

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



VINICIUS PELLIZZARO KLEIN

**ENTRE SUJEITOS E OBJETOS:
um estudo sociotécnico
sobre a pesquisa com humanos em ensaios clínicos**

Rio de Janeiro

2021

VINICIUS PELLIZZARO KLEIN

**ENTRE SUJEITOS E OBJETOS:
um estudo sociotécnico
sobre a pesquisa com humanos em ensaios clínicos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Informação e Comunicação em Saúde para obtenção do grau de Doutor em Informação e Comunicação em Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Márcia de Oliveira Teixeira

Rio de Janeiro

2021

Klein, Vinicius Pellizzaro .

Entre sujeitos e objetos: um estudo sociotécnico sobre a pesquisa com humanos em ensaios clínicos / Vinicius Pellizzaro Klein. - Rio de Janeiro, 2021.

494 f.; il.

Tese (Doutorado) - Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde, Pós-Graduação em Informação e Comunicação em Saúde, 2021.

Orientadora: Márcia de Oliveira Teixeira.

Bibliografia: f. 248-259

1. ensaio clínico. 2. estudo multicêntrico. 3. tecnociência. 4. transculturação. 5. subalternidade. I. Título.

**ENTRE SUJEITOS E OBJETOS:
um estudo sociotécnico
sobre a pesquisa com humanos em ensaios clínicos**

Aprovado em 27 de setembro de 2021

Banca Examinadora:

Prof. Dr. João Arriscado Nunes

Prof. Dr. Kenneth Rochel de Camargo Júnior

Prof.^a Dr.^a Inesita Soares de Araujo

Prof. Dr. Carlos Eduardo Freire Estellita-Lins

Prof.^a Dr.^a Bianca Antunes Cortes

Prof. Dr. Josué Laguardia

RESUMO

“Entre sujeitos e objetos” aborda o trabalho coletivo empregado na condução de estudos clínicos que reúnem investigadores brasileiros em colaboração com pesquisadores de múltiplas localidades. Problematiza-se, em especial, as relações de subalternidade implicadas e os resultados decorrentes deste encontro ao questionar como as evidências científicas (aparentemente universais) são construídas e apropriadas em contextos potencialmente marcados por assimetrias. Neste sentido, o objetivo central consiste em compreender como desigualdades históricas advindas de processos coloniais podem incidir sobre o trabalho de investigadores clínicos nacionais e interferir no resultado das evidências produzidas. 6 investigadores clínicos de uma instituição pública foram acompanhados através de suas participações em dezenas de ensaios clínicos multicêntricos de abrangência transnacional ocorridos entre os anos de 2015 e 2019. No decorrer destes processos, foram observadas as posições ocupadas por estes investigadores nacionais, além das materialidades produzidas nesses encontros coletivos. O arcabouço teórico-conceitual utilizado articula contribuições da Teoria Ator-rede (CALLON, 1986; LATOUR, 1987; LAW, 2013) em diálogo com os conceitos de “identidade” (HALL, 1997) “conhecimentos situados” (HARAWAY, 1995) e “zonas de contato” (PRATT, 1999). O método de pesquisa definido segue uma abordagem microsociológica voltada, prioritariamente, no acompanhamento e descrição do trabalho dos investigadores clínicos no curso de suas ações. As técnicas adotadas contemplam um conjunto heterogêneo de procedimentos de coleta e análise de dados, cuja organização os reúne sob a forma de uma narrativa autoral denominada roteiro de viagem. Ao final, discute-se sobre cada posição ocupada pelos investigadores locais seguidos e suas contribuições distintas no processo de significação de evidências médico-farmacêuticas.

Palavras-Chave: Ensaio clínico, estudo multicêntrico, tecnociência, transculturação, subalternidade

ABSTRACT

“Between Subjects and Objects” addresses the collective work employed in conducting clinical studies that bring together Brazilian researchers in collaboration with researchers from multiple locations. The problematized issue in particular is about the subalternity relationships involved and the results arising from this encounter when questioning how scientific evidence (apparently universal) is constructed and appropriated in contexts potentially marked by asymmetries. In this sense, the main objective is to understand how historical inequalities arising from colonial processes can affect the work of national clinical researchers and interfere in the result of the evidence produced. 6 clinical investigators from a public institution were followed through their participation in dozens of multicenter clinical trials of transnational scope that took place between 2015 and 2019. During these processes, the positions occupied by these national researchers were observed, in addition to the materialities produced in these collective meetings. The theoretical-conceptual framework used articulates contributions from the Actor-Network Theory (CALLON, 1986; LATOUR, 1987; LAW, 2013) in dialogue with the concepts of “identity” (HALL, 1997) “situated knowledge” (HARAWAY, 1995) and “contact zones” (PRATT, 1999). The defined research method follows a microsociological approach focused primarily on follow-up and describing the work of clinical investigators in the course of their actions. The adopted techniques contemplate a heterogeneous set of data collection and analysis procedures, whose organization brings them together in the form of an authorial narrative called a travel itinerary. At the end, it discusses each position occupied by the local researchers followed and their distinct contributions in the process of signification of medical-pharmaceutical evidence.

Keywords: Clinical trial, multicentric study, technoscience, transculturation, subalternity

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
-------------------------	---

UNIDADE I

Roteiro de viagem - parte a	20
1- DELINEANDO A TECNOLOGIA DOS ENSAIOS	40
2- DO REDUÇIONISMO BIOMÉDICO PARA OUTRAS PALAVRAS	83

UNIDADE II

Roteiro de viagem - parte b	105
3- INSCRIÇÕES COMO PORTA DE ENTRADA	111
4- A TRAJETÓRIA DE FORMAÇÃO DE IDENTIDADES	187
5- REDES LOCAIS E FLUXOS DE TRABALHO	218

UNIDADE III

6- POR UMA ABORDAGEM CRÍTICA	242
---	-----

REFERÊNCIAS	248
APÊNDICES	260
ANEXOS	490

Introdução

Entre sujeitos e objetos: um estudo sociotécnico sobre a pesquisa com humanos em ensaios clínicos. Começar pelo título é o ponto de partida no curso de uma leitura. Ele representa um núcleo de sentidos capaz de fornecer as primeiras pistas sobre o que o texto pretende informar. Dissecá-lo brevemente talvez permita introduzir o tema deste trabalho, onde a primeira operação consiste em fracionar seu enunciado em três fragmentos e explorá-los de início isoladamente. Neste exercício de reflexão, o primeiro pedaço derivado ocupa o período: “entre sujeitos e objetos”. Como exemplo ilustrativo, um recurso imagético é empregado abaixo.

Entre Sujeitos e Objetos

Figura 1 - Garra mecânica



Fonte: banco de imagens públicas / autor desconhecido

A foto acima registra o trabalho de uma garra, um elemento mecânico que simula nosso polegar opositor capaz de manipular materiais com precisão através do movimento de pinça. Tal utensílio pode assumir diferentes configurações e serventias, contudo possui a finalidade elementar de suprir a limitação humana em alcançar certos itens de desejo. Seja pela exaustão humana ou limitação da força das mãos, a garra substitui o toque dos dedos e entra em ação como instrumento que intercede o contato entre o operador e os troncos de madeira, *entre sujeito e objeto*. Ela, garra, é a extensão de um corpo humano do qual torna-se capaz de possuir o que simples mãos não alcançariam sozinhas. No entanto, esta mesma garra realiza suas ações por comandos, segue fielmente as coordenadas do seu operador e por mais

que simule o polegar opositor não possui “um telencéfalo altamente desenvolvido” como Paulo José narra reiteradamente em *Ilha das Flores*¹.

Ainda que a garra execute ações, sem as ordens ela se aproxima mais dos troncos de madeira, por ser igualmente desprovida de racionalidade. Mas, se as garras simulam partes de homens, homens também podem simular partes de garras e desta forma agirem, por vezes, como entes destituídos de suas subjetividades e convicções. Nesta alternância de posições, uma tecnologia de articulações mecânicas como a garra dá lugar a uma engenharia social que articula pessoas tal como máquinas. Assim, homens podem cumprir rotinas rigorosamente operacionais, exercendo movimentos sem que suas interpretações particulares interfiram em um processo ordenado. E novamente o que uma simples mão era incapaz de alcançar, do contrário, um corpo social disciplinado pode oferecer. Tanto a humanização das coisas como a coisificação da humanidade são exemplos que desestabilizam as posições das categorias sujeito e objeto². Muito inclusive se pensou e produziu a respeito dos conceitos e relações entre sujeitos e objetos, como por exemplo na Fenomenologia a partir de contribuições de autores como Sartre, Heidegger e Merleau-Ponty.³ No entanto, a intenção deste trabalho não é avançar neste amplo universo de debates e sim se apropriar da ideia mais elementar que reside na epistemologia⁴, a qual considera sujeitos como entes cognoscentes, em oposição aos objetos, elementos observáveis desprovidos de consciência.

Neste sentido, retornando novamente ao título, a preposição utilizada “entre” pretende significar determinada imprecisão. No caso assinalado ela indica alguém ou algo que está em meio a duas categorias (sujeito e objeto) e que portanto não se fixa a uma das partes, mas, do contrário, propende funcionar em um movimento pendular, do qual ora se aproxima mais de um lado, ora mais de outro. Deste modo, assume uma identidade híbrida e/ou maleável que se ajusta conforme as situações vivenciadas e experimentadas, ou melhor, que é construída na ação por uma complexa rede de relacionamentos de que participa.^{5,6} A este tipo de

¹ *Ilha das Flores* é um documentário e curta-metragem brasileiro (dirigido e roteirizado por Jorge Furtado em 1989) que retrata as desigualdades entre humanos através do ciclo de produção e consumo de tomates. Nos anos seguintes à produção, o curta-metragem foi agraciado com diversos prêmios nacionais e internacionais. <https://vimeo.com/238439307>

² HARAWAY, Donna Jeanne. **Ciencia, cyborgs y mujeres**: la reinvencción de la naturaleza. Valencia: Universitat de València, 1995.

³ GONÇALVES, Rafael Ramos et al. Merleau-Ponty, Sartre e Heidegger: três concepções de fenomenologia, três grandes filósofos. **Estudos e Pesquisas em Psicologia**, v. 8, n. 2, p. 402-435, 2008.

⁴ JAPIASSÚ, Hilton; MARCONDES, Danilo. Dicionário básico de **Filosofia**. Rio de Janeiro: Zahar, 2008, p. 258, 326.

⁵ CALLON, M. L'Agonie d'un laboratoire. In: CALLON, M. (Ed.). **La Science et ses réseaux**. Paris: Éditions La Découverte, 1989. p. 173-214.

⁶ LAW, J. After ANT: complexity, naming and topology John. In: LAW, J.; HASSARD, J. (Eds.). **Actor-network Theory and After**. Oxford: Blackwell Publishers, 1999. p. 1-14.

representação transitória que o presente trabalho tem o interesse especial por abordar e do qual apresenta maiores contornos nas linhas seguintes, com o segundo período destacado no título: “estudo sociotécnico”.

Estudo Sociotécnico

Shapin e Schaffer⁷ atribuem como propagação de uma ciência de prática experimental o feito realizado por Robert Boyle no século XVII. Este renomado cientista, através da utilização de um aparato técnico específico, uma bomba de ar, foi capaz de provar propriedades do vácuo para uma comunidade restrita de espectadores em Londres. Segundo os autores, o resultado obtido por Boyle inaugurou uma cultura científica seguida pelos séculos seguintes centrada em três tecnologias (até aquele instante desconhecidas). A primeira delas, de ordem material: a utilização propriamente do experimento científico. E este uso foi acompanhado de duas outras tecnologias: uma delas social (concernente ao envolvimento de testemunhas para validação do experimento) e outra literária (responsável por divulgar os resultados para um número maior de observadores).

Independente sobre o mérito se Boyle foi ou não o precursor desta cultura no mundo, o exemplo citado permite observar a junção entre o técnico e o social na conformação de dados científicos. Esta espécie de simbiose certamente não se restringe à atividade científica. Autores como Latour⁸ e Law⁹ defendem de maneira incisiva que os objetos materiais atuam de forma relevante nas relações sociais e que parte da sociologia comete um grave equívoco por tratar a sociedade como resultante de associações meramente humanas. Indivíduos reúnem uma ampla rede de materiais no seguimento de suas ações e interações com outros atores, ao passo que cada um destes artefatos (também envolvidos) aglutinam outras tantas conexões de humanos e coisas responsáveis, simetricamente, por suas construções. Basta observar um clínico que, para exercer sua medicina, por exemplo, depende de seu carimbo, estetoscópio, pacientes e prontuários. Por sua vez, um prontuário preenchido conserva o relato de muitos agentes de saúde, celulose e tinta. Todos estes itens estão interligados por diferentes momentos de interação e precisam ser mobilizados para que sejam produzidos os resultados.

⁷ SHAPIN, S.; SCHAFFER, **Leviathan and the air-pump**: Hobbes, Boyle and experimental life. Princeton: Princeton University Press, 1985.

⁸ LATOUR, Bruno. **The pasteurization of France**. Cambridge: Harvard University Press, 1993.

⁹ LAW, John. On sociology and STS. **The sociological review**, v. 56, n. 4, p. 623-649, 2008.

O estudo sociotécnico, portanto, utiliza lentes de observação atentas à agência entre humanos e não-humanos, considerando-os com atributos igualmente políticos e inter-relacionados. Isto implica que, tratando de uma entidade que supostamente transita “entre sujeitos e objetos”, estar-se-á levando em conta as redes heterogêneas das quais participa e convoca. Em outras palavras, a sua posição, quer mais como sujeito, quer mais como objeto, depende de como realiza suas ações e, principalmente, daquilo que seja capaz de mobilizar materialmente nos coletivos que interage. Portanto, “um estudo sociotécnico” nada mais expressa que o intuito de examinar nos termos referidos o seu lugar e as implicações decorrentes desta ocupação, tendo como ambição respeitar a dinâmica própria dos processos que não são nem inteiramente sociais, nem somente técnicos.¹⁰

Ensaio Clínicos

Tudo ainda pode parecer muito nebuloso. Afinal o título permanece inconcluso, pois carece de seu último fragmento. “Entre sujeitos e objetos” trata de posições. O “estudo sociotécnico”, de uma forma de observar e descrever estas posições ocupadas. Por fim, “ensaios clínicos” ocupa o complemento final do título e seu termo representa um cenário no qual o fenômeno circunscrito pode ser observável. Isto significa tomar o ambiente onde as práticas dos ensaios clínicos transcorrem com vistas a compreender parte das relações sociotécnicas envolvidas e conseqüentemente os papéis assumidos por alguns de seus participantes. Este terceiro fragmento apresentado exige um maior investimento em relação aos demais. Não por acaso ocupa parte majoritária desta seção introdutória.

Ensaio clínicos possuem muitas características relevantes e suas particularidades justificam em grande medida a escolha por estudá-los sob o enfoque tratado. Em primeiro lugar porque ocupam centralidade na pesquisa médica, sendo popularmente reconhecidos como o “padrão ouro”¹¹ das evidências clínicas. Um segundo ponto diz respeito ao que suas evidências potencialmente mobilizam na sociedade, já que é durante a condução de ensaios clínicos que terapias, como medicamentos farmacêuticos, são validadas em termos de segurança e eficácia¹². Assim, há um poder de significação sobre estes artefatos validados, como o caso dos fármacos, que resulta diretamente em estabelecer padrões de comportamento

¹⁰ Maiores contornos a este respeito são apresentados no capítulo 2.

¹¹ HARLAN, W. R. Clinical Trials. In: HEGGENHOUGEN, H. K. (Ed.). **International Encyclopedia of Public Health**. San Diego: Academic Press, 2008. p. 744–754.

¹² HULLEY, Stephen B. et al. **Delineando a pesquisa clínica**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2008.

sobre indivíduos, definindo os modos de vida e padrões de consumo¹³ em sociedade, quando se associam determinadas condições de saúde a certos tipos de terapias. Sobretudo neste aspecto tratado, os ensaios tornam-se uma instância privilegiada para observar sujeitos, objetos e suas alternâncias de posição. Afinal, quem exerce o papel de sujeito cognoscente capaz de significar tais artefatos terapêuticos como seguros e eficazes? E a quem é vedada a mesma possibilidade? Estaria tão bem distribuída esta incumbência nas mãos de especialistas, de médicos investigadores de toda parte do mundo?

Para entender melhor esta divisão de papéis, poderia ser irrelevante por hora se firmar a um conceito rígido acerca do que são ensaios clínicos. De todo modo, fornecer alguns exemplos de definições conceituais pode ser elucidativo. Os próximos parágrafos apresentam a concepção de diferentes lugares sobre o significado dos ensaios clínicos e as relações entre estes lugares imprimem em certa medida uma pista sobre as atribuições envolvidas.¹⁴

Para a Organização Panamericana da Saúde (2005, p.5):¹⁵

“Um ensaio clínico é um estudo sistemático de medicamentos e/ou especialidades medicinais em voluntários humanos que seguem estritamente as diretrizes do método científico. Seu objetivo é descobrir ou confirmar os efeitos e/ou identificar as reações adversas ao produto investigado e/ou estudar a farmacocinética dos ingredientes ativos, de forma a determinar sua eficácia e segurança”.

Para a Agência Europeia de Medicina (2019):¹⁶

“Ensaio clínico são estudos que se destinam a descobrir ou verificar os efeitos de um ou mais medicamentos experimentais. A regulamentação dos ensaios clínicos visa assegurar que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes do ensaio sejam protegidos e que os resultados dos ensaios clínicos sejam credíveis.”.

Para a Academia Europeia de Pacientes (2019):¹⁷

“Um ensaio clínico é um estudo clínico no qual os participantes são designados de acordo com uma estratégia ou plano terapêutico pré-definido (protocolo) para receber uma intervenção relacionada à saúde, como um medicamento, a fim de investigar seus efeitos nos resultados de saúde, geralmente comparados para outro (ou às vezes não) tratamento. Os ensaios

¹³ HALL, Stuart. A centralidade da cultura: notas sobre as revoluções culturais do nosso tempo. **Educação & realidade**, v. 22, n. 2, 1997.

¹⁴ Algumas definições tratam de traduções adaptadas pelo autor.

¹⁵ ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas**. Conferência Pan-Americana para harmonização da regulamentação farmacêutica, V. 2005. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticasamericas.pdf>> Acesso em: 15 jan 2019, p. 5.

¹⁶ EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Human regulatory. Clinical trials in human medicines, 2019. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines>>. Acesso em: 16 fev 2019.

¹⁷ EUROPEAN PATIENTS' ACADEMY. Clinical trial, 2019. Disponível em: <<https://www.eupati.eu/glossary/clinical-trial/>>. Acesso em: 16 fev 2019.

clínicos são usados para gerar dados sobre a segurança e eficácia da intervenção. Os ensaios clínicos são realizados somente após uma aprovação da autoridade reguladora e revisão do comitê de ética”.

Para a Organização Mundial de Saúde (2019):¹⁸

“Um ensaio clínico é qualquer estudo de pesquisa que designe prospectivamente participantes humanos ou grupos de humanos a uma ou mais intervenções de saúde, a fim de avaliar os efeitos sobre os resultados de saúde. Um ensaio clínico também pode se referir a um ensaio clínico de intervenção. Intervenções incluem, mas não se limitam a drogas, células e outros produtos biológicos, procedimentos cirúrgicos, procedimentos radiológicos, dispositivos, tratamentos comportamentais, mudanças no processo de cuidado, cuidados preventivos, etc.”.

Para o Conselho Nacional de Saúde e Pesquisa Médica do Governo Australiano (2019):¹⁹

“Os ensaios clínicos são investigações de pesquisa nas quais as pessoas se oferecem para testar novos tratamentos, intervenções ou testes como um meio de prevenir, detectar, tratar ou administrar várias doenças ou condições médicas. Algumas investigações analisam como as pessoas respondem a uma nova intervenção e quais efeitos colaterais podem ocorrer. Isso ajuda a determinar se uma nova intervenção funciona, se é segura e se é melhor do que as intervenções já disponíveis. Os ensaios clínicos também podem comparar intervenções existentes, testar novas maneiras de usar ou combinar intervenções existentes ou observar como as pessoas respondem a outros fatores que podem afetar sua saúde (como mudanças na dieta)”.

Para a Sociedade Canadense de Câncer (2019):²⁰

“O ensaio clínico é um estudo de pesquisa no qual novas formas de prevenir, detectar, tratar ou controlar o câncer ou outras doenças são avaliadas. A maioria das pesquisas começa no laboratório. O próximo passo pode envolver o uso de animais, como ratos. Se os resultados ainda parecem promissores, um ensaio clínico humano pode começar. Os ensaios clínicos ajudam a promover o controle do câncer de várias maneiras: um estudo clínico pode responder a perguntas importantes sobre o melhor tratamento para um certo tipo de câncer. Alguns ensaios abordam questões científicas que nos ajudam a entender melhor o câncer ou a entender o que é mais eficaz para pessoas com câncer.”.

Para o Instituto de Saúde Pública Chileno (2019):²¹

“Os ensaios clínicos são estudos em que algumas pessoas contribuem para os médicos que investigam formas de melhorar a saúde. Cada estudo tenta resolver questões científicas e encontrar formas melhores de prevenir,

¹⁸ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos. Disponível em: <<https://www.who.int/ictrp/es/>>. Acesso em: 16 fev. 2019

¹⁹ AUSTRALIAN GOVERNMENT. National Health and Medical Research Council. What is a clinical trial?, 2019. Disponível em: <<https://www.australianclinicaltrials.gov.au/what-clinical-trial>>. Acesso em: 16 fev. 2019.

²⁰ SOCIÉTÉ CANADIENNE DU CANCER. Essais cliniques, 2019. Disponível em: <<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/clinical-trials/?region=ab>> . Acesso em: 16 fev. 2019.

²¹ GOBIERNO DE CHILE. Instituto de Salud Pública. Ensayos Clínicos, 2019. Disponível em: <http://www.ispch.cl/anamed/_ensayos>. Acesso em: 16 fev. 2019.

diagnosticar ou tratar doenças. Os produtos médicos, por exemplo, medicamentos, vacinas e testes de diagnóstico, devem primeiro ser estudados em ensaios clínicos antes que seu uso público seja aprovado. Um ensaio clínico segue um plano ou "protocolo" que é revisado e aprovado antes que o estudo possa começar. Essa revisão garante, entre outras coisas, que o estudo siga as diretrizes de segurança apropriadas.”.

