíveis efeitos indesejados em humanos.

d - Os dados referentes à toxicologia pré clinica compreendem o estudo da toxicidade aguda, sub aguda a doses repetidas e toxicidade crônica (doses repetidas).

e - Os estudos de toxicidade deverão ser realizados pelo menos em 3 espécies animais, de ambos os sexos das quais uma deverá ser de mamíferos não roedores.

f - No estudo da toxicidade aguda deverão ser utilizadas duas vias de administração, sendo que uma delas deverá estar relacionada com a recomendada para o uso terapêutico proposto e a outra deverá ser uma via que assegure a absorção do fármaco.

g - No estudo da toxicidade sub aguda e a doses repetidas e da toxicidade crônica, a via de administração deverá estar relacionada com a proposta de emprego terapêutico: a duração do experimento deverá ser de no mínimo 24 semanas.

h - Na fase pré-clínica, os estudos da toxicidade deverão abranger também a análise dos efeitos sobre a fertilidade, embriotoxicidade, atividade mutagênica, potencial oncogênico (carcinogênico) e ainda outros estudos, de acordo com a natureza do fármaco e da proposta terapêutica.

i - De acordo com a importância do projeto, tendo em vista a premência de tempo, e na ausência de outros métodos terapêuticos, o CEP poderá aprovar projetos sem cumprimento de todas as fases da farmacologia clínica; neste caso deverá haver também aprovação da CONEP e da SVS/MS.

j - Informação quanto à situação das pesquisas e do registro do produto no país de origem.

k - Apresentação das informações clínicas detalhadas obtidas durante as fases prévias, relacionadas à segurança, farmacodinâmica, eficácia, dose-resposta, observadas em estudos no ser humano, seja voluntários sadios ou pacientes. Se possível, cada ensaio deve ser resumido individualmente, com descrição de objetivos, desenho, método, resultados (segurança e eficácia) e conclusões. Quando o número de estudos for grande, resumir em grupos por fase para facilitar a discussão dos resultados e de suas implicações.

l - Justificativa para o uso de placebo e eventual suspensão de tratamento (washout).

m - Assegurar por parte do patrocinador ou, na sua inexistência, por parte da instituição, pesquisador ou promotor, acesso ao medicamento em teste, caso se comprove sua superioridade em relação ao tratamento convencional.

n - Em estudos multicêntricos o pesquisador deve, na medida do possível, participar do delineamento do projeto antes de ser iniciado. Caso não seja possível, deve declarar que concorda com o delineamento já elaborado e que o seguirá.

o - O pesquisador deve receber do patrocinador todos os dados referentes ao fármaco.

p - O financiamento não deve estar vinculado a pagamento per capita dos sujeitos efetivamente recrutados.

q - O protocolo deve ser acompanhado do termo de consentimento: quando se tratar de sujeitos cuja capacidade de auto determinação não seja plena, além do consentimento do responsável legal, deve ser levada em conta a manifestação do próprio sujeito, ainda que com capacidade reduzida (por exemplo, idoso) ou não desenvolvida (por exemplo, criança).

r - Pesquisa em pacientes psiquiátricos: o consentimento, sempre que possível, deve ser obtido do próprio paciente. É imprescindível que, para cada paciente psiquiátrico candidato a participar da pesquisa, se estabeleça o grau de capacidade de expressar o consentimento livre e esclarecido, avaliado por profissional psiquiatra e que não seja pesquisador envolvido no projeto.

No caso de drogas com ação psicofarmacológica deve ser feita análise crítica quanto aos riscos eventuais de se criar dependência.

IV.2 - Inclusão na pesquisa de sujeitos sadios:

a - Justificar a necessidade de sua inclusão no projeto de pesquisa. analisar criticamente os riscos envolvidos.

b - Descrever as formas de recrutamento, não devendo haver situação de dependência.

c - No caso de drogas com ação psicofarmacológica, analisar criticamente os riscos de se criar dependência.

V - ATRIBUIÇÕES DO CEP

V.1 - O CEP assumirá com o pesquisador a co-resonsabilidade pela preservação de condutas eticamente corretas no projeto e no desenvolvimento da pesquisa, cabendo-lhe ainda:

a - Emitir parecer consubstanciado apreciando o embasamento científico e a adequação dos estudos das fases anteriores, inclusive pré-clínica, com ênfase na segurança, toxicidade, reações ou efeitos adversos, eficácia e resultados;

b - Aprovar a justificativa do uso de placebo e "washout";

c - Solicitar ao pesquisador principal os relatórios parciais e final, estabelecendo os prazos (no mínimo um relatório semestral) de acordo como as características da pesquisa. Cópias dos relatórios devem ser enviadas à SVS/MS.