Para o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (2019):

“Os ensaios clínicos são estudos de pesquisa realizados em pessoas que visam avaliar uma intervenção médica, cirúrgica ou comportamental. Eles são a principal maneira de os pesquisadores descobrirem se um novo tratamento, como uma nova droga ou dieta ou dispositivo médico (por exemplo, um marcapasso) é seguro e eficaz nas pessoas. Muitas vezes, um ensaio clínico é usado para saber se um novo tratamento é mais eficaz e / ou tem menos efeitos colaterais nocivos do que o tratamento padrão.”.

Para o Ministério da Saúde brasileiro (2013, p.27-28):²²

“Investigação científica de intervenção terapêutica farmacológica ou não farmacológica que envolve os seres humanos como objeto de estudos, e analisa a eficácia e a segurança de novos princípios ativos, vacinas candidatas, novas técnicas cirúrgicas ou de investigação diagnóstica. Notas: i) São exemplos de intervenções: uso de fármacos, procedimentos cirúrgicos, equipamentos, terapias, dietas e modificações nos cuidados de saúde. ii) O ensaio clínico tem por finalidade avaliar os efeitos sobre desfechos clínicos (qualquer variável biomédica ou relacionada à saúde, inclusive medidas farmacocinéticas e efeitos adversos)”.

As citações extraídas representam um conjunto plural de lugares (Brasil, Chile, Canadá, Estados Unidos, Austrália); línguas (português, francês, inglês, espanhol); escalas (nacional, continental, mundial) e arranjos (instituto, academia, agência, ministério). Quando anteriormente foi mencionado que, seria elucidativo apresentar algumas definições, isto não decorre do conteúdo *stricto sensu* sobre o que são os ensaios clínicos, mas procede de constatar como em tantas definições se pode falar de diferentes maneiras sobre essencialmente um mesmo quadro desenhado.

Neste sentido, interessa neste trabalho, mais do que o estado da arte sobre a precisão de um conceito, compreender como um ensaio clínico torna-se uma prática estabilizada pelos quatro cantos do mundo, fenômeno do qual Nunes designa como translocalização²³. De certo que para que estas citações tão harmônicas conservem a validade do que apresentam, elas

²² BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Glossário temático: ciência e tecnologia em saúde. Brasília : Ministério da Saúde, 2013, p.27-28.

²³ O autor define a translocalização como processo característico das ciências em que objetos e práticas situados em laboratórios se expandem para outros lugares.

NUNES, João Carlos de Freitas Arriscado (Ed.) Laboratórios, escalas e mediações na investigação biomédica: a oncobiologia entre o global e o local. **Enteados de Galileu?** a semiperiferia no sistema mundial da Ciência. Porto: Afrontamento, 2001, p.33-69.

necessitam continuamente serem reafirmadas através de uma aplicação prática constante²⁴. Em outras palavras, ensaios clínicos necessitam ocorrer extensivamente envolvendo estes lugares (e agências) para preservarem sua configuração conceitual tão bem generalizada e viva.

Todavia, os muitos lugares acionados não operam em mesmas condições de produção. Tomando o caso brasileiro, algumas particularidades retratam uma dimensão assimétrica. No que tange aos recursos humanos especializados do Brasil, existe um número limitado de pesquisadores se comparado proporcionalmente a sua população.²⁵ Zago (2009)²⁶ ratifica o baixo número destes profissionais ao indicar que apenas entre 10% e 20% dos cerca de 9.500 médicos formados anualmente no país têm contato com o sistema de pesquisa médica. O autor acrescenta que cursos de pós-graduação na área médica estão longe de cumprir sua função central, assumindo, em muitos casos, uma formação profissionalizante em lugar de habilidades de pesquisa. Acompanham este quadro, o número limitado dos centros de pesquisa situados no país que utilizam as estruturas de hospitais universitários (que deveriam assumir um espaço de excelência na pesquisa médica).²⁷

Sobre os testes clínicos efetivamente realizados no Brasil, eles concentram-se em fases de menor densidade tecnológica²⁸, conhecidos como ensaios de fase III, em que fundamentalmente a intenção é generalizar para uma população maior de participantes os dados parcialmente conhecidos em fases anteriores. No que concerne aos teste de novas drogas, a expressiva maioria destes estudos é constituída por projetos multicêntricos, internacionais, com patrocínio de empresas multinacionais do setor farmacêutico²⁹. Ademais, existe uma nítida diferença entre os ensaios executados com cooperação estrangeira e os elaborados localmente, no Brasil. Multinacionais desenvolvem novos insumos farmacêuticos ativos, enquanto os ensaios clínicos nacionais costumam estudar moléculas já registradas. Ensaios clínicos com cooperação estrangeira envolvem doenças associadas à maior mortalidade, como doenças neoplásicas, ao passo que estudos genuinamente nacionais

²⁴ LATOUR, B. **Ciência em ação**: como seguir cientistas e engenheiros sociedade afora. São Paulo: Editora Unesp, 2000, p. 335-404.

²⁵ DAINESI, S. M.; GOLDBAUM, M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 1, p. 2-6, 2012.

²⁶ ZAGO, M. A. A pesquisa clínica no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, n. 2, p. 363-374, 2004.

²⁷ GUIMARÃES, Reinaldo. Bases para uma política nacional de ciência, tecnologia e inovação em saúde. **Ciência & saúde coletiva**, v. 9, p. 375-387, 2004.

²⁸ GOMES, R. D. P. et al. Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. **BNDES Setorial**, n. 36, p. 45-84, 2012.

²⁹ SCHLEMPER JUNIOR, B. R. Acesso às drogas na pesquisa clínica. **Revista Bioética**, v. 15, n. 2, p. 248-266, 2007

investigam doenças associadas a menor mortalidade³⁰. Estas diferenças ocorrem porque doenças mais graves e complexas podem exigir o desenvolvimento de medicamentos mais sofisticados, que exigem por sua vez maior investimento em pesquisa (um outro ponto de desequilíbrio entre países).

Logo, existem disparidades em termos de financiamento de estudos clínicos e atendimentos a agendas de pesquisa. A concentração de recursos financeiros destinados ao desenvolvimento de novos medicamentos de interesse comercial pela indústria farmacêutica transnacional, inviabiliza inclusive possibilidades de produzir respostas terapêuticas voltadas para problemas de saúde locais que não ofereçam retorno financeiro³¹. Um fato ocorrido, há poucos anos no Brasil, ilustra de certo modo este cenário³². Trata-se de estudo promissor realizado por pesquisadores da USP contra o Mal de *Parkinson*, o qual foi responsável por identificar em laboratório um potencial terapêutico na substância chamada *diox ciclina*. O estudo encontrava obstáculos em seu prosseguimento no teste com humanos em razão da substância representar um antibiótico de fácil acesso e sem possibilidade de patente, o que não ofereceu atrativos para os potenciais patrocinadores. Acrescido a este problema, as mudanças recentes de governo associadas, sobretudo, ao desinvestimento em ciência e tecnologia³³ fragilizam em maior grau a possibilidade de atuação de pesquisadores brasileiros. Não pode ser desconsiderado que, os sucessivos cortes no fomento da ciência no país, conseqüentemente dificultaram o prosseguimento de muitas atividades de pesquisa. E isto, muito provavelmente, intensificou a dependência da pesquisa clínica nacional aos recursos financeiros internacionais.

Estes breves relatos têm o intuito de indicar que existe uma tensão a cada encontro entre lugares, pois ambientes com profundos contrastes ao aderirem a ensaios clínicos transnacionais tendem a operar em uma monocultura³⁴ expressa pelas ordenações de um protocolo clínico que seguem. Por conseguinte, o registro de um ensaio clínico (gerado conforme os procedimentos delineados do seu protocolo) não reflete os possíveis conflitos,

³⁰ SILVA, R. E. DA; AMATO, A. A.; NOVAES, M. R. C. G. Funding of clinical trials in Brazil for the development of new drugs: who are the sponsors? **International Journal of Clinical Trials**, v. 2, n. 4, p. 75, 2015.

³¹ BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Por que pesquisa em saúde?** Brasília: Ministério da Saúde; 2007. (Série B. Textos Básicos de Saúde, Série Pesquisa para Saúde).

³² STELLA, R. Estudo com antibiótico deixa controle do Parkinson mais próximo. **Jornal da USP**, p. 1–9, 23 fev. 2017. Disponível em: <<http://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-da-saude/estudo-com-antibiotico-deixa-controle-do-parkinson-mais-proximo/>>. Acesso em: 15 jan 2018.

³³ PIACENTINI, P. Mudanças no MCTI e cortes no orçamento atrapalham o desenvolvimento do setor. **Ciência e Cultura**, v. 68, n. 4, p. 06–08, dez. 2016.

³⁴ SANTOS, Boaventura de Sousa. Para uma sociologia das ausências e uma sociologia das emergências. **Revista crítica de ciências sociais**, n. 63, p. 237-280, 2002.

negociações e acordos envolvidos entre os muitos lugares e atores mobilizados durante o estudo. O registro de um ensaio, ao contrário, sintetiza e homogeniza as diferentes visões e experiências sob a forma de um resultado único expresso por dados aglutinados e tabulados³⁵.

O protocolo viaja por cada local participante do estudo e neste movimento os investigadores que se associam estão aderindo a uma cultura e sua política. Os objetos (ao se deslocarem) levam consigo novas ontologias, novas realidades³⁶. No entanto, como cada lugar envolvido participa da conformação desta realidade? Afinal, os protocolos e seus ensaios subsequentes são uma forma de ordenamento social, pois têm o poder de ordenar o mundo, classificá-lo e decidir o que contar ou excluir. Cabe dessa maneira refletir como pesquisadores situados³⁷ atuam neste processo de ordenação por protocolos e ensaios clínicos. Qual posição desempenham? Quais interferências produzem? De que maneira são inseridos nestes coletivos e se beneficiam deste encontro?

As indagações iniciais permitem resgatar a metáfora da garra mecânica situada entre o sujeito e o objeto (operador e troncos). Afinal, o investigador nacional encontra-se entre os projetistas de ensaios e os pacientes investigados, numa situação equivalente. A garra com sua articulação executa movimentos e pinça objetos, os recolhendo por comandos não seus, mas do operador que detém o controle de suas ações. De que modo esta analogia pode ser aplicada ao trabalho de pesquisa que coloca investigadores em posições subalternas sem poder de decisão? O trabalho de pesquisadores nacionais nestes amplos coletivos se assemelha à garra mecânica? O cumprimento de rígidos protocolos de pesquisa são como os comandos mecânicos executados pela garra? Tal como a garra é um braço coletor (que estende o alcance na captura de itens de desejo), assim é o investigador local que recruta pacientes e coleta dados clínicos os enviando para seus projetistas?

É oportuno ressaltar que a garra ainda que passiva não é neutra. Ela (enquanto tecnologia) é resultado de um projeto político de motivação humana³⁸. Suas funcionalidades são projetadas, quer explicitamente ou implicitamente, para atingir determinados fins. O emprego desta tecnologia retrátil favorece o poder, a autoridade e o privilégio de uns sobre outros. E isso a aproxima ainda mais de uma analogia em relação à condição de pesquisadores subordinados. As posições subalternas destes investigadores clínicos não ocorrem do acaso,

³⁵ KLEIN, Vinicius Pellizzaro. Invisibilidade da Pesquisa Clínica no Brasil: considerações a partir de fontes de informação em Ciência & Tecnologia. 2017.

³⁶ MOL, A. Políticas Ontológicas. Algumas ideias e várias perguntas. In: NUNES, J. A.; ROQUE, R. (Eds.). **Objectos impuros: experiências em Estudos sobre a Ciência**. Porto: Edições Afrontamento, 2008. p. 63–78.

³⁷ HARAWAY, D. Saberes Localizados: a questão da ciência para o feminismo e o privilégio da perspectiva parcial. **cadernos pagu**, n. 5, p. 7–41, 1995.

³⁸ WINNER, Langdon. Artefatos têm política?. **Analytica**. Revista de Filosofia, v. 21, n. 2, p. 195-218, 2017.

de forma fortuita, pois são construções continuamente reafirmadas que expressam igualmente um projeto político. Um projeto que desenha ensaios clínicos como meio oneroso, complexo, tecnológico e altamente regulado capaz de inviabilizar outras formas concorrentes de produção de verdades, bem como impedir a autonomia de muitos pesquisadores. Deste modo, representa uma tecnologia social que envolve os subalternos como cúmplices, coparticipantes na validação deste projeto, ao mesmo tempo que os exclui e os silencia na forma de significar seu próprio mundo.

Por fim, considerando que exista um projeto político envolvido do qual pesquisadores não são em essência subalternos³⁹, mas são elementos fundamentais dentro de um determinado contexto, cabe apresentar um último conjunto de perguntas em relação às posições seguidas por estes atores. Como os pesquisadores em condição subalterna se reconhecem neste processo? Quais possibilidades de subverter processos de trabalho que os colocam como investigadores nestes termos? Outros projetos discordantes podem coexistir durante as ações destes pesquisadores? Em quais momentos há possibilidade de imprimir subjetividade em ambientes tão controlados? Quais aprendizados pessoais o pesquisador absorve ao entrar em contato com redes transnacionais? Existem formas de traí⁴⁰ tais diretrizes dos protocolos e extrair aprendizados outros desta experiência? Quais dados e informações do estudo transnacional são possíveis de serem retidos nos domínios do seu espaço local de trabalho? O pesquisador é capaz de ressignificar os dados obtidos de sua observação disciplinada em outros contextos de aplicação? De que forma sua participação produz benefícios concretos para sua localidade?

A fim de responder, ainda que parcialmente, este conjunto de indagações, o objetivo central desta tese consiste em compreender como desigualdades históricas advindas de processos coloniais podem incidir sobre o trabalho de investigadores clínicos nacionais e interferir no resultado das evidências produzidas. Como alvos secundários, que complementam este objetivo primário, fazem parte analisar e descrever o trabalho situado de investigadores clínicos nacionais, identificar a formação desses pesquisadores na posição de investigadores clínicos; descrever as relações sociotécnicas durante as dinâmicas de trabalho; seguir os fluxos de artefatos que se deslocam entre o espaço local e global, além de observar as nomeações e outras formas de representações presentes nos registros textuais dos ensaios

³⁹ ANDERSON, W. Postcolonial Technoscience. *Social Studies of Science*, v. 32, n. 5, p. 643–658, 2002.

⁴⁰ CALLON, M. Some elements of a sociology of translation: domestication of the scallops and the fishermen of St Brieuc Bay. In: LAW, J. (Ed.). . **Power, action and belief: a new sociology of knowledge?** London: Routledge, 1986. p. 196–223.

produzidos.

Esta tese é dividida em três unidades. A primeira unidade compõe os elementos teóricos, com o capítulo 1 responsável por apresentar a técnica empregada nos ensaios e o capítulo 2 direcionado a uma fundamentação teórica e crítica sobre o modo como os ensaios clínicos operam. A segunda unidade é dividida por três capítulos de natureza empírica. O capítulo 3 representa um conjunto de análises descritivas sobre os registros documentais (inscrições) geradas no decorrer das atividades dos ensaios acompanhados. O capítulo 4 reproduz um olhar mais atento à construção de carreiras dos investigadores clínicos seguidos nesta tese. O capítulo 5 apresenta as dinâmicas de trabalho locais, situadas no espaço dos investigadores acompanhados. A terceira e última unidade apresenta o capítulo 6 que abrange um conjunto de apontamentos e reflexões críticas a respeito dos conflitos entre o trabalho local dos investigadores em contato com as redes transnacionais que participam. Nesta última seção mencionada é retomada a discussão teórica em aplicação ao material empírico reunido. Em substituição a um capítulo metodológico convencional, antecede em cada uma das unidades mencionadas, os chamados roteiros de viagem, os quais narram o percurso metodológico ao longo desta tese.

UNIDADE I

Roteiro de viagem - Parte A

O roteiro de viagem neste trabalho assume o lugar de uma tradicional seção metodológica. Sua distribuição ao longo do texto funciona como uma narrativa paralela, isto é, que acompanha simultaneamente o prosseguimento dos capítulos de maneira intercalada, antecedendo a apresentação de cada uma das unidades que compõem a tese.

A opção por uma escrita com essa característica é motivada pela busca de um caminho alternativo de se produzir conhecimento. Trata-se de um exercício de romper com a ortodoxia que acompanha certas práticas científicas, as quais tomam os procedimentos metodológicos como receituários engessados e, por vezes, descontextualizados das experiências observadas. Neste sentido, o interesse primordial é o de garantir que os métodos sirvam ao pesquisador itinerante e não que o pesquisador sirva aos métodos, pois é durante o caminhar, durante a jornada, no contato com o ambiente que o cerca que, a adoção ou a recusa por determinado procedimento metodológico, pode cumprir alguma utilidade.

A literatura odepórica, ou simplesmente literatura de viagem, ocupa um papel central como influência na linguagem adotada nesta unidade daqui por diante. Obras como “Vinte mil léguas submarinas”, “A divina comédia” ou “O pequeno príncipe” são exemplos de produções pertencentes ao gênero mencionado, onde a prosa é construída com base no processo de experiências adquiridas pelo viajante ao longo de seu trajeto percorrido. Extraíndo esta ideia para o presente trabalho, a adoção de roteiros de viagem ao lugar de uma única seção convencional de fundamentos metodológicos representa algumas mudanças substanciais.

Pensar em um roteiro de viagem como parte integrante desta pesquisa significa estabelecer prioritariamente itinerários. Isto representa um planejamento cujo pesquisador-viajante elenca lugares a serem visitados e organiza os trajetos que o permitam levar a tais lugares, visando, deste modo, acessar novos horizontes. Neste processo, o pesquisador itinerante é um co-produtor do conhecimento sobre o que observa, pois com ele participam pessoas, objetos e espaços que compõem os cenários visitados.

Portanto, o roteiro de viagem se constitui numa narrativa em primeira pessoa que destaca a implicação pessoal nas escolhas metodológicas, ou seja, que evidencia o trajeto propositalmente traçado ao lugar de uma impessoalidade. Deste modo, ele busca aglutinar uma série de soluções metodológicas acompanhadas de outras motivações que se adaptam, inclusive, às ocorrências fortuitas durante os caminhos percorridos. Diante dos obstáculos encontrados, o “pesquisador-viajante” reavalia continuamente sua rota refazendo, quando

necessário, seus itinerários de pesquisa, numa posição reiteradamente política sobre os rumos adotados.

Uma viagem usualmente é definida como um deslocamento de uma determinada região para outro lugar, o que implica em considerar que os dois pontos (partida e chegada) obrigatoriamente sejam localizações físicas, concretas. No entanto, o conceito de viagem pode ser mais proveitoso para este trabalho se for expandido para outras possibilidades além de um transporte meramente linear e palpável.

Em um itinerário de pesquisa, os deslocamentos extrapolam os limites territoriais, tendo em vista que em cada artigo consultado, página na internet navegada, ou em reflexões e conjecturas imaginadas, em todos estes momentos há um modo de viajar empregado, do qual nos transporta para outros lugares, sejam eles reais ou simbólicos. Isto implica em pensar que, inclusive em um deslocamento geográfico de uma viagem convencional, dado movimento é materializado a partir de viagens anteriores. Em outras palavras, antes de estarmos efetivamente em um lugar, imaginamos esse lugar, desejamos estar nesse lugar, nos transportamos sucessivas vezes para a localidade por meio de suas representações, até que, então, o itinerário esteja bem enquadrado e definido em nosso objetivo.

Reconhecendo destinos

Minha viagem começa em um terreno impreciso, pois busco inicialmente encontrar um lugar e por consequência um caminho. No início desta nova jornada sigo em pequenos movimentos, ensaiando cautelosamente trajetos possíveis. Saio do mestrado com algumas interrogações. Após pesquisar sobre a Rede Nacional de Pesquisa Clínica - RNPC (em 2013-2015), observei, nos anos seguintes, que a rede tem sido descontinuada por conta do desfinanciamento público, por sinal ainda em curso. A pesquisa clínica no Brasil me parece permanecer como um tema relevante, no entanto seguir com o estudo da rede pode representar um risco, afinal não tenho verificado mais ações no interior da RNPC.

Fora desta rede há uma relação de outros investigadores nacionais com a indústria farmacêutica na condução de ensaios clínicos. Talvez este seja um caminho viável pelo qual prosseguir. Paralelamente, mantenho interesse particular por me aprofundar sobre a teoria ator-rede direcionada à dinâmica dos ensaios clínicos. Este é um ponto que não pude realizar no estudo anterior tal como previa, tendo em vista que, na análise que realizei naquela ocasião, priorizei o aspecto da política nacional da rede em razão dos problemas assinalados à

época.¹

Então, meu primeiro passo advém ainda de incertezas. Necessito identificar quem são os investigadores que atualmente conduzem, fora da RNPC, ensaios clínicos no Brasil. Desta forma, eu inicio uma pesquisa exploratória² visando obter informações sobre potenciais grupos de pesquisa, dos quais futuramente eu possa acompanhá-los de perto. Talvez, observando alguns destes grupos, seja possível formular meu objeto de pesquisa com precisão. Mais uma vez tenho em mente que são movimentos ainda cautelosos, como pequenos testes.

Acesso a Plataforma Brasil³, a base brasileira de ensaios ReBEC⁴ e a plataforma internacional ClinicalTrials.gov⁵. Nenhum destes domínios me permite um acesso satisfatório em relação aos lugares e pesquisadores participantes de ensaios situados no Brasil. Num esforço de tentativa e erro, desbravando páginas institucionais na internet, encontro, quase por acaso, um endereço da ANVISA denominado: "Consulta de Ensaios Clínicos Autorizados pela Anvisa".⁶ Pela primeira vez consigo visualizar uma lista integral sobre o nome dos pesquisadores brasileiros e suas instituições correspondentes que conduzem ensaios com substâncias medicamentosas no país. Sigo, a partir de então, uma estratégia de busca.⁷

¹ No Estudo sobre a RNPC foi observado que a rede era uma representação simbólica que não se traduzia na prática, pois partia de um esforço governamental de reunir investigadores em ensaios voltados para o SUS, quando na verdade estes investigadores tinham suas próprias agendas e não se reconheciam como entes da rede. KLEIN, V. P. **A pesquisa clínica no Brasil: uma análise preliminar a partir da RNPC.** [Dissertação] Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2015.

² PIOVESAN, A.; TEMPORINI, E. R. Pesquisa exploratória: procedimento metodológico para o estudo de fatores humanos no campo da saúde pública. **Rev. Saúde Pública**, v. 29, n. 4, p. 318–325, 1995.

³ Uma base nacional e unificada de registros de pesquisas envolvendo seres humanos para todo o sistema CEP/CONEP que permite que as pesquisas sejam acompanhadas em seus diferentes estágios.

LORETTO, Nelson Rubens Mendes. Plataforma Brasil: limites e desafios. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial**, v. 12, n. 1, p. 7-9, 2012.

⁴ O Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos, ou ReBEC, é o único repositório em língua portuguesa entre os 15 membros da International Clinical Trials Research Platform (ICTRP / OMS).

DA SILVA, Luiza Rosângela et al. O ReBEC como repositório temático de ensaios clínicos e a cooperação internacional em pesquisa clínica. **Cadernos BAD**, n. 2, p. 165-170, 2014.

⁵ ClinicalTrials.gov é um registro de estudos clínicos acessível ao público, baseado na Internet, gerenciado pela US National Library of Medicine.

ROSS, Joseph S. et al. Trial publication after registration in ClinicalTrials. Gov: a cross-sectional analysis. **PLoS Med**, v. 6, n. 9, p. e1000144, 2009.

⁶ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de ensaios clínicos autorizados pela ANVISA. Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/Datavisa/Consulta_Comunicados/Consulta_CE_Autorizados.asp> Acesso em: 20 fev 2019.

⁷ LOPES, Ilza Leite. Estratégia de busca na recuperação da informação: revisão da literatura. **Ciência da Informação**, v. 31, n. 2, p. 60-71, 2002.

Primeiras delimitações

Figura 2 - base de consulta da ANVISA sobre ensaios clínicos

Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária
www.anvisa.gov.br

Consulta de Ensaios Clínicos Autorizados pela Anvisa

Institucional Anvisa Divulga Serviços Áreas de Atuação Legislação Espaço Cidadão Profissional de Saúde Setor Regulado

Consulta de Ensaios Clínicos Autorizados pela Anvisa

Critérios para Consulta	
CID 10/Doença:	<input type="text"/> PROCURAR
Título do Protocolo:	<input type="text"/>
Código do Protocolo:	<input type="text"/>
Nome do Medicamento:	<input type="text"/>
Autorizado pela Anvisa de:	<input type="text" value="01/01/2015"/> à <input type="text" value="20/02/2019"/>
Nº do Processo:	<input type="text"/>
Número do CE:	<input type="text"/>
Situação:	<input type="text"/>
CONSULTAR LIMPAR	

Fonte : Anvisa (2019)

Dos campos de busca disponibilizados na plataforma da ANVISA, preenchi o campo: “autorizado pela anvisa” com as datas de 01/01/2015 à 20/02/2019, assim posso observar os ensaios autorizados no Brasil nos últimos 5 anos (2015, 2016, 2017, 2018 e parte de 2019). A limitação temporal me permite restringir o olhar para os ensaios mais recentes, isto é, sobre aqueles que, possivelmente, ainda se encontram em andamento em alguma etapa do processo de pesquisa. Afinal, meu interesse é observar, mais à frente, suas dinâmicas de funcionamento em ato.

O número de ensaios localizados é expressivo. De 2015 a 2019, excluindo os ensaios cancelados, verifico que foram autorizados no Brasil 777 ensaios clínicos. Observo também que, a lista destes ensaios apresentados na plataforma, acompanha um conjunto de dados complementares sobre cada estudo. É possível observar o código de cada ensaio, o título do projeto de pesquisa, o nome do medicamento testado, bem como o veredito sobre a autorização do ensaio no país. Em relação ao código de cada ensaio listado, eles se apresentam como um *link* que transporta o usuário para uma nova página com informações adicionais sobre o ensaio clínico acessado⁸.

⁸ Parte dos nomes dos pesquisadores e das instituições foram omitidos no objetivo de proteger suas identidades.

Figura 3 - Resultado de consulta na ANVISA sobre ensaios clínicos

Comunicados Especiais Autorizados			
Nº do CE	Título	Nome do Produto a ser testado	Status
154/2015	UM ESTUDO MULTICÊNTRICO, DE COMPARAÇÃO DE OLHOS PAREADOS, COM ESCALONAMENTO DE DOSE, DE DOSE ÚNICA, DE 24 MESES, SOBRE A SEGURANÇA E A EFICÁCIA DO SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE DROGA INTRACAMERAL DE BIMATOPROSTA LIVRE DE CONSERVANTES (BIMATOPROSTA PF IC-DDS) EM PACIENTES COM GLAUCOMA DE ÂNGULO ABERTO	BIMATOPROSTA	<u>Cancelado</u>
8/2019	UM ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, DE FASE 2/3, DE RELATIMABE COMBINADO COM NIVOLUMABE VERSUS NIVOLUMABE EM PARTICIPANTES COM MELANOMA METASTÁTICO NÃO TRATADO ANTERIORMENTE OU IRRESECÁVEL.	BMS-986213	<u>Anuído</u>
5/2019	ESTUDO DE FASE 2. RANDOMIZADO, ABERTO DE NIVOLUMABE OU NIVOLUMABE/BMS-986205 ISOLADO OU EM COMBINAÇÃO COM BCG INTRAVESICAL EM PARTICIPANTES COM CÂNCER DE BEXIGA MÚSCULO NÃO INVASIVO, DE ALTO RISCO E NÃO RESPONSIVO A BCG.	BMS-986205	Anuído
5/2019	ESTUDO FASE 3, RANDOMIZADO, DE QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE ISOLADA VERSUS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE MAIS NIVOLUMABE OU NIVOLUMABE E BMS-986205. SEGUÍDO DE TERAPIA CONTÍNUA PÓS-CIRÚRGICA	BMS-986205	Anuído

Fonte : Anvisa (2019)

Ao clicar em um ensaio aleatório (precisamente no *link* que permite o acesso às informações mais detalhadas), obtenho novos dados. Consigo visualizar o código e nome da doença correspondente ao estudo, o código de registro do protocolo de pesquisa e a fase do estudo em questão. Mais abaixo, nesta mesma página acessada, é fornecida a lista com todas as Instituições de Pesquisa que integram o estudo no Brasil e os investigadores responsáveis em cada uma destas instituições.

Figura 4 - Ensaio clínico detalhado em página da ANVISA

Ministério da Saúde	
Agência Nacional de Vigilância Sanitária www.anvisa.gov.br	
Consulta de Ensaios Clínicos Autorizados pela Anvisa	
Institucional	Anvisa Divulga
Serviços	Áreas de Atuação
Legislação	Espaço Cidadão
	Profissional de Saúde
	Sector Regulado
Nº do CE: 4/2019	
Classe terapêutica (Categoria do produto):	
CID 10: K50 - DOENÇA DE CROHN [ENTERITE REGIONAL]	
Protocolo clínico (Protocolo patrocinador): IM011023	
Fase de estudo: III	
Instituição de pesquisa	Investigador
FUNDAÇÃO FACULDADE REGIONAL DE MEDICINA DE SÃO JOSE DO RIO P	GE IATH
CEMEC- CENTRO MULTIDISCIPLINAR DE ESTUDOS CLÍNICOS	SI IATTO
EUROLATINO JUIZ DE FORA PESQUISAS MÉDICAS LTDA.	IDO DE OLIVEIRA
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE	ANDRÉ D ESCONI
FACULDADE DE MEDICINA ABC	WIL ATAPANI
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA	LI KI

Fonte : Anvisa (2019)

Com base nestes resultados, realizo um segundo recorte, agora de caráter geográfico, considerando apenas os ensaios com participação de instituições situadas em localidades próximas ao meu campo de atuação. O trabalho de seleção, doravante, torna-se manual, pois acesso ensaio por ensaio dos 777 listados entre 2015 e 2019. Realizo a coleta dos dados em uma planilha independente, identificando apenas os estudos referentes ao recorte delimitado. Eu alcanço, por intermédio deste processo, o número de 90 ensaios clínicos. A lista produzida representa um conjunto limitado de ensaios, dos quais, possivelmente, selecionarei algum caso particular como meu objeto de pesquisa futuro.

Contudo, ainda necessito restringir meu olhar para um número mais reduzido, o qual me permita viabilidade de executar minha pesquisa. Neste sentido, a escolha por seguir apenas uma instituição de pesquisa parece ser um bom caminho. Afinal, cada instituição possui um Comitê Ético de Pesquisa independente e permanecer, com várias instituições, demandaria submeter o projeto de pesquisa para cada um destes lugares. Isto implicaria em uma burocracia e logística que certamente iriam extrapolar o prazo de qualquer cronograma de tese.

Na escolha de apenas uma instituição, utilizo-me de três critérios pragmáticos de seleção: a facilidade de meu deslocamento até o local, a relevância da instituição na esfera da pesquisa pública e a quantidade de ensaios que atualmente ela conduza. De todo modo, não realizo de imediato uma seleção definitiva e, por hora, mantenho a lista das outras

instituições. No insucesso de prosseguir com a primeira selecionada, outra das demais instituições poderá ser uma alternativa em substituição.

Com base nestes critérios, escolho provisoriamente a Universidade #R⁹ como potencial objeto de minha observação, isto é, o local em que, provavelmente, acompanharei o trabalho de alguns investigadores clínicos. 63 ensaios foram autorizados pela ANVISA, de 2015 até 2019, envolvendo a Universidade #R. Estes ensaios contaram com a participação de 13 investigadores da instituição. Considero ainda um número extenso, posto estes profissionais listados representam, possivelmente, 13 grupos de pesquisa.

Mantendo o interesse de seguir com a aplicação da teoria ator-rede nesta nova pesquisa, então idealizo que o trabalho seja imersivo, isto é, acompanhando o dia-a-dia da(s) equipe(s) de trabalho selecionada(s). Julgo necessário, inicialmente, a escolha de uma ou duas equipes apenas, de forma que seja possível observá-las por um período satisfatório, talvez ao longo de um semestre. No entanto, definir precipitadamente entre, algum ou alguns dos 13 nomes identificados, pode ser uma decisão equivocada. A razão é que, a receptividade de cada investigador, de aceitar ou impedir minha observação permanece como uma incógnita.

Além disso, talvez seja interessante realizar um primeiro contato com alguma das equipes apenas após a aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP da instituição. Acredito que, o aceite do projeto pelo CEP local, seja uma chancela que promova maior credibilidade quando eu realizar um primeiro contato, estabelecendo assim maior relação de confiança com as fontes consultadas.

Optando por este caminho, então restrinjo provisoriamente o número de 13 investigadores para apenas 6 nomes da Universidade #R. O objetivo é, tão logo obter o parecer com aprovação do CEP correspondente, buscar o contato com os investigadores selecionados. Espero que, da seleção de 6 nomes, ao menos um ou dois retornem positivamente quanto a colaborar com minha pesquisa.

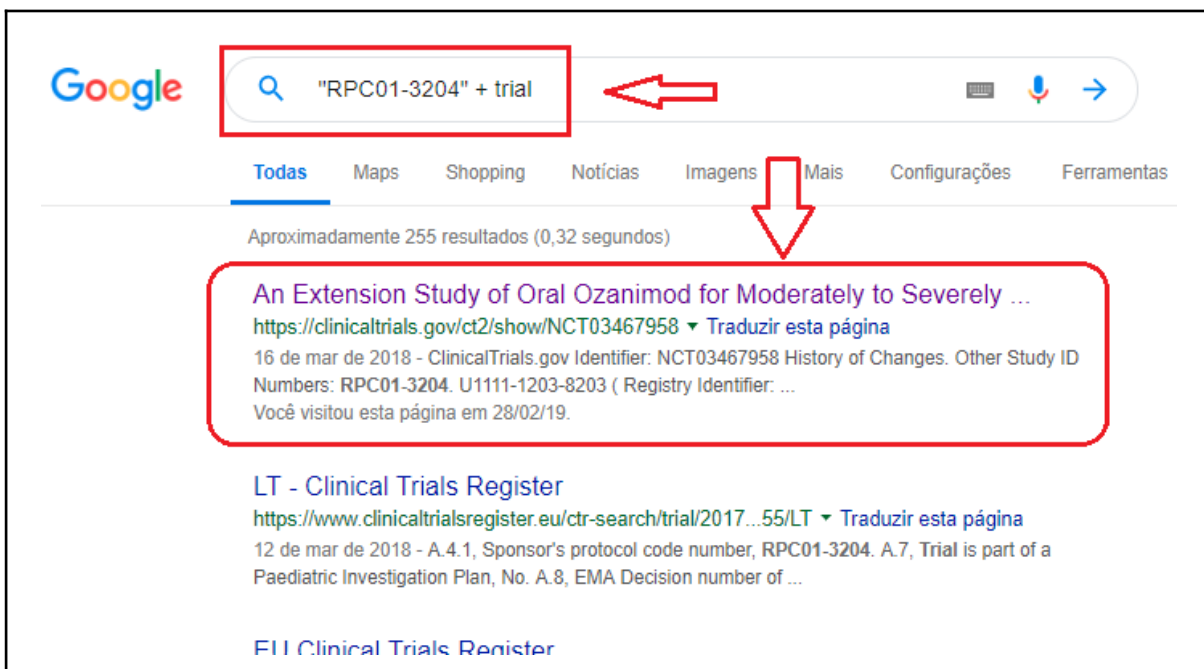
Para a seleção dos 6 nomes considero que, as melhores fontes a se recorrer, representem os investigadores mais experientes e com maior expertise na condução de ensaios. Deste modo, eu realizo outro recorte, desta vez como uma espécie de ranqueamento, levando inicialmente em conta três critérios. O primeiro critério: o pesquisador que coordene atualmente o maior número de ensaios na instituição. O segundo critério: o pesquisador que coordene atualmente ensaios em diferentes etapas do processo, sobretudo ensaios iniciais em

⁹ A omissão do nome da instituição decorre de um conjunto de procedimentos que buscam proteger a identidade das fontes, garantido portanto seu sigilo.

que seja possível acompanhar o trabalho pelo ano seguinte. O terceiro critério: o pesquisador que conduza ensaios de maior complexidade (como os de fase 1 e fase 2 em que ainda existem muita incertezas sobre o medicamento).

Para verificar estas informações, eu necessito recorrer diretamente ao registro dos ensaios (fora da página da ANVISA). Então, a partir do número de registro de protocolo clínico de cada ensaio fornecido pela ANVISA, eu realizo uma segunda estratégia de busca, agora acessando *clinicaltrials.gov*¹⁰. Acesso a esta segunda plataforma por intermédio do motor de busca do *Google* preenchendo no campo de pesquisa da página dois dados: o código do protocolo clínico do ensaio entre aspas acompanhado da palavra “*trial*” (“ensaio” em português). O motor de busca fornece de imediato o resultado na forma de *link*, onde clico e acesso a página exata do registro do ensaio clínico consultado (armazenado em *clinicaltrials.gov*). Para cada ensaio listado dentre os 63 vinculados à Universidade #R, realizo o mesmo procedimento de busca efetuado acima.

Figura 5 - Estratégia de busca para acesso em base de registro de ensaios clínicos



Fonte: Motor de buscas Google (2019)

¹⁰ClinicalTrials.gov é um registro de ensaios clínicos. É administrado pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos no National Institutes of Health e é o maior banco de dados de ensaios clínicos.

Em cada uma das consultas que realizo, em primeiro lugar, faço uma conferência, de maneira que eu me certifique de que, os registros dos ensaios nesta plataforma, tratam dos mesmos ensaios que observei na página da ANVISA. Desta forma, eu comparo dados como o número de registro do protocolo, a fase do estudo e a doença estudada. De fato ambas as plataformas tratam sobre exatamente os mesmos ensaios.

Em seguida, exploro com mais atenção os dados fornecidos por *Clinical Trials* em vista de ranquear os pesquisadores e permanecer apenas com 6 nomes. No entanto, observo um primeiro empecilho, pois nem todos ensaios listados possuem duração de tempo equivalente ao período que possivelmente terei para acompanhar os pesquisadores selecionados. Vislumbrando a possibilidade de acompanhá-lo(s) entre março/2020 e setembro/2020, somente uma parcela dos ensaios contemplam este período delimitado. Passo então a selecionar, em uma nova planilha independente, os ensaios que atendem a estas datas.

Utilizei o recurso para localizar as datas pelo comando do teclado do computador “ctrl + f” do qual fornece um campo de busca que varre os caracteres presentes na página da internet. Digitando no campo de busca a palavra “date” (data), automaticamente sou dirigido para a parte do registro que informa a data de início e fim (ou estimativa de fim) dos ensaios.

Figura 6- Busca de datas em um registro de um ensaio clínico consultado

The screenshot shows a search result for the word "date" on the ClinicalTrials.gov website. The search results list four drug entries: "Drug: Guselkumab Dose 2", "Drug: Golimumab Dose 1", "Drug: Golimumab Dose 2", and "Drug: Placebo". A red circle highlights the word "date" in the search results, and a red arrow points upwards to it. Below the search results, the "Study Design" section is visible, containing the following information:

- Study Type: Interventional (Clinical Trial)
- Actual Enrollment: 214 participants
- Allocation: Randomized
- Intervention Model: Parallel Assignment
- Masking: Double (Participant, Investigator)
- Primary Purpose: Treatment
- Official Title: A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis

At the bottom of the study details, a red box highlights the following dates:

- Actual Study Start Date: November 20, 2018
- Actual Primary Completion Date: December 1, 2020
- Estimated Study Completion Date: November 7, 2022

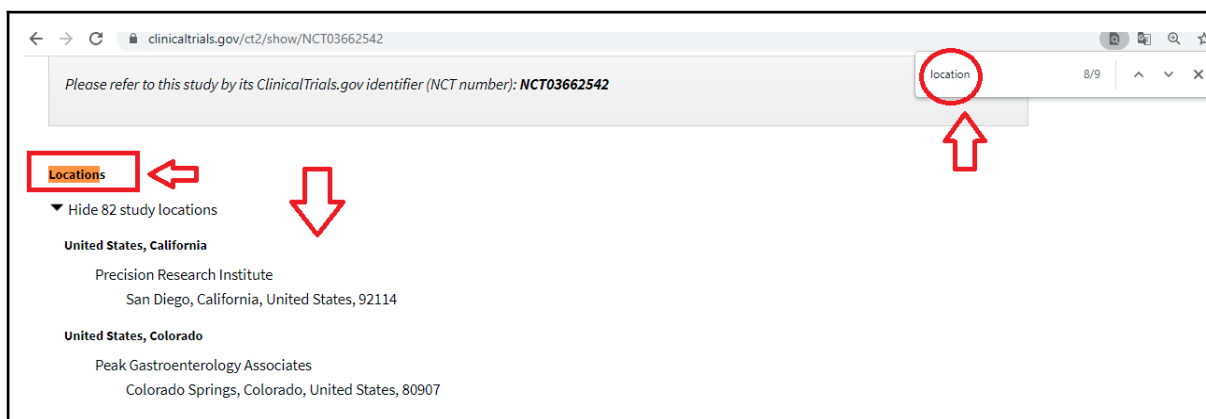
A red arrow points to the right from the red box.

Fonte: ClinicalTrials.Gov (2019)

Para identificar se os pesquisadores da Universidade #R verdadeiramente estão colaborando no ensaio, utilizei mais um termo de busca, digitando a palavra “location”. Assim, sou direcionado ao ponto exato do registro, onde nele existe uma aba. Esta aba

permite, com apenas um clique, expandir uma lista contendo o endereço das dezenas e às vezes centenas de participantes no ensaio. Ao longo desta lista é possível observar as instituições que ainda não iniciaram recrutamento de pacientes, as que estão recrutando e as que finalizaram este procedimento.

Figura 7 - Busca de locais participantes em um registro de um ensaio clínico consultado

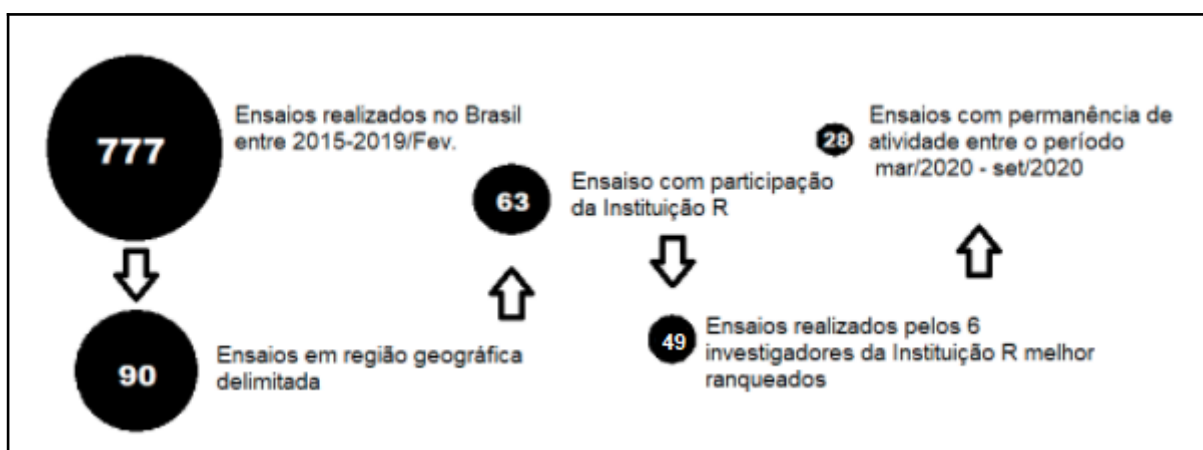


Fonte: ClinicalTrials.Gov (2019)

Dos 63 ensaios de início atribuídos à Universidade #R na página da ANVISA, observei que, em consulta aos registros clínicos, 9 deles não relatam a presença da instituição. A partir desta observação compreendi que o recrutamento é competitivo e, nem sempre, um ensaio registrado na ANVISA inicia de fato o estudo no Brasil. Ocorre a possibilidade de que no Brasil os pacientes não sejam recrutados em razão de outras localidades do mundo realizarem o procedimento em primeiro lugar.