d - No caso em que, para o recrutamento de sujeitos da pesquisa, se utilizem avisos em meios de comunicação, os mesmos deverão ser autorizados pelo CEP. Não se deverá indicar de forma implícita ou explícita, que o produto em investigação é eficaz e/ou seguro ou que é equivalente ou melhor que outros produtos existentes.

e - Convocar sujeitos da pesquisa para acompanhamento e avaliação.

f - Requerer à direção da instituição a instalação de sindicância, a suspensão ou interrupção da pesquisa, comunicando o fato à CONEP e à SVS/MS;

g - Qualquer indício de fraude ou infringência ética de qualquer natureza deve levar o CEP a solicitar a instalação de Comissão de Sindicância e comunicar à CONEP, SVS/MS e demais órgãos (direção da Instituição, Conselhos Regionais pertinentes), os resultados.

h - Comunicar à CONEP e a SVS/MS a ocorrência de eventos adversos graves;

i - Comunicar à instituição a ocorrência ou existência de problemas de responsabilidade administrativa que possam interferir com a ética da pesquisa: em seguida dar ciência à CONEP e à SVS/MS, e, se for o caso, aos Conselhos Regionais;

V.2 - Fica delegado ao CEP a aprovação do ponto de vista da ética, dos projetos de pesquisa com novos fármacos, medicamentos e testes diagnósticos, devendo porém ser encaminhado à CONEP, e à SVS/MS:

a - Cópia do parecer consubstanciado de aprovação, com folha de rosto preenchida;

b - Parecer sobre os relatórios parciais e final da pesquisa;

c - Outros documentos que, eventualmente, o próprio CEP, a CONEP ou a SVS considerem necessários.

V.3 - Em pesquisas que abrangem pacientes submetidos a situações de emergência ou de urgência, caberá ao CEP aprovar previamente as condições ou limites em que se dará o consentimento livre e esclarecido, devendo o pesquisador comunicar oportunamente ao sujeito da pesquisa sua participação no projeto."

V.4 - Avaliar se estão sendo asseguradas todas as medidas adequadas, nos casos de pesquisas em seres humanos cuja capacidade de autodeterminação seja ou esteja reduzida ou limitada.

VI - OPERACIONALIZAÇÃO

VI.1 - A CONEP exercerá suas atribuições nos termos da Resolução 196/96, com destaque para as seguintes atividades:

a - organizar, com base nos dados fornecidos pelos CEPs (parecer consubstanciado de aprovação, folha de rosto devidamente preenchida, relatórios parciais e final, etc) o sistema de informação e acompanhamento (item VIII.9.g, da Resolução 196/96).

b - organizar sistema de avaliação e acompanhamento das atividades dos CEP. Tal sistema, que deverá também servir para o intercâmbio de informações e para a troca de experiências entre os CEP, será disciplinado por normas específicas da CONEP, tendo, porém, a característica de atuação inter-pares, isto e, realizado por membros dos diversos CEP, com relatório à CONEP.

c - comunicar às autoridades competentes, em particular à Secretária de Vigilância Sanitária/MS, para as medidas cabíveis, os casos de infração ética apurados na execução dos projetos de pesquisa.

d - prestar as informações necessárias aos órgãos do Ministério da Saúde, em particular à Secretaria de Vigilância Sanitária, para o pleno exercício das suas respectivas atribuições, no que se refere às pesquisas abrangidas pela presente Resolução.

VI.2 - A Secretaria de Vigilância Sanitária/MS exercerá suas atribuições nos termos da Resolução 196/96, com destaque para as seguintes atividades:

a - Comunicar, por escrito, à CONEP os eventuais indícios de infrações de natureza ética que sejam observados ou detectados durante a execução dos projetos de pesquisa abrangidos pela presente Resolução.

b - Prestar, quando solicitado ou julgado pertinente, as informações necessárias para o pleno exercício das atribuições da CONEP.

c - Nos casos de pesquisas envolvendo situações para as quais não há tratamento consagrado ("uso humanitário" ou "por compaixão") poderá vir a ser autorizada a liberação do produto, em caráter de emergência, desde que tenha havido aprovação pelo CEP, ratificada pela CONEP e pela SVS/MS.

d - Normatizar seus procedimentos operacionais internos, visando o efetivo controle sanitário dos produtos objeto de pesquisa clínica.

CARLOS CÉSAR S. DE ALBUQUERQUE
Ministro de Estado da Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 251, de 07 de Agosto de 1997, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

CARLOS CÉSAR S. DE ALBUQUERQUE
Presidente do Conselho Nacional de Saúde