Com base nos dados consultados, eu selecionei 6 investigadores que, por sua vez, representam um total de 28 ensaios clínicos que compreendem o período delimitado (março/setembro de 2020). Deste modo, sigo com os 6 nomes, isto é, seis opções em aberto, levando em consideração que nem todos os contactados podem acenar positivamente ao convite de colaborar com a minha pesquisa.

Figura 8 - Síntese da estratégia de seleção dos ensaios clínicos analisados



Fonte: Elaboração própria

Me antevendo ao que certamente o CEP local irá determinar, omito a identificação dos seis investigadores previamente selecionados, assim como o gênero de cada profissional. Entendo que o centro da atenção deva ser a especialidade médica que exerçam. A escolha por nomeá-los pela especialidade médica me parece interessante para constituir certa identidade sobre o que realizam e, além do que, algumas dinâmicas observadas mais a frente podem ser qualidades associadas justamente a estas especialidades médicas. Por hora, mantenho os 6 nomes como potenciais colaboradores da pesquisa.

Tabela 1 - Investigadores clínicos selecionados

Pesquisador	Instituição	Total de ensaios conduzidos	Nº de Ensaios com permanência entre março e setembro de 2020
#IP-Gastro	Universidade #R	18	15
#IP-Reumato	Universidade #R	6	3
#IP-Neuro	Universidade #R	5	2
#IP-Hemato	Universidade #R	3	3
#IP-Endócrino	Universidade #R	8	3
#IP-Nefro	Universidade #R	2	2

Fonte: Elaboração própria

Do objeto aos fundamentos

No contato com este pequeno universo delimitado, algumas características particulares chamam minha atenção. Dentre elas, a constatação (por *clinicaltrials.gov*) de que os ensaios listados, em sua totalidade, são patrocinados pelas indústrias farmacêuticas multinacionais, o que comprova categoricamente o completo esvaziamento do financiamento público nesta seara de pesquisa.

Ademais, em leituras sobre a pesquisa clínica no Brasil, observo o discurso recorrente que retrata o país em um papel limitado e auxiliar na participação de ensaios de abrangência internacional. Com base nestas primeiras percepções, passo a considerar promissor o direcionamento da problemática de pesquisa voltada à divisão assimétrica do trabalho presente nestes arranjos.

Começo então a refletir sobre as implicações decorrentes de uma dependência estrangeira neste segmento, sobretudo sobre as pesquisas desempenhadas no Brasil e submetidas a estes termos. Meu interesse por esta problemática se acentua conforme eu estabeleço um contato mais estreito com algumas disciplinas cursadas durante os primeiros anos do doutorado. Aproximo-me, a partir deste período, de uma literatura voltada aos estudos pós-coloniais em diálogo com as tecnociências.

Vislumbro então um horizonte possível, o qual seja capaz de reunir fundamentos destas disciplinas e aplicá-los ao regime dos ensaios. Isto me possibilita pensar mais atentamente sobre o espaço local, sobre as vivências e experiências situadas nos lugares da pesquisa e no potencial conflito com a racionalidade científica universalizante disseminada por centros hegemônicos. De certo modo, esta era uma questão presente desde o meu mestrado, quando daquela ocasião, já me chamava atenção que os dados de múltiplos centros de pesquisa eram reunidos em um resultado homogêneo, conseqüente talvez de determinados apagamentos ou arbitrariedades.

Desenvolvo, a partir destas impressões iniciais, alguns trabalhos em congressos ensaiando correlacionar a lógica de operação dos ensaios clínicos a uma ordem hegemônica transnacional, que tende a restringir o poder de atuação do investigador nacional. Procuro, neste sentido, associar o fenômeno observado ao legado de uma herança colonial, onde alguns pesquisadores podem assumir uma posição subalterna. A partir deste enfoque, a tese passa a receber os primeiros delineamentos quanto a uma provável estrutura textual.

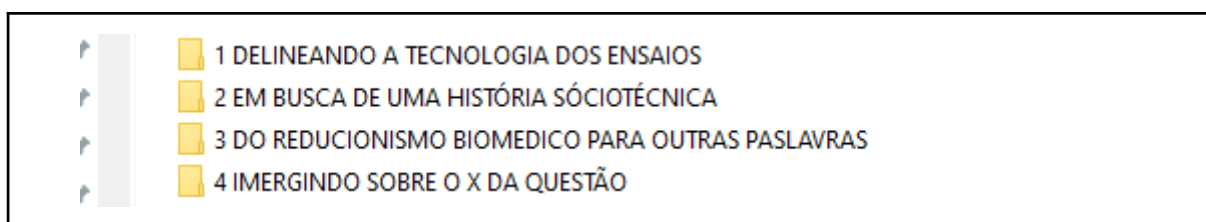
Estabeleço quatro pilares conceituais, tomando como base o problema do investigador clínico nacional submetido aos padrões exógenos que lhe impõem o modo de realizar parte de

suas atividades de pesquisa. Considero que as unidades elencadas podem fornecer os subsídios necessários para uma compreensão teórica inicial mais ampla sobre o tema, a qual permita inclusive orientar meus rumos durante o trabalho de campo.

Estruturação dos capítulos teóricos

Caminhando por esta perspectiva, o primeiro capítulo provisório condiz a um olhar sobre a técnica, ou seja, sobre o funcionamento atual dos ensaios clínicos e as convenções acerca de suas rotinas de operação. O segundo item representa um resgate histórico sobre como algumas práticas envolvidas na realização destes ensaios foram sendo incorporadas ao modelo de pesquisa hoje assumido. No terceiro item concentro abordagens críticas sobre o desenho dos ensaios e a lógica biomédica reducionista empregada nesta forma de estudo. No quarto e último item, eu reúno elementos conceituais de campos como CTS e Estudos pós-coloniais, por sua vez mobilizados para instruir uma análise sobre a dinâmica de trabalho do investigador clínico situado. Por conseguinte, as quatro divisões detalhadas assumem o papel de índices temáticos¹¹ e tendem a espelhar os primeiros capítulos da tese. Replico esta lógica de organização em pastas no diretório do meu computador.

Figura 9 - Representação das unidades teóricas



Fonte: elaboração própria

As divisões são responsáveis por concentrar referências bibliográficas autônomas, isto é, correspondentes aos seus universos semânticos específicos, embora complementares. Parto então para buscas bibliográficas individualizadas que abasteçam cada uma das divisões estabelecidas.

¹¹Sobre o processo de revisão de literatura e estruturação de capítulos. ECO, U. Como se faz uma tese? São Paulo: Perspectiva, 2016, p. 102-138.

Capítulo 1

No primeiro capítulo (destinado à técnica empregada nos ensaios), recorro inicialmente aos livros técnicos nacionais e internacionais, de cunho mais didático, por justamente cumprirem esta função de definirem e apresentarem a técnica. Em caráter complementar, agrego referências de diretrizes fornecidas por órgãos como o The International Council for Harmonisation (ICH), Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), ANVISA e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Eles estabelecem, através de suas normativas e recomendações técnicas, maiores contornos sobre a questão regulatória no país e conseqüentemente sobre parte das rotinas normatizadas realizadas nos ensaios. O referencial do primeiro capítulo me ajuda a prosseguir para a coleta de dados do item seguinte, afinal muitos dos livros técnicos consultados apresentam uma seção introdutória sobre a história dos ensaios clínicos.

Capítulo 2

Em adição a estes textos realizo outras estratégias de busca conjuntas. Embora o segundo item diga respeito à história dos ensaios, as fontes trabalhadas não seguem um modelo historiográfico tradicional (de acesso às fontes primárias). Mantenho-me no uso de fontes secundárias condizentes aos trabalhos de outros pesquisadores responsáveis por uma contextualização histórica acerca dos ensaios. Assim, eu identifico, inicialmente, os periódicos especializados sobre ensaios clínicos tentando obter artigos diretamente destes locais, onde, em algumas das edições publicadas, talvez seja abordado sobre o processo histórico de constituição dos ensaios.

Simultaneamente, eu inicio estratégias de busca nas bases de dados Scielo e *Google Acadêmico*, através de termos como “origem”, “história”, “nascimento” e “trajetória” em combinação com variantes como “ensaio”, “pesquisa” e “estudo clínico”, ou ainda “pesquisa” e “experiência” junto ao termo “com humanos”. Noto, ao realizar este procedimento e ler preliminarmente a bibliografia de alguns trabalhos inicialmente localizados que, recontar uma história, pode ser realizada com a ajuda de novos termos de busca, acessando trabalhos além dos que abordam uma narrativa integral sobre a trajetória dos ensaios.

Seguindo esta acepção, procuro examinar outros textos que possam informar detalhes históricos sobre algum ponto relevante contido no interior da organização desta prática de

pesquisa. Deste modo, amplio as referências acerca de alguns pontos cruciais que acompanham sua história levando em conta, por exemplo: o encontro entre a medicina e a pesquisa, o estreitamento entre pesquisa e indústria farmacêutica, a adoção do conceito de eficácia, o percurso sobre a regulação ética com humanos, o uso da randomização em estudos e a intensificação do trabalho de pesquisa multicêntrico.

Aprofundo-me portanto em alguns destes pontos tangenciais e relevantes para uma compreensão histórica mais abrangente sobre os ensaios. Neste exercício consigo reunir um conteúdo amplo e diversificado, o que me proporciona também um primeiro movimento de desconstrução da objetividade científica expressa por meio dos ensaios, já que com base nestas leituras identifico as muitas imprecisões e arbitrariedades que acompanharam a convenção das práticas de pesquisa nos termos atuais.

Capítulo 3

Sigo pelos próximos capítulos por essa tentativa de desconstrução da lógica biomédica expressa nos ensaios. Neste movimento tento organizar no terceiro capítulo um conjunto de referências críticas ao modo de operação dos ensaios na atualidade. Em um primeiro momento parto para esta busca diretamente em revistas do Campo CTS. Obtenho uma lista dos periódicos especializados na página da associação internacional 4S (uma das associações mais importantes do campo).

Em paralelo, pesquiso informações sobre pesquisa clínica nos “*Handbook of Science and Technology Studies*” - livros publicados regularmente que concentram trabalhos CTS de destaque. Durante essas buscas, eu localizo os primeiros trabalhos que abordam sobre a pesquisa clínica. Observo em alguns destes trabalhos uma estreita relação com os estudos pós-coloniais e, sobretudo, com a antropologia médica e farmacêutica. Identifico, através das referências bibliográficas destes trabalhos, um número maior de fontes e no contato preliminar com estas leituras formulo algumas palavras-chave que possibilitem encontrar mais trabalhos a respeito do tema.

Assim, retorno para as bases Scielo e *Google* acadêmico para desenvolver algumas estratégias de busca complementares. Utilizo-me das palavras (em inglês e português) como “periferia”, “transculturalidade”, “antropologia”, “tecnociência”, “colonial” associadas aos termos “pesquisa”, “ensaio” e “estudo clínico”. O resultado é a obtenção de um número relevante de trabalhos que de alguma forma exploram a questão da pesquisa clínica sobre uma

perspectiva sócio-antropológica. Contudo, a questão específica sobre o investigador clínico situado e suas condições de produção apresenta-se nos trabalhos consultados como um tema pouco comentado, o que me incentiva a prosseguir neste caminho repleto de lacunas.

Capítulo 4

No quarto e último capítulo teórico pretendo justamente preencher parte das lacunas identificadas. Elenco algumas referências teóricas, presentes no universo CTS em contato com os Estudos Pós-Coloniais, visando obter referências que possam fundamentar minha análise sobre o problema delimitado. Deste modo, desenvolvo um mapeamento, ou radiografia, estes campos no intuito de construir um discurso interdisciplinar, ou seja, que aproxime as duas áreas pelos pontos de contato que elas possuem em comum e que potencialmente possam me instruir na ida a campo e na reflexão sobre os dados futuramente coletados.

Recorro inicialmente a dicionários especializados que apontam em seus verbetes definições sintéticas sobre os campos e suas principais afiliações. Em seguida, exploro artigos e capítulos de livros que apresentam a história destes campos e de suas correntes. Com base nas informações preliminares obtidas, identifico a proeminência da teoria ator-rede inclusive nas tendências atuais de aproximação dos estudos CTS com os Estudos Pós-coloniais.

Identifico conjuntamente uma proximidade conceitual com o campo dos Estudos Feministas e dos Estudos Culturais e passo a incorporá-los neste diálogo interdisciplinar. Embora não explore questões de gênero no trabalho, utilizo-me como referência de alguns trabalhos de feministas direcionados às tecnociências pelo fato de reivindicarem a cultura científica local em oposição a uma visão universal totalizante.

Compreendo, por intermédio das fontes consultadas, que a teoria ator-rede pode ainda cumprir um papel proveitoso sobre a compreensão do funcionamento dos ensaios clínicos e passo em diante a um levantamento sobre referências que explicam e se utilizam desta abordagem. Paralelamente, observo que, ao tratar do investigador clínico situado que a teoria ator-rede é insuficiente pelo fato de privilegiar, em certo grau, os pontos mais fortes das associações e consequentemente invisibilizar indivíduos de menor destaque pertencentes à rede.

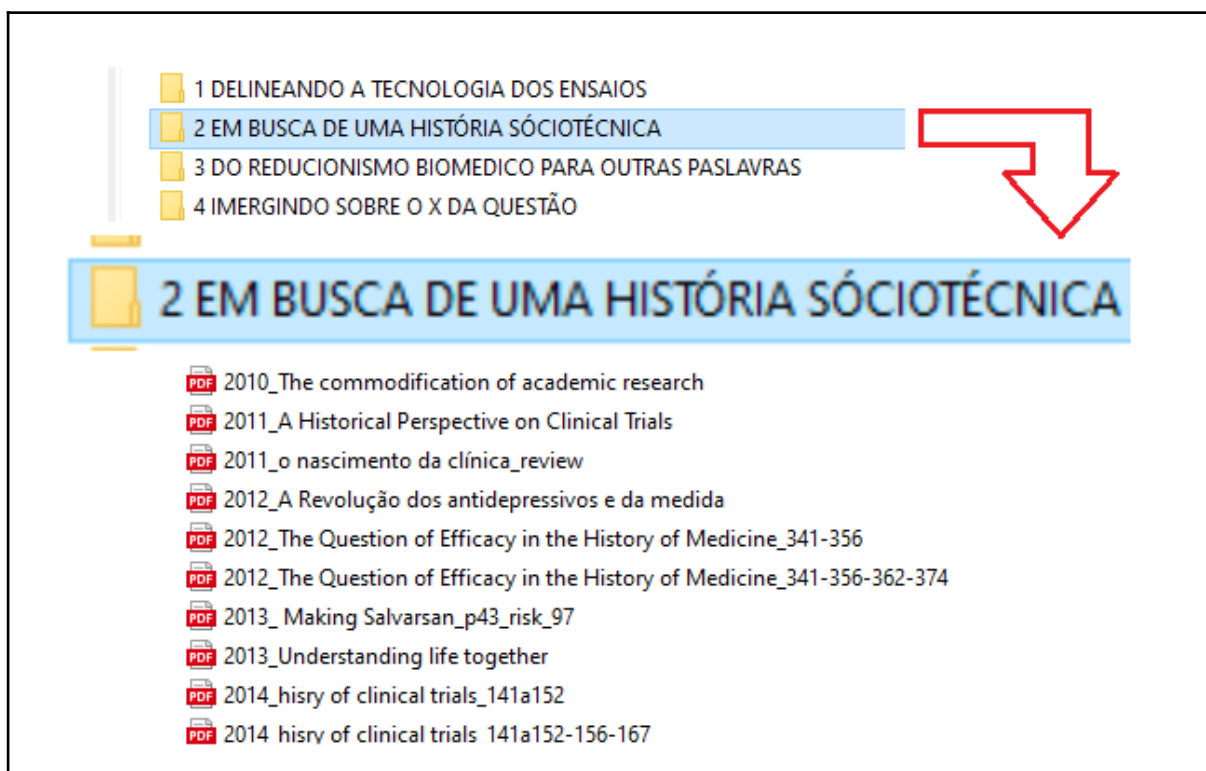
Na busca de referenciais complementares que explorem com maior ênfase este ponto, recorro aos conceitos de “conhecimento situado” e “zonas de contato”, conceitos vinculados

respectivamente aos campos dos Estudos Feministas e Pós-coloniais. O conceito de identidade (trabalhado por ambas as áreas, mas principalmente trabalhado por representantes dos Estudos Culturais) também torna-se uma referência importante neste processo. As bases acessadas para a busca destes trabalhos novamente são o *Google Acadêmico* e *SciELO* através da inserção de palavras-chave que representam exatamente cada uma das abordagens. Por intermédio deste caminho desenvolvo o trabalho interdisciplinar ao pensar nos conceitos elencados em aplicação ao contexto da pesquisa clínica.

Ao término do levantamento da literatura, eu adquiero um estoque de referências responsáveis mais a frente por fornecer a base conceitual que me conduza na redação de cada um dos quatro capítulos, inicialmente pensados para a Unidade I.

Processo de produção escrita

Figura 10 - Referências ligadas às unidades teóricas



Fonte: elaboração própria

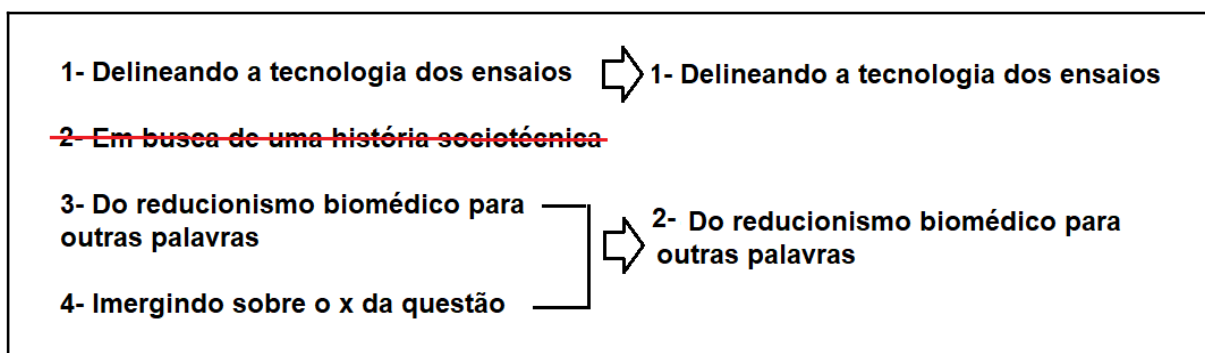
Por hora, realizo uma primeira leitura do material reunido. Alguns textos são consultados de forma integral e outros restrinjo-me a leitura dos resumos e/ou partes conclusivas. A prática empregada me permite identificar de início certos padrões, como

pontos de consonância e divergência entre os autores consultados identificados. Ainda não inicio efetivamente uma redação autoral, porém continuo com a expansão da estrutura textual dos quatro capítulos apresentados. Estabeleço, em cada um destes capítulos, tópicos que concentram algumas das ideias fornecidas pelos textos consultados. Assim, com base nos tópicos montados, prossigo ampliando as quatro estruturas iniciais em subdivisões e parágrafos, promovendo a roteirização do texto tal como se apresenta neste trabalho.

Reorganização

Por questões de prazo do cronograma da tese, os quatro capítulos conceituais inicialmente pensados são adaptados a uma estrutura mais concisa, reduzindo esta estrutura para somente dois capítulos. O capítulo 2 (inicialmente pensado para tratar sobre a história dos ensaios clínicos) é suprimido do trabalho e seu referencial separado para trabalhos de publicação futura. Ao passo que os capítulos 3 e 4 são integrados em uma única unidade, buscando contemplar ambas as propostas em um discurso mais conciso. A adaptação é melhor compreendida através da representação abaixo.

Figura 11 - Adaptação das unidades teóricas



Fonte: elaboração própria

Próximos passos

Através da estrutura da unidade I, composta pelos dois capítulos apresentados, organizei o referencial teórico-conceitual que me permite prosseguir nesta viagem. Ainda trata-se de uma viagem sem maiores deslocamentos, pois tenho apenas em vista os destinos que poderei visitar e uma bagagem com os fundamentos teóricos organizados para minha

continuidade. Sigo então adiante, no roteiro de viagem - parte B, em rota de aproximação com os investigadores clínicos e seus espaços de trabalho.

Capítulo 1

Delineando a tecnologia dos ensaios

O verbo delinear, dentre algumas de suas definições, significa descrever de forma concisa, como também pode representar a ideia de demarcação, de estabelecer os limites de algo¹. No caso dos ensaios clínicos, delinear-los expressa circunscrever o conjunto de práticas que caracterizam sua forma de operação, ou ainda, o exercício em identificar as técnicas empregadas em seu interior.

Como um método de pesquisa dentre outros possíveis na investigação médica, os ensaios, em síntese, concentram quatro etapas básicas: coleta, seleção, análise e interpretação de dados². A maneira como os dados clínicos são coletados, selecionados, analisados e interpretados refletem ao uso determinadas técnicas, isto é, seguem um conjunto específico de regramentos que envolvem habilidades e competências para sua realização.

No entanto, mais do que concentrar técnicas, os ensaios se configuram como uma tecnologia³, posto que assumem um papel de um sistema metodológico robusto que articula (tal como engrenagens de uma máquina) equipamentos, substâncias, doenças, documentos, pessoas e lugares trabalhando em sinergia na produção de evidências científicas. Assim, compreender seu funcionamento envolve diretamente reconhecer, em cada etapa de seus procedimentos, no seu desenho de ação, os elementos sociotécnicos que se vinculam neste arranjo.

No esforço de delinear esta tecnologia, o pontapé inicial pode ser exatamente o de demarcar entre o que é um ensaio, o distinguindo de outras configurações possíveis na investigação médica. Evidências clínicas são construídas por intermédio de algumas alternativas de desenhos metodológicos, em que a escolha do caminho mais adequado dependerá da questão de pesquisa formulada com vista a ser respondida. Pesquisas secundárias como, por exemplo, revisões sistemáticas, reúnem os resultados de um número relevante de trabalhos publicados a respeito de determinado tema ou assunto.

Entretanto, nem sempre a literatura dispõe de fontes satisfatórias e, nestes casos, recorre-se, quando possível, aos estudos primários. Estes estudos são investigações originais

¹ HOUAISS, Antônio; VILLAR, Mauro de Sales. **Dicionário Houaiss da língua portuguesa**. Rio de Janeiro: Objetiva, 2009, p.1821.

² BYNUM, William F.; BROWNE, E. Janet; PORTER, Roy (Ed.). **Dictionary of the History of Science**. Macmillan International Higher Education, 1981, p.412.

³ GAMA, Ruy. **A tecnologia e o trabalho na história**. São Paulo: Nobel: Editora da Universidade de São Paulo, 1986, p.36-82.

conduzidas pelo próprio pesquisador interessado e que podem se subdividir em duas categorias: observacional e experimental. No estudo observacional, o investigador acompanha os pacientes descrevendo seus comportamentos e reações sem interferência direta. O que difere do estudo experimental, o qual uma ou mais intervenções controladas são aplicadas em pacientes selecionados na tentativa de se obter um desfecho esperado. Nesta segunda opção, estão incluídos os ensaios clínicos.^{4,5}

Formas de pesquisa médica

Todavia, outras categorias estabelecem maiores contornos sobre as práticas de pesquisa médica, inclusive sobre o desenho assumido nos ensaios clínicos.⁶ Quanto ao período de seguimento do estudo, pesquisas podem ser do tipo longitudinal (observação realizada ao longo do tempo) ou transversal (em um intervalo de tempo delimitado). Quanto a temporalidade em um estudo: prospectivo (do momento atual em diante) ou retrospectivo (com registros do passado). Quanto ao perfil de avaliação: descritivo (retrata os sintomas e sinais observados em pacientes) ou analítico (testa e verifica hipóteses). Quanto a forma de comparação: controlado (grupos comparados são divididos entre aqueles que recebem a terapia experimental confrontada com os que recebem outra forma de terapia) ou comparativo (uma comparação simples entre grupos sem que haja algum controle de um sobre o outro). Quanto à seleção amostral: aleatorizado (os integrantes são selecionados e alocados por sorteio em algum dos grupos observáveis) ou não aleatorizado (a distribuição de integrantes entre os grupos ocorre por algum viés adotado)

Especificamente no caso dos ensaios clínicos, estes podem ser: paralelos (os grupos são distribuídos entre os que recebem a terapia experimental e os que recebem o tratamento comparativo) ou cruzados (os grupos assumem a mesma configuração do estudo paralelo, mas após uma pausa temporal invertem as terapias recebidas). Outro ponto característico dos ensaios é a respeito do mascaramento adotado, que nada mais é do que a ocultação, ou cegamento, sobre qual grupo recebe a terapia experimental e qual recebe o tratamento convencional. A forma de mascaramento pode assumir cinco possibilidades: aberto (ausência de mascaramento), unicego (pacientes desconhecem de qual grupo fazem parte), duplo-cego

⁴ ESTEITIE, Rania. **Fundamentos de Pesquisa Clínica**. Porto Alegre: AMGH Editora, 2015, p. 1-14.

⁵ LOPES, Renato D.; HARRINGTON, Robert A. **Compreendendo a pesquisa clínica**. Porto Alegre: AMGH Editora, 2015, p. 61-69; 137-147.

⁶ HOCHMAN, Bernardo et al. Desenhos de pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, p. 2-9, 2005.

(pacientes e equipe de investigadores), triplo-cego (além dos citados, o bioestatístico que calcula os dados do estudo também recebe o cegamento) e quadruplo-cego (também os investigadores que escrevem os resultados do estudo desconhecem a identificação dos grupos até a produção final do artigo).

Características preliminares dos ensaios

O ensaio clínico, portanto, se diferencia das demais formas de pesquisa, pois restringe o olhar a um número limitado de humanos voluntários selecionados por critérios prévios, tendo por objetivo verificar prospectivamente, em um período limitado de tempo, a segurança e/ou eficácia das intervenções clínicas realizadas em um grupo de tratamento ou em vários grupos de tratamento.^{7,8,9}

As terapias experimentais avaliadas podem ser remédios, cirurgias, dietas ou uso de equipamentos diagnósticos. Um dos principais objetivos é verificar, de maneira comparativa, se as terapias observadas são superiores a outras formas convencionais de terapêutica, inclusive orientando tomadas de decisão sobre o melhor tratamento entre os disponíveis para um determinado caso clínico¹⁰. Assumindo este papel, os ensaios estão posicionados no mais alto grau das evidências. Eles são reconhecidos como o “padrão-ouro” da pesquisa médica¹¹, em razão de sua alta capacidade em conjugar a reação de um número elevado de pacientes de múltiplas localidades frente a um mesmo procedimento terapêutico adotado.

Ensaio e a P&D de medicamentos

No que tange aos ensaios com fármacos inovadores, algumas observações merecem destaque, pois imprimem também contornos sobre as práticas adotadas. Neste contexto, os

⁷ FRIEDMAN, Lawrence M. et al. **Fundamentals of clinical trials**. London: springer, 2010, p. 2-3.

⁸ LOPES, Renato D.; HARRINGTON, Robert A. **Compreendendo a pesquisa clínica**. Porto Alegre: AMGH Editora, 2015, p. 37.

⁹ BRASIL. Ministério da Saúde. **Glossário temático: ciência e tecnologia em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013, p.27. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/glossario_tematico_ciencia_tecnologia_saude.pdf>. Acesso em 05 de maio 2019.

¹⁰ ROSA, Eduardo Maffini da. LOPES, Edna de Freitas. **Pesquisa clínica: uma abordagem prática**. São Paulo: Ícone, 2011, p. 15.

¹¹ HARLAN, W. R. Clinical Trials. In: HEGGENHOUGEN, H. K. (Ed.). **International Encyclopedia of Public Health**. San Diego: Academic Press, 2008. p. 744–754.

ensaios clínicos ocupam uma posição estratégica, pois integram um ponto decisivo na cadeia de desenvolvimento de um produto farmacêutico¹².

Há uma forte conexão entre pesquisa farmacêutica e pesquisa médica de maneira que novos princípios ativos fabricados tenham seu potencial terapêutico efetivamente comprovado e sejam então aplicados como um recurso terapêutico. Esta trajetória de aperfeiçoamento de uma substância biológica ou sintética para uso medicamentoso é conhecida como ciclo de Pesquisa & Desenvolvimento (P&D). Para que a substância candidata chegue até a fase dos ensaios é necessário que ela percorra um longo caminho. A origem do processo decorre da obtenção de uma molécula promissora, seja através de extração de alguma fonte natural, ou por manipulação em laboratório sintetizando-a na forma de uma nova substância.^{13,14}

Seguir com determinada molécula envolve atender critérios não somente científicos, mas projeções de mercado, como previsão de potenciais pacientes beneficiados¹⁵. Caso o percurso prossiga, o elemento fabricado passa por estudos pré-clínicos *in vitro* (em cultura de células) e *in vivo* (em modelos animais como roedores e macacos), no intuito de observar as propriedades da substância, assim como sua interação com o organismo¹⁶. Obtendo a comprovação segura de que nenhum tipo de anomalia grave foi produzida decorrente da interação com a droga, a candidata promissora a medicamento então finalmente pode ser estudada em humanos.

Fases de um ensaio

A execução de apenas um ensaio com humanos não permite dados conclusivos quanto à segurança e eficácia de um fármaco estudado. O processo de validação envolve investigações graduais em quatro estágios distintos, denominados “fases do estudo”. Cada uma das fases do estudo representa um ensaio clínico específico, com objetivos próprios e bem delimitados. Na fase 1, a atenção é centrada em garantir que a terapia não seja letal ou danosa ao grupo de voluntários (obrigatoriamente saudáveis). Na fase 2, um número maior de

¹² HOMMA, Akira et al. Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 10, p. 671-696, 2003.

¹³ JACOBSEN, Thomas M.; WERTHEIMER, Albert I. **Modern Pharmaceutical Industry: A Primer**. London: Jones & Bartlett Publishers, 2010, p. 1-29, 120-122.

¹⁴ CHORGHADÉ, Mukund S. (Ed.). **Drug Discovery and Development**. Volume 2: Drug Development. New Jersey: John Wiley & Sons, 2007, p.364-374.

¹⁵ OLIVEIRA, Granville Garcia de. **Ensaio clínico: princípios e prática**. Brasília: Editora ANVISA, 2006, p. 101-110.

¹⁶ BENDIT, Renata Kopel. **Manual do centro de pesquisa**. São Paulo: Dendrix, 2010, p.24-47, 57-114, 118-127, 155-165.

voluntários participa do experimento que passa a observar, além da segurança, a eficácia da proposta. Na fase 3, busca-se confirmar com precisão a eficácia da terapia, submetendo um número maior de voluntários e podendo comparar, inclusive, se os prováveis benefícios são superiores aos outros recursos terapêuticos já conhecidos.¹⁷

Caso os resultados obtidos sejam satisfatórios e validados pelas autoridades regulatórias locais competentes, o medicamento desta fase em diante pode ser receitado. Contudo, sua utilização permanece em acompanhamento, na chamada fase 4, que consiste em monitorar possíveis efeitos adversos em uma ampla população de usuários do recurso¹⁸, isto é, fora do ambiente controlado de pesquisa, no mundo real. Portanto, há um longo e gradual percurso até a consequente comprovação dos benefícios de um medicamento para determinada condição clínica.

Revisão de Literatura

Os parágrafos anteriores apresentaram de forma introdutória os ensaios clínicos, demarcando-os em oposição aos variados procedimentos de investigação médica existentes. Em seguida, também foram retratados como um elo decisivo na cadeia de desenvolvimento de fármacos, o que, neste caso, coloca-os não como o princípio de uma investigação, mas como continuidade de uma ampla pesquisa de desenvolvimento de um produto (inaugurada por testes *in vitro* e *in vivo*).

Independente da sua origem e da relação direta com experiências pregressas, a formulação de um ensaio é iniciada mediante um trabalho de revisão de literatura. Afinal, antes da decisão de conduzir este tipo de investigação é imprescindível identificar as evidências documentadas na literatura a respeito do problema clínico observado, no intuito de que os voluntários não sejam expostos a experimentos irrelevantes e imprudentes. O emprego deste trabalho de revisão proporciona de forma crítica tanto a certificação de que o ensaio pretendido seja uma intervenção original (sem precedentes na bibliografia médica), como também fundamenta a intervenção com base no que já se sabe a respeito do problema.

Ademais, o referencial obtido durante esta etapa é fundamental para municiar o discurso retórico de proposição do ensaio, ou seja, de convencimento sobre a importância de

¹⁷ OLIVEIRA, Maria Auxiliadora; BERMUDEZ, Jorge Antonio Zepeda; OSÓRIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa. **Assistência farmacêutica e acesso a medicamentos**. SciELO-Editora FIOCRUZ, 2007, p.39-41.

¹⁸ LOPES, Renato D.; HARRINGTON, Robert A. **Compreendendo a pesquisa clínica**. Porto Alegre: AMGH Editora, 2015, p. 79-119.

investigar um problema através de um ensaio clínico. Isto envolve estratégias de busca que garantam acesso às evidências disponíveis na literatura relacionadas ao assunto investigado, tais como a fisiopatologia da doença envolvida, soluções terapêuticas atuais, dados pré-clínicos sobre a droga estudada e suas concorrentes, além de outros relatos relevantes associados ao problema¹⁹. Desta relação entre o que se sabe a respeito e o que não se tem conhecimento, que a questão de pesquisa, fio-condutor de um ensaio, é formulada.

Questão de pesquisa

Uma questão de pesquisa é, portanto, uma sentença precisa a respeito de uma dúvida, suposição, ou desconhecimento acerca de algo que se espera compreender durante o processo de condução do ensaio. Um desenho clássico de questão contempla na forma de hipótese comprovar se, em determinada condição de saúde, uma terapia testada é superior ao tratamento convencional.

Contudo, com a crescente variedade de terapias disponíveis, além da ampliação das formas de mensuração da saúde por diferentes parâmetros, torna-se fundamental que as questões recebam maior detalhamento. Isto porque, quando os ensaios estão na fase de comprovação de eficácia, as diferenças entre os procedimentos comparados podem ser muito tênues, o que leva a uma intervenção se distinguir da outra em superioridade, em muitos casos, por critérios extremamente pontuais. Isto representa, por exemplo, identificar diferenças relevantes em um algum indicador específico, seja na redução de efeitos adversos, progresso em algum aspecto da qualidade de vida, alteração de certo biomarcador, ou melhoria de qualquer medida de exame laboratorial. O detalhamento desses itens podem inclusive originar questões secundárias que acompanhem o objetivo principal do ensaio pretendido.²⁰

Outros pontos significativos para a elaboração de uma questão são a dosagem das drogas comparadas, o período de tempo da intervenção terapêutica, a frequência e via da administração, bem como combinações com outros medicamentos durante o experimento. Questões de pesquisa, e também suas questões secundárias vinculadas, devem assim contemplar em suas sentenças os aspectos mencionados. Deste modo, a título de

¹⁹ EARDLEY, William. The literature review. In: PAGE, Piers et al. **An introduction to clinical research**. Oxford: Oxford University Press, 2012, p.1-12.

²⁰ FRIEDMAN, Lawrence M. et al. What is the question? In: **Fundamentals of clinical trials**. London: Springer, 2010, p.37-51.

exemplificação, uma questão de pesquisa em um ensaio clínico hipotético pode assumir o seguinte formato: “Em uma população “*X*”, o medicamento “*Y*” com dose “*N*” é eficaz em superioridade ao melhorar a condição “*D*” no período “*T*” em comparação ao medicamento “*Z*”? No enunciado ilustrado, ou em qualquer outra questão formulada, independente de suas diferenças de redação, há um ponto comum. Afinal, no cerne de uma questão, existe o atributo de mobilizar os elementos que, conjuntamente, viabilizem a obtenção de uma resposta.

Comunicando de outro modo, isto significa que, em uma questão de pesquisa, textualmente convocam-se pacientes voluntários, substâncias medicamentosas, práticas de tratamento, instrumentos e critérios de aferição, os quais, em confluência, produzirão, com a condução dos investigadores encarregados, uma evidência médica. Por isso, a questão formulada é o fio-condutor da pesquisa e o que permite organizá-la em prática exequível é o protocolo de pesquisa, documento o qual reunirá todo este esforço coletivo empreendido de forma coordenada.

Elaboração do protocolo

O protocolo é um roteiro que planeja e detalha instruções a serem rigidamente seguidas em um ensaio clínico específico.²¹ O conteúdo deste documento é similar a um projeto de pesquisa convencional, pois contempla os objetivos pretendidos e o desenho metodológico do estudo. No entanto, o protocolo se destaca por sua atenção especial na organização operacional da investigação, já que seu conteúdo é responsável por converter uma ideia de pesquisa em uma infraestrutura organizada. Além disso, o protocolo é um documento que estabelece acordos, tendo em vista que, na assinatura deste documento, os investigadores participantes e o patrocinador responsável se comprometem mutuamente em seguir as exigências definidas.²²

A padronização é um dos fatores que justificam a adoção impreterível de um protocolo para a posterior condução de um ensaio clínico. As intervenções tratadas pelo protocolo são minuciosamente padronizadas visando ao máximo reduzir qualquer viés pessoal de algum dos investigadores envolvidos, garantindo assim que, cada local que conduza o

²¹ GERMAIN, Diane C. St. Data Management in Clinical Trials In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.92-99

²² Organização Pan-Americana da Saúde. Protocolo clínico. In: **Manual de boas práticas clínicas**: documentos das Américas. Santo Domingo: Organização Pan-Americana da Saúde; 2005, p.43-47.

estudo, realize os mesmos procedimentos. Desta maneira, é preservada a uniformidade e precisão nos dados construídos ao longo da pesquisa.²³

A elaboração de um protocolo decorre de uma questão de pesquisa relevante e balizada por um esforço de revisão exaustiva da literatura, conforme mencionado nos parágrafos anteriores. Contudo, mais do que a relevância de uma boa questão, no exercício da elaboração de um protocolo é preciso também pensar a respeito de problemas de ordem prática. Isto significa redigir um protocolo com possibilidade real de aplicação, levando em conta os recursos disponíveis ou prováveis de serem obtidos. Assim, outras questões, além da racionalidade científica, moldam o conteúdo deste tipo de documento, como por exemplo a disponibilidade de potenciais pacientes integrarem voluntariamente o estudo, ou a infraestrutura disponível para garantir segurança destes pacientes inscritos.

Outro aspecto referente à preparação de um protocolo é que dificilmente ele permanece como uma idealização solitária, de um único investigador. O protocolo tende a ser uma produção que absorve colaborações, ainda que de início seja pensado isoladamente por um investigador experiente. Colaborações são imprescindíveis para que este documento contemple um amplo conjunto de procedimentos que resguardem a segurança dos pacientes e, simultaneamente, forneçam um caminho metodológico com aplicabilidade possível de ser reproduzida pelos diferentes espaços que venham integrar o estudo.

Além disso, este documento está sujeito a sofrer mais ajustes em seu teor. A validação de um protocolo depende do escrutínio de outros atores, dentre os quais o próprio financiador do ensaio clínico, bem como dos comitês éticos de pesquisa e agências reguladoras. Estes organismos podem emitir inclusive aprovação do documento mediante realização de alterações que julguem necessárias, por exemplo, para uma maior proteção do paciente voluntário que ingresse no estudo. Mesmo após aprovação pelos órgãos competentes, o protocolo ainda pode sofrer novas modificações caso, durante o curso da pesquisa, alguma imprecisão ou equívoco seja identificado. Neste caso, é gerada uma emenda ao documento inicial, que novamente necessitará de aprovação das instâncias regulatórias.²⁴

Uma medida que visa evitar estes tipos de correções é o uso de testes antes do início efetivo de um ensaio, o que representa simular o funcionamento de suas diretrizes no intuito de localizar possíveis falhas antes da execução.²⁵ Afinal, muitos problemas de caráter

²³ TIMMERMANS, Stefan; BERG, Marc. Standardization in action: achieving local universality through medical protocols. *Social studies of science*, v. 27, n. 2, p. 273-305, 1997.

²⁴ MASSARO, Joseph. Experimental design. In: ROBERTSON, David. WILLIAMS, Gordon H. In: **Clinical and Translational Science: principles of human research**. London: Academic Press, 2009. p. 41-57.

²⁵ GRADY, Deborah G. HULLEY, Stephen B. Implementing the Study and Quality Control. IN: HULLEY, Stephen B. et al. **Designing clinical research**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013, p.255-257.

logístico, sobretudo quando envolvem diferentes lugares participantes, apenas se manifestam no momento em que uma ideia sai do papel e é confrontada com a realidade prática. O exercício desta verificação abrange visitas prévias aos locais participantes e checagem dos espaços e estrutura disponível.

De todo modo, ainda que ajustes ocorram em seu conteúdo, tanto antes quanto eventualmente durante a pesquisa, o protocolo possui uma ordenação relativamente estabilizada de sua estrutura textual. Em outras palavras, um protocolo clínico de pesquisa conserva uma organização lógica básica que rigorosamente informa sobre os antecedentes da intervenção pretendida; sobre objetivos e hipóteses; apresenta o desenho metodológico; descreve os requisitos de armazenamento e dispensação das medicações testadas; informa sobre os dados da população estudada; detalha os procedimentos a serem realizados com pacientes; menciona o plano estatístico e de análise de dados; prevê as medidas de contenção em eventos adversos e determina o gerenciamento e regras de publicação dos dados gerados.²⁶

Mecanismos de fomento e patrocinadores

O desenho de um protocolo requer também atenção na viabilidade financeira disponível para executá-lo, afinal qualquer projeto de pesquisa, em princípio, demanda algum tipo de recurso financeiro. Projetos sem financiamento representam iniciativas de baixíssimo custo e insuficientes para fomentar um ensaio clínico, principalmente se o ensaio envolver substâncias medicamentosas inovadoras. Nestes casos, as exigências regulatórias têm elevado de forma progressiva os custos da pesquisa. Um exemplo ilustrativo é que, segundo dados de Biaggioni no ano de 2009,²⁷ um medicamento investigado desde sua composição até a última fase de estudos com humanos pode representar uma cifra acima das centenas de milhões num período de aproximadamente 10 anos de desenvolvimento. Ademais, o autor mencionado acrescenta que o desenvolvimento de um medicamento experimental é um investimento arriscado do qual, numa média de 10 drogas candidatas, 9 são reprovadas. Estes complicadores reduzem drasticamente as opções de patrocínio. Ainda que recursos dessa natureza possam ser fornecidos parcialmente por universidades ou sociedades médicas, a

²⁶ KARP, Bárbara I. NUSSENBLATTY, Robert B. Writing a Protocol In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.483-489.

²⁷ BIAGGIONI, Italo. Industry-sponsored clinical research in academia. In: ROBERTSON, David. WILLIAMS, Gordon H. In: **Clinical and Translational Science: principles of human research**. London: Academic Press, 2009. p. 183-188.

fonte majoritária dos valores advém da indústria farmacêutica e, em menor volume, por um número restrito de agências públicas de fomento.

No que concerne aos investimentos públicos, o Serviço Nacional de Saúde Inglês é um reconhecido órgão financiador de projetos de pesquisa clínica. O fomento público proporciona algumas dinâmicas distintas, se comparado com o patrocínio realizado pela indústria. Uma característica marcante é a possibilidade de envolver pesquisadores em formação, enquanto que, corporações farmacêuticas costumam priorizar profissionais com sólida expertise. A pesquisa clínica no Reino Unido foi significativamente reforçada pela criação da Rede de Pesquisa Clínica (NIHR CRN),²⁸ que identifica áreas de interesse para distribuir o fomento. No caso da experiência do fomento público inglês, há maior abertura para autonomia do investigador, o qual recebe um apoio financeiro através do CRN para seu projeto.²⁹

Em contraste, nos fomentos advindos da indústria farmacêutica, pesquisadores costumam ter pouca autonomia sobre o desenho do projeto de pesquisa. A própria indústria concebe ou adquire estes projetos, exercendo o máximo de controle sobre os rumos do ensaio financiado. Estas companhias possuem foco na lucratividade daquilo que investem e isto recai sobre o desenho das pesquisas e a escolha de seus colaboradores. Há uma predileção por trabalhar com especialistas e líderes de opinião que proporcionem com maior probabilidade o retorno financeiro do projeto. Na lógica industrial, os cronogramas tendem a ser mais objetivos e os procedimentos com maior celeridade, visando uma aprovação rápida do medicamento e, conseqüentemente, antecipação dos ganhos com vendas e registros de patentes.³⁰

Os recursos humanos concentram parte significativa dos custos com um ensaio clínico. A remuneração das equipes e de pessoal terceirizado consome a maior fatia dos gastos. Deste modo, as horas trabalhadas por cada profissional contratado é uma das previsões que são realizadas para que haja uma estimativa segura do valor do projeto de pesquisa clínica pensado. Outro item que compreende relevante impacto financeiro é o número de pacientes recrutados necessários para a produção de resultados expressivos. Isto envolve pensar também em onde estes indivíduos serão recrutados e quais exigências regulatórias de suas localidades

²⁸ NIHR Clinical Research Network (CRN). O CRN é composto por 15 Redes Locais de Pesquisa Clínica e 30 Especialidades que coordenam e apoiam a entrega de pesquisas de alta qualidade tanto por geografia quanto por área de terapia. A liderança e coordenação nacionais são fornecidas pelo Centro de Coordenação do CRN. Disponível em:

<<https://www.nihr.ac.uk/explore-nihr/support/clinical-research-network.htm>> Acesso em: 5 fev. 2021.

²⁹ PAGE, Piers et al. Funding. In: **An introduction to clinical research**. Oxford: Oxford University Press, 2012, p.98-106.

³⁰ CHOPRA, Sameer S. Industry funding of clinical trials: benefit or bias?. **Jama**, v. 290, n. 1, p. 113-114, 2003.

deverão ser acrescidas ao trabalho inicialmente planejado. Ademais, a adoção de determinados exames médicos e da frequência com que estes procedimentos serão requisitados, em complemento, exerce um peso decisivo no montante financeiro. Todos os elementos citados são indispensáveis para uma mensuração apropriada dos gastos.

A obtenção de recursos requer, portanto, um reconhecimento prévio e bem fundamentado sobre o que se espera consumir para a condução de um ensaio inicialmente idealizado. O detalhamento dos custos envolvidos são registrados em propostas com cronograma e orçamento das atividades. A proposta é um documento que formaliza muitas vezes uma solicitação endereçada para algum financiador de interesse. Cada financiador possui seus próprios modelos e trâmites para submissão de propostas, porém um ponto de convergência na qualidade de qualquer proposta está em fornecer o planejamento de uma ideia exequível financeiramente.³¹

Embora menos usual, grandes empresas farmacêuticas também aceitam propostas de pesquisas por iniciativa de um pesquisador independente. No entanto, em via de regra, os ensaios clínicos com o fomento da indústria pagam os investigadores clínicos em valores proporcionais ao número de pacientes que consigam incluir no estudo. Este é um mecanismo comum, sobretudo, em ensaios multicêntricos de grande abrangência populacional. Nestes tipos de ensaio, tanto o desenho como a análise costumam ficar ao encargo da própria empresa patrocinadora que, além disso, é a detentora da substância em estudo (algumas vezes adquirida de pequenas organizações desenvolvedoras).³²

Deste modo, o patrocinador apresentado no esquema acima não é apenas uma fonte financiadora. Com o controle incisivo das pesquisas que fomenta, o patrocinador na indústria assume outras atribuições complementares. Assim, além da provisão de recursos financeiros, o patrocinador ou seu representante, pode selecionar os centros de pesquisa e investigadores; conceber o protocolo e esclarecer eventuais dúvidas sobre este documento; fornecer o produto em investigação e as informações técnicas sobre o produto; realizar monitorias no acompanhamento do estudo; inspecionar os centros participantes da pesquisa, analisar os dados e decidir onde e como publicar os resultados da investigação.^{33,34}

³¹ MATULA, Margaret A. Evaluating a Protocol Budget In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.491-498

³² CUMMINGS, Steven R. HULLEY, Stephen B. Redigindo uma proposta para solicitar financiamento de pesquisa. In: HULLEY, Stephen B. et al. **Delineando a pesquisa clínica**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2008, p.319-335.

³³ BENDIT, Renata Kopel. Informações gerais sobre pesquisa clínica. In: **Manual do centro de pesquisa**. São Paulo: Dendrix, 2010, p.32-36

³⁴ Organização Pan-Americana da Saúde. Responsabilidades do patrocinador. In: **Manual de boas práticas clínicas: documentos das Américas**. Santo Domingo: Organização Pan-Americana da Saúde; 2005, p.25-37.

Coletivos Heterogêneos

Mesmo que as farmacêuticas, na qualidade de patrocinadoras, ocupem centralidade em boa parte dos ensaios clínicos, o fato é que há um amplo coletivo mobilizado. As associações entre múltiplos objetos, pessoas e lugares se faz ainda mais necessária neste contexto, de forma que os conglomerados farmacêuticos tenham pleno domínio das ações conduzidas nos seus estudos patrocinados. A prevalência destas empresas nas ações decisórias não abrevia ou condensa uma estrutura mobilizada, pelo contrário, convoca mais elementos para que seu poder de controle se estenda por toda a rede de colaboração. Sobre quais componentes regularmente são envolvidos na execução de um ensaio, os parágrafos seguintes apresentam maiores detalhes.

Um elemento primordial para a condução dos ensaios são os espaços físicos utilizados, ou seja, os ambientes destinados a receber o estudo ou parte do estudo. Um ensaio demanda estrutura física para acondicionar medicamentos e muitas vezes prepará-los; avaliar, medicar e internar pacientes; coletar amostras biológicas, armazená-las e posteriormente analisá-las; realizar exames de imagem; processar e arquivar o registro dos dados da pesquisa. Estas estruturas podem estar dispersas em diferentes localidades ou mais integradas em uma mesma localização, como por exemplo num ambiente hospitalar. O hospital é um lugar recorrente nos ensaios, tendo em vista que dispõe de parte essencial desta estrutura, além de reunir um elevado número de pacientes e profissionais de saúde. Hospitais universitários são ainda mais requisitados por realizarem presumivelmente pesquisas científicas. Além disso, universidades costumam dispor de recursos de laboratório com possibilidade de armazenamento e análise de dados e de materiais biológicos.^{35,36}

Integrada ou dispersa, cada estrutura física mencionada incorpora em seu interior um conjunto de insumos e equipamentos igualmente necessários para o desempenho do estudo. Alguns são facilmente notados, outros podem passar despercebidos, mas a ausência ou falha de um único item pode desagregar todo o esforço orquestrado em um ensaio clínico. Nos ambulatórios e consultórios: a presença de balanças antropométricas e medidores de pressão arterial. Nas alas de internação: macas e equipamentos de monitoramento cardíaco como eletrocardiogramas. Na farmácia: os medicamentos acondicionados em refrigeradores ou *freezers* conectados em geradores e sistemas de alarme. Onde transcorrem exames de

³⁵ GRADY, Deborah G. HULLEY, Stephen B. Implementing the Study and Quality Control. IN: HULLEY, Stephen B. et al. **Designing clinical research**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013, p.251-255.

³⁶ LOUSANA, Greyce; ACCETURI, C. Estruturação de um centro de pesquisa, In: **Pesquisa clínica no Brasil**. Rio de Janeiro: Revinter, 2002, p.75-80.

imagem: equipamentos de ressonância magnética, tomógrafos, ultrassons. No ambiente de coleta e preparo de exames: agulhas, tubos de coleta, reagentes, centrífugas, estufas e refrigeradores. Em gabinetes de trabalho: fichas clínicas, arquivos, computadores, bases de dados, impressoras, envelopes e caixas de postagem.^{37,38}

Os variados objetos materiais que, trafegam ou permanecem nos ambientes descritos, interagem com os pacientes e profissionais na medida que as rotinas do estudo ocorrem. Cada localidade participante da pesquisa é composta por uma equipe de trabalho, da qual nem sempre possui dedicação exclusiva e que pode paralelamente cumprir outras atividades, como a assistência hospitalar de pacientes fora de um estudo clínico. O investigador clínico é o responsável no ensaio pelas condutas seguidas em sua localidade de pesquisa. Geralmente ele corresponde a um médico de larga formação e experiência profissional. Cabe a este investigador delegar competências³⁹ para sua equipe de trabalho, especificando o que cada membro cumpra em seu auxílio na investigação. Em muitas rotinas operacionais, os membros da equipe o representam ao seu lugar, assim como existem funções que é imprescindível o envolvimento do investigador clínico presente. Dentre estas ações fazem parte entrevistar voluntários, incluir e excluir pacientes no estudo, esclarecer os participantes de prováveis dúvidas, identificar e relatar eventos adversos, como também revisar e cancelar cada procedimento realizado e documentado por sua equipe.⁴⁰

Podem integrar a equipe de um investigador principal uma variedade de profissionais que lhe garantam suporte nas atividades. Os profissionais mais frequentes são os sub-investigadores, os coordenadores de pesquisa, profissionais de enfermagem e técnicos de saúde. Quanto aos sub-investigadores, tratam-se de médicos que realizam as avaliações clínicas dos pacientes junto ou em substituição ao investigador principal. Coordenadores de pesquisa representam profissionais de nível superior com pleno domínio e acompanhamento do estudo, sobretudo em seus quesitos operacionais, tais como controle do agendamento de visitas de pacientes, do recebimento e estoque de medicamentos e envio de material biológico para análise. Estes profissionais acompanham e zelam pelo bom prosseguimento do estudo, reportando regularmente o investigador clínico sobre as ocorrências relevantes. Já os

³⁷ MATULA, Margaret A. Evaluating a Protocol Budget In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.491-498

³⁸ BENDIT, Renata Kopel. Informações gerais sobre pesquisa clínica. In: **Manual do centro de pesquisa**. São Paulo: Dendrix, 2010, p.32-36

³⁹ A delegação de competência é um documento assinado pelo investigador clínico que formaliza nominalmente as atribuições de cada profissional da equipe no ensaio clínico.

⁴⁰ Conselho Internacional para Harmonização de requisitos técnicos para produtos farmacêuticos de uso humano-ICH. Adendo integrado ao ICH E6(R1): **Guia de boas práticas clínicas**. Genebra: ICH, 2016. p.13-18.

enfermeiros de nível superior costumam registrar dados clínicos dos pacientes e administrar e monitorar as medicações aplicadas nas intervenções, enquanto que os técnicos realizam coletas e preparos de amostras biológicas para envio de análise.⁴¹ Não há uma regra exata quanto a distribuição de competências entre profissionais, pois cada local possui sua configuração particular de equipe e o que definirá em parte esta organização será o investigador principal, através das suas delegações de competência.

Fora da equipe de trabalho do investigador principal, mas em muitas ocasiões atuando no mesmo espaço local, existem os monitores. Estes profissionais podem ser tanto empregados das próprias patrocinadoras do estudo, quanto contratados de forma terceirizada através de uma *Contract Research Organization* (CRO).⁴² O trabalho de monitoria é um serviço usualmente utilizado e que consiste na averiguação minuciosa e habitual sobre a qualidade dos procedimentos realizados durante a pesquisa. Monitores são a ponte entre o investigador local e o patrocinador. Eles visitam regularmente os ambientes onde a pesquisa transcorre e buscam detectar falhas, esclarecer ou recomendar sobre adoção de procedimentos em conformidade com o protocolo do estudo.⁴³

Além dos profissionais das unidades locais de pesquisa, em uma posição destacada na tomada de decisões e, vinculados diretamente ao patrocinador, atuam em um ensaio o investigador-chefe e o bioestatístico. O investigador-chefe é a autoridade máxima que responde pelo protocolo e assina o relatório final da pesquisa. Ele trabalha com estreita colaboração com o bioestatístico, responsável por estabelecer os valores da amostra e os critérios estatísticos para análise posterior dos dados.⁴⁴

Ainda na centralidade das decisões podem atuar três comitês distintos. O primeiro deles é o comitê diretivo, formado por um grupo de especialistas que discutem e projetam o ensaio clínico. Há também o comitê executivo, que toma decisões críticas diante de impasses que ocasionalmente ocorrem no andamento do estudo clínico. Normalmente este comitê inclui o patrocinador, o investigador responsável, o bioestatístico e os principais representantes do comitê de direção. Por fim, completa a lista, o Comitê de Monitoramento de Dados e Segurança. Este último envolve outros especialistas clínicos e bioestatísticos que monitoram

⁴¹ GERMAIN, Diane C. St. Data Management in Clinical Trials In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.91-93.

⁴² *Clinical Research Organization*, o mesmo que organização de pesquisa clínica. Um CRO é uma empresa que fornece suporte, sobretudo, para as indústrias farmacêuticas na forma de serviços de pesquisa terceirizados por contrato.

⁴³ GAD, Shayne C. SPAINHOUR, Charles B. Functions and Types of CROs. In: **Contract Research and Development Organizations: their Role in Global Product Development**. London: Springer, 2011, p.53-61.

⁴⁴ AVEZUM, A.; MOREIRA-FILHO, C. A.; HAMERSCHLAK, N. **Como organizar um Centro de Pesquisa Clínica: a experiência do Hospital Albert Einstein**. In: OLIVEIRA, Granville Garcia de. **Ensaio clínico: princípios e prática**. Brasília: Editora ANVISA, 2006, p.111-118.

em tempo real os efeitos adversos ocasionados em pacientes durante o prosseguimento da pesquisa. Os membros deste comitê geralmente são membros sem relação direta com a indústria e podem inclusive recomendar alterações no desenho da pesquisa, bem como determinar o encerramento da investigação em caso de risco iminente constatado.⁴⁵

Os componentes humanos e não-humanos apresentados são apenas uma parcela representativa que opera em conjunto para a materialização de um ensaio clínico. Embora as empresas farmacêuticas efetivamente decidam sobre boa parte dos componentes que devem ser alistados ou não em seus empreendimentos, a efetiva adesão de um local depende de aprovação em tempo hábil das respectivas instâncias regulatórias de cada região participante. E isto expande o trabalho demandado em um ensaio para um número ainda maior de conexões de pessoas e objetos materiais.

Autoridades regulatórias

Para que ensaios clínicos com medicamentos sejam desenvolvidos no Brasil é necessária uma dupla aprovação. O estudo proposto é analisado por dois órgãos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que é vinculada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS). Cada uma das instituições possui competências distintas e complementares, ambas atribuídas em legislação promulgada em um período muito recente da história do país. A Resolução CNS n.º 196 do ano de 1996⁴⁶ promoveu a criação do CONEP. Enquanto que a primeira legislação sanitária sobre pesquisa clínica no Brasil foi a portaria n.º 911, publicada em 1998.⁴⁷ Um ano após, a ANVISA tem sua criação promulgada pela lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999.⁴⁸ A regulação desde o período citado em diante estabeleceu condições em território nacional para a realização de ensaios que implicam, sem dúvida, em parte de sua sistemática de funcionamento no espaço local.

⁴⁵ CALIFF, Robert M. Large Clinical Trials and Registries - Clinical Research Institutes. In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.349-353

⁴⁶ BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Normas para pesquisa envolvendo seres humanos (Res. CNS n.º 196/96 e outras)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

⁴⁷ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria 911, de 12 de novembro de 1998. **Orienta sobre pedidos de autorização para realização de Pesquisa Clínica com Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Novos**. Brasília, DF, 1998.

⁴⁸ BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Lei 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, DF, 1999.

CONEP e Comitês Éticos de Pesquisa locais (CEP's) formam uma estrutura interligada responsável por avaliar e acompanhar os aspectos éticos envolvidos nas pesquisas aplicadas em seres humanos. O esforço conjunto realizado neste sentido é o de proteção das pessoas submetidas às pesquisas através da imposição de padrões éticos que resguardem a dignidade e integridade de cada indivíduo participante. Alguns projetos de pesquisa podem ser apreciados apenas pelos CEP's das localidades onde a pesquisa é realizada. Entretanto, temas sensíveis, como o caso de fármacos inovadores, obrigatoriamente são avaliados de forma centralizada pelo CONEP, situado em Brasília. Nestes casos então, somente após a avaliação central pelo CONEP, que o projeto é distribuído para o CEP da localidade correspondente, ou seja, ao CEP da instituição que conduzirá a pesquisa. Cada CEP é formado por membros da própria instituição, os quais obrigatoriamente não possuem vínculo direto com os projetos avaliados. Eles se reúnem esporadicamente na forma de um colegiado para avaliar as propostas submetidas.⁴⁹

Os projetos de ensaios clínicos são submetidos ao Conselho e Comitês, desde 2012, através de um sistema remoto denominado Plataforma Brasil.⁵⁰ Os documentos que devem acompanhar o projeto no envio pela plataforma são: o protocolo da pesquisa, o termo de compromisso do pesquisador, o modelo do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE),⁵¹ além de orçamento detalhado do ensaio clínico. No caso das pesquisas conduzidas no exterior, o documento de aprovação do estudo por Comitê do país de origem também integra o grupo de documentos exigidos. Todo este material é encaminhado virtualmente via Plataforma Brasil.⁵²

A partir da submissão destes documentos na plataforma e posterior recebimento pelos analistas da CONEP, um código de identificação do projeto é gerado pelo sistema permitindo acompanhar seu andamento. Em situações que envolvam estudos multicêntricos, o projeto é submetido inicialmente por um único investigador e o número de registro gerado é seguido pelas demais localidades participantes no momento após obtenção de parecer de aprovação do

⁴⁹ BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Manual operacional para comitês de ética em pesquisa**. Brasília: Ministérios da Saúde, 2002. Disponível em: <<http://educacaosuperior.cneq.br/documentos/f3ac080023f0d89dc87d00ad2133ecc0>>. Acesso em: 15 de outubro de 2020.

⁵⁰ A Plataforma Brasil é uma base nacional e unificada de registros de pesquisas envolvendo seres humanos para todo o sistema CEP/CONEP.

⁵¹ O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é documento de caráter explicativo, onde são abordadas todas as questões relativas ao estudo clínico que possam estar relacionadas à decisão do sujeito da pesquisa e, assim, garantir sua participação voluntária.

⁵² LOUSANA, Greyce; ACCETURI, C. Plataforma Brasil - um mito que virou realidade. In: **Pesquisa clínica: Fluxos regulatórios no Brasil**. Rio de Janeiro: Revinter, 2013, p. 103-138.

CONEP e do primeiro CEP. Cada CEP em seguida emite um parecer independente, ainda que ele possa ser fundamentado por decisões dos pareceristas anteriores.

A decisão estabelecida num parecer representa um consenso da equipe multidisciplinar que compõe o CEP e é respaldada pela análise dos documentos submetidos. Os critérios levados em consideração abrangem a checagem de todos os documentos exigidos; a adequação da metodologia científica proposta; a redação do TCLE em conformidade com a população a que ele se destina; os riscos e benefícios envolvidos na pesquisa, bem como a confidencialidade e demais medidas de proteção e reparação dos voluntários asseguradas em documento. Após avaliação, um parecer é emitido e pode constatar pendências ou ajustes necessários para aprovação do projeto. Existe a possibilidade nestas situações da realização de emendas em adesão ao projeto inicial e elas devem especificar as alterações realizadas no projeto inicial.

Na medida que o projeto passa a atender a todas as exigências especificadas e conseqüentemente obtém sua aprovação pelo CONEP e CEP's, os investigadores locais permanecem na incumbência de, durante a condução do ensaio, de informarem periodicamente por relatórios o andamento da pesquisa. Assim como também é obrigatório, neste ínterim, reportar os comitês sobre eventos adversos inesperados e eventuais mudanças no protocolo (se realizadas). Em caso de alterações do protocolo de pesquisa, estas deverão ser sujeitas a nova apreciação do CEP em conjunto com a ANVISA.

Em relação a ANVISA, o aspecto central de preocupação desta agência é a proteção da saúde da população através do controle sanitário. Isto envolve uma série de iniciativas, que vão desde o monitoramento de aeroportos e portos, até o acompanhamento da produção de bens e fornecimento de serviços que possam impactar a saúde das pessoas. Situado neste escopo, compete à agência assegurar que medicamentos em fase de teste não ofereçam risco que comprometa a integridade dos pacientes voluntários. A regulação da droga candidata, no entanto, não é restrita ao momento da investigação, pois se estende até a etapa de comercialização, observando inclusive se a rotulagem, bula e *marketing* do produto possuem compatibilidade com os resultados comprovados pelas pesquisas realizadas.⁵³

Tendo em vista que os medicamentos costumam ser desenvolvidos fora do país, a autorização regulatória inicia geralmente através de agências internacionais, como por exemplo a *Food and Drug Administration* (FDA).⁵⁴ O desenvolvedor do produto submete o

⁵³ NISHIOKA, Sérgio de Andrade; SÁ, Paula Frassinetti Guimarães de. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, n. 1, p. 60-62, 2006.

⁵⁴ A Food and Drug Administration é uma agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, um dos departamentos executivos federais dos Estados Unidos.

pedido de investigação da droga experimental para a agência reguladora correspondente que, por sua vez, aprecia a solicitação por sua equipe multidisciplinar de profissionais. A aprovação obtida fora do Brasil não exclui que a mesma substância obrigatoriamente seja reavaliada pela ANVISA e que outras exigências sejam feitas por esta agência de maneira a ser obtida a autorização do estudo em território nacional.⁵⁵

No caso brasileiro, um pedido de licenciamento de importação da droga é protocolado na ANVISA. Neste processo de licenciamento é discriminada a remessa do lote dos produtos a serem utilizados durante a investigação, além de detalhamento de todos os centros brasileiros que receberão o insumo. Paralelamente a ANVISA poderá realizar inspeções nos centros integrantes do estudo, de modo a verificar se estão aptos a conduzir o ensaio, isto é, se atendem aos requisitos de boas práticas clínicas⁵⁶ como, por exemplo, número suficiente de profissionais capacitados e infraestrutura adequada.^{57,58}

Independente da aprovação concedida para o início do estudo no Brasil, a agência brasileira permanece monitorando o seguimento do estudo e em constante comunicação com as agências de outras partes do mundo que regulam o mesmo ensaio em andamento nas suas localidades. Dependendo das ocorrências, como surgimento de eventos adversos inesperados com os pacientes voluntários, ou ainda infrações sanitárias, medidas protetivas podem ser adotadas pela ANVISA em território nacional objetivando sanar os problemas. Estes procedimentos podem representar a interrupção temporária da pesquisa, a suspensão de algum investigador clínico, ou até o cancelamento definitivo do estudo no Brasil.^{59,60}

⁵⁵ JACOBSEN, Thomas M.; WERTHEIMER, Albert I. Regulatory affair. In: **Modern Pharmaceutical Industry: A Primer**. London: Jones & Bartlett Publishers, 2010, p.131-154.

⁵⁶ As Boas Práticas Clínicas (BPC) ou Good Clinical Practices (GCP) são os procedimentos realizados na preparação, desenvolvimento e documentação dos estudos clínicos para assegurar que os direitos, a segurança e o bem-estar dos pacientes sejam respeitados.

⁵⁷ BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 251, de 07 de agosto de 1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília, DF, 1997. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm>. Acesso em: 15 de outubro de 2020.

⁵⁸ LOUSANA, Greyce; ACCETURI, C. **Pesquisa clínica: Fluxos regulatórios no Brasil**. Rio de Janeiro: Revinter, 2013, p.17-30.

⁵⁹ ZOON, Kathryn C. YETTERY, Robert A. The Regulation of Drugs and Biological Products In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.79-90.

⁶⁰ OLIVEIRA, Granville Garcia de. et al. As inspeções das pesquisas clínicas. In: OLIVEIRA, Granville Garcia de. **Ensaio clínico: princípios e prática**. Brasília: Editora ANVISA, 2006, p. 239-247.

Recrutamento, triagem e inscrição de pacientes

Tão logo o protocolo clínico seja aprovado no país, inicia-se o processo de recrutamento de pacientes voluntários. Qualquer procedimento realizado com o paciente necessita do consentimento deste indivíduo e da anuência prévia das autoridades regulatórias. Contudo, isto não impede que o investigador possa se antecipar à aprovação regulatória e ter uma estimativa de prováveis nomes em contato com outros médicos, por intermédio de informações de prontuários, ou em conversa informal com seus próprios pacientes. Este número de inscritos, dos quais presumivelmente possa contar, inclusive incentiva a decisão do investigador em aderir ao estudo, confirmando uma boa probabilidade de contar com pacientes interessados em ingressar no ensaio.

O número total de pacientes voluntários em um ensaio é previsto nos cálculos iniciais da amostra estatística planejados no protocolo. Isto significa que os resultados esperados em um ensaio clínico dependem de sobremaneira da quantidade de pacientes inscritos. Então, se o número de inscritos for muito reduzido, a probabilidade de que uma amostragem represente uma evidência confiável se enfraquece. Ademais, é preciso considerar que, durante um ensaio clínico, existe o risco da perda de uma parcela dos pacientes por razões diversas, tais como: a decisão pessoal do voluntário em se retirar, o descumprimento de alguma rotina, ou até o agravamento severo do estado de saúde do paciente.⁶¹ Estes fatores colocam o recrutamento como um desafio complexo de reunir participantes voluntários suficientes e em permanência na colaboração por um período de tempo limitado.

Não por acaso, o recrutamento em ensaios clínicos multicêntricos costumam funcionar por um mecanismo de competitividade entre as diferentes localidades participantes. E isto torna a missão ainda mais desafiadora para o recrutante, pois tão logo o número estimado é alcançado, o recrutamento é encerrado. Alguns centros, de início convidados para integrar a pesquisa, ao final desta corrida, podem sequer terem inscrito um paciente e, neste caso, isto os coloca fora do prosseguimento do ensaio.⁶²

Na tentativa de captar pacientes, diferentes técnicas são empregadas. Muitos recrutamentos conseguem obter voluntários pelo encaminhamento de outros médicos, pela divulgação em anúncios, através de informativos em associações de pacientes ou sociedades

⁶¹ HARLAN, W. R. Clinical Trials. In: HEGGENHOUGEN, H. K. (Ed.). **International Encyclopedia of Public Health**. San Diego: Academic Press, 2008. p. 748-749.

⁶² BIAGGIONI, Italo. Industry-sponsored clinical research in academia. In: ROBERTSON, David. WILLIAMS, Gordon H. In: **Clinical and Translational Science: principles of human research**. London: Academic Press, 2009. p. 183-188

médicas e, atualmente, inclusive por intermédio de algoritmos. Todavia, o que fundamentalmente proporciona a concordância dos indivíduos é a conversa concreta com o investigador clínico. O especialista apresenta ao candidato os procedimentos pelos quais terá que passar, indicando ainda os possíveis benefícios, eventuais riscos e como estes riscos podem ser contornados. Em muitos casos é um processo de confiança adquirido conforme as dúvidas são elucidadas durante a conversa. A adesão efetiva do paciente tornar-se voluntário do estudo ocorre mediante sua decisão pessoal formalizada por sua assinatura em TCLE, atestando formalmente que se mantém ciente do seu papel na pesquisa.⁶³

Contudo, ingressar definitivamente em um estudo não depende de uma vontade única e exclusiva do voluntário que consentiu sua participação. Sua permanência no ensaio requer uma seleção criteriosa. Enquanto ocorre o processo de triagem, o paciente se mantém apenas como um candidato em potencial a permanecer no estudo. A efetiva inscrição deste voluntário não é um caminho fácil, pois um elevado percentual de pacientes são considerados inelegíveis, ainda que manifestem a patologia investigada. Os considerados aptos são aqueles que após submissão de uma bateria de exames, entrevistas e análise de histórico médico, atendem a todos os critérios de seleção estabelecidos pelo protocolo clínico.⁶⁴

O paciente que consegue passar pela aprovação deste crivo é efetivamente inscrito no estudo. Com a ajuda de um recurso computadorizado lhe é atribuído um registro de identificação única e realizada sua randomização, ou seja, sua alocação de maneira aleatória em algum dos braços de intervenção do estudo (experimental ou controle). A partir deste momento, seu nome dá lugar a um código de identificação para que assim exista o mascaramento do estudo. Com base nestes registros em sistema, mesmo distante, o patrocinador, ou seu representante, acompanham o andamento da inscrição quanto ao desempenho de cada centro de pesquisa na captação de pacientes. Deste modo, há a percepção em tempo real sobre quais centros estão mais adiantados ou mais atrasados na inscrição de pacientes em relação ao cronograma planejado com a previsão total de inscritos.

Terminado o período de recrutamento e com base no número de inscritos atingido por cada localidade, o patrocinador encaminha o medicamento investigativo na proporção equivalente. O fornecimento dos insumos se dá de maneira parcelada, dividida em alguns lotes ao longo do ensaio. Isto permite que na eventual evasão de algum paciente o ensaio

⁶³ ROSA, Eduardo Maffini da. LOPES, Edna de Freitas. **Pesquisa clínica**: uma abordagem prática. São Paulo: Ícone, 2011, p.56-61.

⁶⁴ FRIEDMAN, Lawrence M. et al. **Fundamentals of clinical trials**. London: springer, 2010, p.8, 64-65, 183-198.

clínico não permaneça um volume excedente e ocioso de medicamentos armazenados.⁶⁵ Com a unidade de pesquisa munida de pacientes e do medicamento de investigação, o ensaio clínico se encaminha para sua etapa crucial na produção de evidências. As intervenções terapêuticas controladas são iniciadas.

Acompanhamento de pacientes, coleta e registro de dados

Um paciente em um ensaio clínico passa por diferentes procedimentos que são estabelecidos previamente no protocolo e informados claramente pelo TCLE. Parte destes procedimentos são distribuídos em intervalos de tempo e concentrados nos momentos que estes indivíduos se dirigem até a unidade de pesquisa, em visitas programadas. A maioria destes encontros são programados, mas outras visitas não programadas ocasionalmente surgem em decorrência de algum evento inesperado. Um exemplo comum são consultas clínicas imprevistas motivadas por algum desconforto relatado por algum paciente. Além disso, existem procedimentos que transcorrem no centro de pesquisa sem a presença física dos pacientes, ou seja, envolvendo somente a equipe de trabalho em contato com outros elementos (monitores, dados, amostras biológicas, medicamentos).

Fato é que diferentes rotinas ocorrem simultaneamente numa unidade de pesquisa e torna-se imprescindível distribuir a visita dos pacientes em conformidade com a carga de trabalho da equipe envolvida no trabalho. Esta organização evita uma concentração demasiada de atividades e de pacientes, o que permite atendê-los individualmente sem conflitos, dando-os a devida atenção. Em auxílio a esta logística, cada paciente possui um calendário pessoal que discrimina os dias e horários exatos de suas visitas, além das exigências e procedimentos planejados para estes encontros. O paciente, portanto, é informado com antecedência sobre as intervenções pelas quais passará. Seja no recebimento de uma dose da terapia, na realização de algum exame de imagem, numa entrevista com o investigador, ou em uma coleta de sangue. Os eventos são pré-determinados em um calendário individual do paciente.⁶⁶

Na medida que as visitas transcorrem, um conjunto de dados sobre o paciente progressivamente é acumulado. Os dados gerados destes encontros sucedem de observações

⁶⁵ BENDIT, Renata Kopel. **Manual do centro de pesquisa**. São Paulo: Dendrix, 2010, p.24-47, 57-114, 118-127, 155-165.

⁶⁶ NADKARNI, Prakash. Clinical Data Repositories: Warehouses, Registries, and the Use of Standards. In: **Clinical Research Computing: A Practitioner's Handbook**. London: Academic Press, 2016, p. 121-128.

clínicas do investigador, dos próprios relatos fornecidos pelos pacientes, ou através do resultado de exames diagnósticos. A maneira como estes dados são coletados para o estudo atendem às especificações do protocolo de pesquisa e de instrumentos complementares, como manuais técnicos de operação. Estes tipos de manuais orientam com maiores detalhes sobre os procedimentos a serem realizados na pesquisa. O objetivo deste rígido controle das ações é assegurar que em cada local participante os dados coletados sejam adquiridos através dos mesmos procedimentos e tenham, portanto, precisão e uniformidade.⁶⁷

Nas situações, por exemplo, de coleta de materiais como urina, sangue ou tecido, isto envolve o seguimento de procedimentos controlados quanto o modelo do tubo de coleta, o período de armazenamento e a forma de transporte destes materiais para o laboratório de análise, que por sua vez também deve atender aos requisitos expressos no manual técnico, como adoção de determinados reagentes para o então fornecimento dos resultados. No caso de uma simples aferição de pressão arterial, os procedimentos padronizados no estudo podem definir o número de vezes de realização desta aferição, o tempo de descanso entre as aferições, a posição do braço do paciente e o tipo de modelo do equipamento. Em suma, muitos detalhes quando não controlados podem gerar um desacordo entre os dados de cada localidade e a padronização, em parte, visa conter estes problemas.

Neste esforço de precisão, o uso de medidas padronizadas ocupa centralidade na coleta de dados. As medições podem descrever fenômenos de forma muito objetiva através da representação de números e métricas que contribuam futuramente para classificações, comparações, combinações e análises estatísticas ao longo do estudo. Nas intervenções realizadas com pacientes durante os ensaios empregam-se diferentes medições. Parte destas medições demandam a presença local do paciente, como por exemplo na aferição do peso, da temperatura, da frequência cardíaca, da saturação de oxigênio no sangue, ou de uma escala de gradação de níveis de dor. Ao passo que outras medidas são atribuídas com base no material biológico fornecido pelo paciente e determinam valores numéricos de taxas no organismo de substâncias, como por exemplo: insulina, colesterol, triglicerídeos, hemácias, creatinina, dentre tantos outros biomarcadores.⁶⁸

Uma vez disponíveis, os dados coletados são acumulados de forma sistemática e integram um conjunto reconhecido como documento-fonte de um paciente. O

⁶⁷ STONEY, Catherine M. JOHNSON, Laura Lee. Development and Conduct of Studies. In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.380-394.

⁶⁸ HULLEY, Stephen B. NEWMAN, Thomas B. CUMMINGS, Steven R. Planning the Measurements: Precision, Accuracy, and Validity. In: HULLEY, Stephen B. et al. **Designing clinical research**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013, p.32-41.

documento-fonte nada mais representa que a reunião dos registros primários do paciente voluntário ao longo do ensaio. Dentre alguns deles, fazem parte: os registros de internações hospitalares; resultados de exames laboratoriais; notas de progresso médico; imagens radiológicas; laudos médicos; anotações de administração dos medicamentos; questionários e diários informados pelos pacientes. Enfim, todo tipo de relato relevante acerca dos voluntários do estudo.

Outra forma complementar de registro dos dados sobre os pacientes são as fichas clínicas, ou *Case Report Form (CRF)*.⁶⁹ Estas fichas são formulários padronizados geralmente presentes em meio eletrônico (eCRF). As fichas contêm campos de preenchimento endereçados a cada paciente e espelham os dados presentes nos documentos-fonte. Os campos destes formulários são pré-definidos e contribuem obrigatoriamente para uma maior precisão no registro, pois conduzem o responsável pelo preenchimento a se adequar ao modelo da CRF, naquilo que exige ser registrado em cada campo. A partir do cadastro destas CRF's, os registros concentrados fisicamente pelo documento-fonte, mas que mantinham os dados dispersos em diferentes papéis dos mais diversos formatos, passam a ser concentrados em uma ficha clínica compacta que expressa sinteticamente a trajetória de cada paciente no estudo.

As fichas dos pacientes geralmente são vinculadas a um programa de computador fornecido pela patrocinadora do estudo. Este tipo de programa, além de fornecer recursos para o registro, armazenamento e segurança das fichas em meio eletrônico, também é responsável por transmiti-las simultaneamente para o patrocinador. Isto garante que o patrocinador do estudo visualize e acompanhe, instantaneamente, o andamento do ensaio conduzido por cada unidade de pesquisa participante do estudo. Deste modo, é identificado a presença de um dado novo tão logo ele entre no sistema. Ademais, por intermédio deste recurso, é possível reunir os formulários clínicos abastecidos pelas diferentes unidades de pesquisa, o que proporciona posteriormente realizar as análises estatísticas capazes de fornecer as respostas sobre a terapia experimental.⁷⁰

Durante a condução do estudo, além dos documentos-fontes e CRF 's, outra forma de apontamento dos dados é obrigatoriamente empregada e corresponde ao registro do ensaio clínico. Enquanto CRF's e documentos-fonte são de acesso restrito a equipe de investigação, os registros dos ensaios são armazenados em plataformas de acesso público. A iniciativa

⁶⁹ CRF, do inglês "Case Report Form". O mesmo que formulário de relato de caso.

⁷⁰ GERMAIN, Diane C. St. Data Management in Clinical Trials In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.96.

garante que a comunidade médica e científica, decisores políticos, outros pacientes e demais interessados acompanhem estudos em andamento, independente do seu desfecho ou decisão do patrocinador por não publicar os resultados em periódicos. A obrigatoriedade de registrar ensaios em bases abertas tornou-se um padrão consolidado internacionalmente por intermédio de um conjunto de políticas e ações legais com o objetivo garantir o acesso às evidências médicas disponíveis.⁷¹

Neste movimento de dar publicidade aos ensaios, houve uma certa oposição e relutância por parte dos patrocinadores em revelar de antemão dados sobre a investigação de seus produtos e potencialmente colocar em risco o seu segredo de desenvolvimento. Diante da oposição de forças entre liberar e omitir dados sobre os ensaios clínicos, adotou-se uma posição consensual de se comunicar um breve relato sobre o andamento dos estudos. Logo, o registro de ensaios clínicos contempla informações básicas sobre a substância pesquisada e a que patologia se destina, os locais de recrutamento para pacientes, critérios de elegibilidade, bem como canais de contato dos responsáveis pelo estudo.⁷² Informações sobre os resultados também são divulgadas, embora sejam apresentadas de forma cautelosa e melhor esclarecidas em publicações subsequentes, nas publicações em periódicos.

Existem atualmente dezenas de bases disponíveis para o registro público sobre o andamento de ensaios clínicos. Contudo, a base de maior adesão no mundo é a ClinicalTrials.gov, uma plataforma vinculada ao Instituto Nacional de Saúde, dos Estados Unidos. Esta base atualmente concentra o maior número de registros sobre ensaios clínicos e foi uma das primeiras iniciativas nesta direção. A utilização, no caso em especial desta base, requer uma sequência simples de procedimentos pontuais para que os dados registrados sejam, num curto espaço de tempo, disponibilizados de forma ostensiva na internet.⁷³

Este caminho tem início com o envio do registro para o provedor de dados de clinicaltrials.gov. O registro enviado é recebido por uma equipe responsável pela plataforma e que toma a decisão em liberar o acesso mediante conferência de conformidade dos dados. Caso algo esteja em desacordo, o registro retorna com comentários orientando o usuário na correção e ajustes necessários. Não havendo mais incoerências, o registro do ensaio recebe um código de identificação único e seu conteúdo é disponibilizado na rede em poucos dias,

⁷¹ CASTRO, Regina Celia Figueiredo. Registros de ensaios clínicos e as consequências para as publicações científicas. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 42, n. 1, p. 31-35, 2009.

⁷² DA ROCHA CARVALHEIRO, José; QUENTAL, Cristiane. Registro de ensaios clínicos: a discussão internacional e os posicionamentos possíveis para o Brasil. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde**, v. 1, n. 1, 2007.

⁷³ TSE, Tony. et al. The Role and Importance of Clinical Trial Registries and Results Databases In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.171-180.

tornando-se acessível ao público. Atualizações sobre o andamento do ensaio devem ser realizadas seguindo o mesmo trâmite anterior, com a diferença de que os dados acrescidos são atribuídos ao código de identificação do ensaio inicialmente registrado. No caso de ensaios multicêntricos (que envolvem a participação de vários centros de pesquisa), o processo é centralizado sob a competência de um único local, de maneira que não sejam geradas duplicidades de um mesmo registro. Compete, ao local responsável, registrar o ensaio e mantê-lo atualizado até a conclusão com os resultados.

Independente dos registros acumulados durante o estudo, sejam eles dirigidos ao público ou restritos momentaneamente aos envolvidos diretamente com a pesquisa, o que ocorre é um processo de conversão. Há um esforço coletivo empregado na capitalização de pacientes e a subsequente conversão de seus corpos em um amplo conjunto de dados que passam a representá-los. Neste trabalho de conversão, os dados reunidos são gradualmente padronizados e sintetizados até o nível necessário para que sejam facilmente transportados, combinados e comparados. Através deste tipo de operação que, múltiplos lugares (com culturas institucionais distintas), alcançam relativa simetria para a produção de uma evidência unificada a respeito da eficácia e segurança da terapia testada.

Eventos adversos

Ainda sobre a prática de acompanhar pacientes e relatar os acontecimentos observados, um ponto merece atenção. Apesar da padronização nos relatos ser um imperativo, existem pequenas aberturas para que um investigador local imprima sua interpretação pessoal. Um exemplo é a avaliação e descrição de eventos adversos. Eventos desta natureza estão diretamente associados aos dados de segurança da terapia avaliada. Os protocolos dos estudos costumam conter especificações sobre apenas os eventos adversos pregressos (conhecidos na literatura), ou seja, eventos já previstos. Nestes casos, estas condições clínicas que são conhecidas, quando novamente ocasionadas, são detalhadas sem maiores problemas. Contudo, em situações que, os eventos adversos são inesperados, torna-se difícil pré-especificar a forma de enquadrá-los em um relato padrão e, portanto, há uma potencial imprecisão. Esta abertura não é vista como algo benéfico, pelo contrário, pois a subjetividade de cada investigador em

relatar estes tipos de eventos é compreendida como um obstáculo na consistência dos dados acumulados pelo ensaio.^{74,75}

Assim, de certo modo, um evento adverso inesperado pode ser o que cada investigador considere que esse seja. “De certo modo” já que esta abertura não é totalmente ilimitada. Afinal, alguns elementos contribuem para que a interpretação de um investigador caminhe em consenso com os critérios seguidos pelos demais investigadores do mesmo estudo e, desta forma, sejam evitadas imprecisões.

Neste sentido, alguns critérios de orientação são mais óbvios, como, por exemplo, a definição conceitual usualmente adotada acerca do que é um evento adverso. Entende-se por evento adverso em um ensaio qualquer evento clínico indesejável, mesmo que esse não possua relação direta com o tratamento pesquisado, seja ele um sintoma anormal relatado pelo paciente, ou até mesmo um dado laboratorial discrepante identificado. Já os eventos adversos sérios, além de eventos indesejáveis, são caracterizados como responsáveis por morte, risco iminente de vida, hospitalização prolongada ou debilidade adquirida pelo paciente durante o estudo.^{76,77}

Outro componente conceitual que minimiza as potenciais imprecisões sobre o relato de eventos adversos é a adoção, por parte de muitos ensaios, de uma terminologia padrão denominada MedDRA (Dicionário Médico para Atividades Regulatório).⁷⁸ Este instrumento foi criado a partir da Conferência Internacional de Harmonização,⁷⁹ realizada em 1994, e desde então, com algumas atualizações, tornou-se internacionalmente aceito para a classificação terminológica de eventos adversos. O instrumento citado fornece uma

⁷⁴ FRIEDMAN, Lawrence M. et al. Assessing and Reporting Adverse Events In: **Fundamentals of clinical trials**. London: springer, 2010, p.215-232.

⁷⁵ OLIVEIRA, G.O; NUNES, r. n.; DANTAS, L. A. Reações adversas em fármacos na Pesquisa Clínica. In: OLIVEIRA, Granville Garcia de. **Ensaio clínico: princípios e prática**. Brasília: Editora ANVISA, 2006.

⁷⁶ BRASIL. Ministério da Saúde. **Glossário temático: projeto de terminologia em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004, p.50. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/glossario_ms.pdf>. Acesso em 05 de maio 2020.

⁷⁷ Conselho Internacional para Harmonização de requisitos técnicos para produtos farmacêuticos de uso humano-ICH. Adendo integrado ao ICH E6(R1): **Guia de boas práticas clínicas**. Genebra: ICH, 2016, p.2,7. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf>. Acesso em 03 de maio 2020.

⁷⁸ MedDRA é um produto baseado em assinatura do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH). Funciona como um dicionário-tesauro de terminologia médica internacional validado clinicamente e usado por autoridades regulatórias e pela indústria biofarmacêutica durante o processo regulatório. Além disso, é o dicionário de classificação de eventos adversos. https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/SMQ_intguide_23_1_English.pdf

⁷⁹ Reúne as autoridades regulamentares e a indústria farmacêutica de cinco regiões (Europa, Japão, EUA, Canadá e Suíça). O ICH foi criado para diminuir a duplicação de ensaios clínicos e criar um processo de avaliação regulamentar mais ágil para novos pedidos.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Disponível em: <<https://www.ich.org/>>. Acesso em: 26 fev 2021.

nomenclatura específica para as muitas manifestações clínicas possíveis de serem observadas, de maneira que o relato seja mais uniforme entre os locais de pesquisa.⁸⁰

A ocorrência de eventos adversos, embora indesejáveis, é um fato comum durante qualquer ensaio. Inclusive ela é um tópico previsto desde o protocolo clínico em termos do trabalho demandado, como por exemplo as medidas de contenção diante de tais ocorrências. Parte da atenção aos eventos adversos, como mencionado, decorre do empenho em relatar os casos presenciados (graves e não-graves), buscando o máximo possível de exatidão e precisão no modo de classificá-los. Todavia, existem outras rotinas na atenção aos eventos adversos em um estudo que, por sua vez, encadeiam um número maior de componentes envolvidos.

A queixa de um paciente, um achado laboratorial, um sintoma perceptível em uma observação médica, todos estes são meios pelos quais, tanto individualmente como em conjunto, podem fornecer subsídios para o investigador interpretar um evento como adverso ou adverso grave. O relato dos eventos nestas condições torna-se imprescindível e requer sobretudo informar detalhadamente na(s) ficha(s) clínica(s) do(s) paciente(s) sobre a ocorrência identificada, mencionando a frequência do problema, suas principais características observadas e as medidas adotadas.

Além disso, quando os eventos desta natureza não estão previstos no protocolo do estudo e ocorrem de forma fortuita em território nacional, eles obrigatoriamente são comunicados de imediato para a autoridade regulatória local correspondente. Cada agência reguladora de um país estabelece seus próprios requisitos para a notificação dos eventos. No caso brasileiro, as notificações devem ser realizadas exclusivamente por meio do formulário eletrônico “Notificação de EAGs em Ensaio Clínico com Medicamentos ou Produtos biológicos – Notivisa EC”, disponível no Portal Eletrônico da Anvisa. Nesta notificação direcionada à ANVISA, o investigador reporta sobre as alterações identificadas no(s) paciente(s) e a dosagem dos medicamentos ministrados no caso assinalado.⁸¹

Em muitas destas ocorrências, o investigador local não possui condições de afirmar com exatidão que o fato relatado possui relação direta com a utilização do tratamento experimental avaliado. Estas situações requerem uma intervenção direta do patrocinador em conduzir uma investigação mais aprofundada e imparcial sobre a avaliação de segurança do ensaio clínico. Assim, os eventos relatados pelo investigador devem ser apreciados pelo

⁸⁰ WOOD, K. L. The medical dictionary for drug regulatory affairs (MEDDRA) project. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 3, n. 1, p. 7-13, 1994.

⁸¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual para a notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a. Disponível: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/181267/001073818.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 15 de outubro de 2020.

patrocinador preferencialmente com auxílio de um Comitê Independente de Monitoramento de Segurança. Os resultados desta avaliação são encaminhados para a Anvisa em um relatório, informando detalhadamente se o evento adverso identificado possui uma correlação com a terapia experimental.⁸²

Por fim, eventos adversos não exigem tão somente transparência e celeridade na descrição de suas ocorrências. O ato de relatar sem dúvida é imprescindível nestas circunstâncias, porém o que não pode ser perdido de vista é a segurança do paciente. Logo, os pacientes que apresentam as condições de saúde em risco precisam, desde o início do relato, de tratamento. Isto significa que, todos os pacientes nestas condições, permanecem em acompanhamento com o investigador até a estabilização do problema, independente do estudo ser encerrado. Nas situações de eventos adversos graves, medidas drásticas podem ser adotadas no intuito de proteger os pacientes, como, por exemplo, a retirada imediata destes indivíduos do estudo. Estas medidas adotadas são igualmente relatadas e reportadas para o patrocinador e agência reguladora local.

Monitorias e auditorias

Outro ponto de suma importância em um estudo é a adoção de monitorias e auditorias durante a condução de um ensaio. No exemplo do tópico acima, um Comitê Independente de Monitoramento de Segurança atua na apuração de um evento adverso, de forma que seja esclarecida a relação entre a ocorrência relatada e o medicamento testado. Esta é uma das atribuições possíveis em um trabalho de monitores, contudo monitorias e auditorias podem assumir diferentes configurações e atender a diversos propósitos durante um estudo.

Um trabalho de monitoria, além das questões de segurança mencionadas acima, observa procedimentos da prática clínica (como a adesão de pesquisadores ao protocolo e o atendimento aos regulamentos do estudo), como também acompanha a qualidade dos dados (o preenchimento correto das fichas médicas). Estes procedimentos mencionados são habituais e concomitantes ao prosseguimento do estudo em cada centro de pesquisa participante. Já as auditorias, geralmente, são motivadas por circunstâncias específicas e situadas. Uma auditoria pode ser ocasionada pela suspeição de alguma transgressão cometida por algum investigador,

⁸² FRIEDMAN, Lawrence M. DIXON, Dennis O. Data and Safety Monitoring. In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.101-107.

ou num esforço de validar algum centro de pesquisa como apto ao recebimento de ensaios.⁸³ Muitas são as aplicações e maiores detalhes sobre o emprego de algumas destas alternativas seguem nos próximos parágrafos.

Em relação ao monitoramento de segurança, ele é exercido preferencialmente por um comitê independente e externo. Os monitores deste comitê não devem possuir envolvimento direto com o patrocinador e geralmente são investigadores experientes. Eles devem ser capazes de avaliar de maneira isenta a viabilidade metodológica do estudo, bem como monitorar na sequência se as intervenções seguidas pelo ensaio estão atingindo os efeitos planejados sem risco à integridade dos pacientes envolvidos. Para isto, os monitores revisam de modo contínuo os dados fornecidos remotamente pelos centros participantes no estudo. As avaliações produzem relatórios submetidos com frequência regular e podem conter em seu teor recomendações que aumentem a proteção dos pacientes expostos às intervenções no ensaio. Algumas destas recomendações implicam inclusive em alterações no protocolo clínico, como em casos de indicação para a retirada do ensaio de um determinado subconjunto de pacientes em situação de considerável vulnerabilidade. Outras orientações podem ser mais drásticas e representar, por exemplo, no encerramento precoce do estudo, caso o comitê julgue que os riscos do experimento são maiores que os benefícios extraídos.⁸⁴

Uma forma também convencional de monitoria aplicada em ensaios é a que se destina tão somente à observância de procedimentos. Este tipo de monitoria limita-se em verificar a performance de cada centro de pesquisa em relação ao seu cumprimento das exigências estabelecidas pelo protocolo da pesquisa e das diretrizes de boas práticas clínicas. Portanto, esta monitoria não possui competências para alterar ou propor modificações no desenho da pesquisa. O profissional definido pela patrocinadora para desempenhar tal função, visita regularmente os locais que recebem o estudo. Ele inspeciona minuciosamente os registros e instalações destes lugares durante o ensaio, podendo, além disso, interpelar a equipe de investigação local para obter maiores esclarecimentos. Nas suas incursões efetuadas são observados principalmente os termos de consentimento assinados, os espaços de atendimento aos pacientes, o acondicionamento dos suprimentos armazenados, o preenchimento das fichas

⁸³ GAD, Shayne C. SPAINHOUR, Charles B. Monitoring Ongoing Studies and Work. In: **Contract Research and Development Organizations: their Role in Global Product Development**. London: Springer, 2011, p.103-108.

⁸⁴ FRIEDMAN, Lawrence M. DIXON, Dennis O. Data and Safety Monitoring. In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.101-107.

clínicas, a segurança quanto ao arquivamento dos documentos impressos e as notificações de eventos adversos.⁸⁵

Quando a monitoria se destina somente à conferência dos dados registrados, parte do trabalho deste responsável pode ser remoto e centralizado. Nesta condição citada, o monitor acessa virtualmente as fichas clínicas preenchidas pelos diferentes centros de pesquisa e examina a qualidade dos dados coletados. Seu objetivo é identificar possíveis irregularidades realizadas durante o preenchimento, tais como ausência de dados, erros de digitação, dados inconsistentes e desvios do protocolo.

Em todos os casos acima mencionados, sendo presencial, parcialmente virtual ou totalmente remoto, o trabalho do monitor que analisa as observâncias de um ensaio segue uma mesma rotina. Ao final de sua averiguação, ele reporta suas observações para o patrocinador do estudo através de um relatório de monitoria. No relatório, além de possíveis falhas ou deficiências por ele apontadas, podem conter recomendações sobre como corrigir as inadequações presenciadas durante a monitoria.

As auditorias, assim como as monitorias, são recursos indispensáveis em um ensaio clínico. Diferente das práticas de monitoria, seu funcionamento não é uma rotina regular, que acompanha a progressão do estudo do início ao fim. Uma auditoria costuma ser motivada com base na apuração de uma causa específica e sua duração se estende até a conclusão da checagem do fato motivador. A título de exemplo, quando um local de investigação apresenta dados destoantes das demais localidades, seja um número muito superior de pacientes inscritos ou respostas de eficácia demasiadamente otimistas, estes tipos de eventos podem desencadear, por parte do patrocinador, a aplicação de uma auditoria. Ocorrências desta ordem demandam um plano de auditoria capaz de guiar o auditor em sua inspeção de tal modo que permita-o refazer o trajeto da pesquisa no local e relatar as razões da irregularidade supostamente levantada.⁸⁶

A auditoria conduzida pelo patrocinador de um estudo é apenas um dos exemplos possíveis de exercício deste recurso. Agências reguladoras possuem também autoridade e competência para averiguar através de auditoria a infraestrutura de centros de pesquisa e certificá-los como locais aptos na condução de ensaios clínicos. Estas agências de vigilância sanitária podem também realizar auditorias sobre os dados coletados pelos locais participantes. Neste caso, o auditor responsável observa os dados encaminhados para a

⁸⁵ BRAGA, Alcione Moraes de Souza. Monitoria de estudos clínicos. In: OLIVEIRA, Granville Garcia de. **Ensaio clínicos: princípios e prática**. Brasília: Editora ANVISA, 2006, p. 232-237.

⁸⁶ Conselho Internacional para Harmonização de requisitos técnicos para produtos farmacêuticos de uso humano-ICH. Adendo integrado ao ICH E6(R1): **Guia de boas práticas clínicas**. Genebra: ICH, 2016. p.33-35.

agência reguladora e os compara com os dados do estudo armazenados no centro de pesquisa correspondente. Diante da presença de inconformidades, algumas condutas são adotadas e variam, em razão da gravidade do fato, indo desde recomendações, até sanções ao local e/ou ao pesquisador responsável da localidade auditada.⁸⁷

Independente dos aspectos particulares de cada forma de monitoria e auditoria apresentada, em síntese, suas diferentes disposições conservam um mesmo propósito. Em todos os casos o objetivo central é verificar, acompanhar e orientar o prosseguimento adequado dos ensaios clínicos nas localidades que integram o estudo. Por intermédio destes recursos torna-se possível, tanto se certificar sobre a ausência de possíveis falhas, quanto prevenir e reparar eventuais erros que venham a ser cometidos e representem risco aos pacientes e/ou a qualidade dos dados do ensaio clínico conduzido.

Análise dos desfechos clínicos

Um ensaio clínico é marcado por etapas. Como visto até aqui, há um percurso bem definido. Primeiro um problema é identificado, depois a ausência de evidências sobre o problema é checada, em seguida uma questão de pesquisa é formulada na tentativa de uma solução para lacuna indicada, por conseguinte um protocolo organiza o caminho para responder a questão, posteriormente um ou mais centros de pesquisa aderem ao protocolo, logo em seguida voluntários são recrutados pelo(s) centro(s), em sequência os dados sobre os pacientes são coletados durante as intervenções realizadas e estes dados são acompanhados e validados mediante o trabalho de monitores e auditores durante o processo.

Ao final do percurso narrado, já com o domínio pleno dos dados, então são analisados de fato os desfechos clínicos, que nada mais são do que os impactos do experimento terapêutico na saúde dos pacientes voluntários acompanhados. Os desfechos podem se basear em uma série de variáveis apontadas durante o ensaio, tais como mortalidade, taxa de sobrevida, complicações de saúde, qualidade de vida, capacidade laboral, resolução de sintomas, quantidades de internação, um dado laboratorial específico, cicatrização, escala de dor, dentre muitos outros fatores. Contudo, para alguns indicadores é atribuído maior destaque quando eles são elencados previamente no ensaio como alvos centrais para a comprovação do funcionamento da terapia avaliada. Neste caso, eles são reconhecidos como o desfecho

⁸⁷ OLIVEIRA, Granville Garcia de. et al. As inspeções das pesquisas clínicas. In: OLIVEIRA, Granville Garcia de. **Ensaio clínicos: princípios e prática**. Brasília: Editora ANVISA, 2006, p. 239-247.

primário do estudo. Sua centralidade não exclui o monitoramento de outros desfechos de relevância secundária, os quais podem igualmente auxiliar na compreensão dos resultados finais. Fato é que, pela análise dos desfechos clínicos, é possível responder, ainda que em alguns casos de maneira inconclusiva, se a intervenção investigada é segura e/ou eficaz em dada população observada.⁸⁸

Embora esta atividade esteja reservada sobretudo ao momento final do ensaio (com os dados coletados e reunidos em sua totalidade), a forma de empreender a análise para a atribuição dos desfechos é planejada desde a etapa inicial do estudo. Isto porque, o desfecho clínico do estudo é definido através do seguimento de critérios e parâmetros estatísticos previamente estabelecidos pelo protocolo clínico e estas especificações orientam a construção posterior dos resultados. Neste sentido, são definidos antecipadamente quais os indicadores que devem integrar o desfecho primário e que medidas neste desfecho precisam ser alcançadas para o desempenho satisfatório do ensaio. Assim como também são pré-definidos o número estimado de pacientes voluntários e a quantidade percentual correspondente capaz de garantir a representatividade estatística necessária.⁸⁹ Todos estes itens são moldados pelos projetistas do estudo e não é equivocado dizer que os resultados são construídos desde o princípio da pesquisa, isto é, antes mesmo da obtenção dos dados sobre os pacientes.

Feito este parêntese, a análise do desfecho clínico efetivamente tem seu início após os dados coletados presentes em fichas clínicas individuais dos pacientes migrarem para um banco de dados unificado, o qual é gerenciado pelo centro de coordenação de dados do estudo. O banco de dados é congelado (bloqueado) impedindo que novas alterações sejam realizadas nos dados reunidos. Com a utilização do banco um variado conjunto de registros agrupados são comparados. A análise do desfecho clínico prossegue justamente por intermédio deste recurso, onde o comportamento dos pacientes de cada braço do ensaio (grupo de tratamento) é confrontado.⁹⁰

Assim, são atribuídas correlações entre o estado de saúde e característica destes pacientes, das terapias e suas doses ministradas, bem como do período das intervenções e do tempo de resposta clínica. O conjunto destas variáveis combinadas em cada braço do estudo permite estabelecer comparativamente qual o tratamento durante o ensaio produziu melhores

⁸⁸ NOBRE, Moacyr Roberto Cuce; BERNARDO, Wanderley Marques; JATENE, Fábio Biscegli. A prática clínica baseada em evidências: Parte III Avaliação crítica das informações de pesquisas clínicas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 2, p. 221-228, 2004.

⁸⁹ FRIEDMAN, Lawrence M. et al. Issues in Data Analysis. In: **Fundamentals of clinical trials**. London: Springer, 2010, p.345-390

⁹⁰ MASSARO, Joseph. Experimental design. In: ROBERTSON, David. WILLIAMS, Gordon H. In: **Clinical and Translational Science: principles of human research**. London: Academic Press, 2009. p. 41-57.

resultados e se estes resultados são expressivos a ponto de obterem a representatividade estatística pretendida.⁹¹ Em outras palavras, significa confirmar se os desfechos clínicos observados não são meramente eventos aleatórios, mas que traduzem um comportamento padrão, ou predominante, capaz de ser extrapolado para o mundo real (fora do ambiente da pesquisa).

Para que a análise não seja enviesada com conclusões tendenciosas ou vinculada a eventos aleatórios, alguns procedimentos são adotados durante o ensaio. Um destes procedimentos é a distribuição pelos braços do estudo de pacientes em condições similares de saúde, de maneira que os grupos de tratamento estejam equilibrados. O intuito é de que as diferenças nos resultados entre os braços do ensaio não sejam ocasionadas em razão do estado prévio de saúde destes indivíduos, mas em virtude dos esquemas de tratamento distintos aplicados em cada grupo.⁹²

Entretanto, em detrimento desta conduta, ocorre que frequentemente são excluídos na participação dos ensaios os indivíduos enfermos que apresentem idade elevada, maior debilidade, ou façam uso de outros medicamentos. Tal exclusão implica no risco de uma série de eventos adversos não detectados durante os ensaios e observados somente após a comercialização do produto, na chamada fase 4, quando um amplo e variado número de pacientes passam a fazer uso do recurso terapêutico aprovado.⁹³

Por outro lado, incluir estes pacientes que apresentem maior gravidade e/ou complexidade implica em um problema adicional, pois eles são mais propensos a abandonar o estudo ou serem excluídos pelo investigador durante o andamento do ensaio. Estas baixas de pacientes (bem no curso da pesquisa) alteram o número de inscritos planejado pelo estudo e por consequência interferem diretamente na amostragem calculada. Do mesmo modo, análises delimitadas em subpopulações no ensaio, como “asiáticos”, “mulheres”, “jovens”, ou outras classes específicas, são causas que também enfraquecem o poder estatístico do estudo, pois quanto menor o conjunto de pacientes observados, maior é a chance de serem obtidos achados aleatórios.⁹⁴ E deste modo, torna-se difícil realizar análises mais situadas nestes desenhos de pesquisa.

⁹¹ HARLAN, W. R. Clinical Trials. In: HEGGENHOUGEN, H. K. (Ed.). **International Encyclopedia of Public Health**. San Diego: Academic Press, 2008. p. 752-753.

⁹² FRIEDMAN, Lawrence M. et al. Issues in Data Analysis. In: **Fundamentals of clinical trials**. London: springer, 2010, p.345-390.

⁹³ FRIEDMAN, Lawrence M. et al. Assessing and Reporting Adverse Events In: **Fundamentals of clinical trials**. London: springer, 2010, p.215-232.

⁹⁴ HARLAN, W. R. Clinical Trials. In: HEGGENHOUGEN, H. K. (Ed.). **International Encyclopedia of Public Health**. San Diego: Academic Press, 2008. p. 748-749.

Posto isto, o que se constata sobre os desfechos clínicos em um ensaio é que seus resultados, diferente do que se poderia imaginar, não são descobertas científicas na acepção da palavra. Ainda que a tentativa seja fornecer um conhecimento generalizável produzido por comparações, não existe um resultado único, pronto a ser revelado, que poderia ser alcançado independente da trajetória de investigação traçada. Muito pelo contrário. As respostas fornecidas por um ensaio clínico quanto ao seu desfecho são desde o princípio construídas. Há um esforço continuamente empreendido durante o estudo de ajustar os dados na tentativa de que ao final eles possam confirmar a hipótese prevista ou resultado pretendido. Nesta investida, determinados pacientes são selecionados enquanto outros são excluídos, certos desfechos clínicos são priorizados como primários ao lugar dos demais, medidas e percentuais são convencionados em escalas de padrão de aferição. E tudo isto impõe uma atenção não somente ao resultado do desfecho clínico, mas, acima de tudo, em como tal resultado é alcançado. A respeito deste aspecto a seção seguinte apresenta maiores detalhes.

Divulgação dos resultados

Durante a condução de um ensaio clínico, em grande parcela do tempo, preserva-se a confidencialidade dos dados mais sensíveis enquanto eles ainda são acumulados e examinados pela equipe de pesquisadores. Todavia, qualquer experimento chegado ao término da investigação segue a lógica de transmitir seus resultados produzidos e torná-los públicos, conhecidos. Do mesmo modo, a divulgação dos resultados nos ensaios clínicos é essencial, posto que a credibilidade de suas evidências fornecidas requer um esforço retórico desenvolvido através da sua publicidade. Neste caso, mais do que resultados positivos, importa que autoridades regulatórias e comunidade de especialistas sejam convencidas acerca das afirmações conduzidas pelo estudo.⁹⁵

Consequentemente, a maneira de transmitir os resultados é adaptada ao público a que se pretende alcançar, naquilo que determinada audiência espera observar para manifestar anuência. No caso de um ensaio clínico que almeja comprovar a segurança e eficácia de uma terapia inovadora, o objetivo inicial do estudo é obter a aprovação junto às autoridades regulatórias a fim de que o tratamento proposto seja utilizado em larga escala, sem impedimentos legais. Seguindo esta premissa, a comunicação dos resultados é submetida na forma de relatório aos organismos de vigilância competentes. Mais do que a divulgação sobre

⁹⁵ HORTON, Richard. The rhetoric of research. **BMJ**, v. 310, n. 6985, p. 985-987, 1995.

os desfechos clínicos favoráveis, interessa para as agências que estes relatórios contemplem uma descrição clara e compreensível sobre como os resultados foram produzidos. Isto exige um detalhamento acerca das informações clínicas, dos métodos empregados e das considerações estatísticas seguidas, de maneira que não permaneçam dúvidas sobre a segurança e eficácia do tratamento nas condições especificadas.^{96,97}

A persuasão dos órgãos de regulação, no entanto, não é plenamente satisfatória. Os resultados podem ser comunicados de forma bem-sucedida e induzir com êxito a aprovação regulatória do recurso terapêutico. Contudo, a relevância do ensaio, bem como a ampla adesão de futuros pacientes ao tratamento defendido, requer o escrutínio de um número muito maior de especialistas. Em outros termos, é imprescindível a repercussão dos resultados entre os representantes da comunidade médica e científica, algo que fundamentalmente é promovido através do relato publicado em artigos de periódicos especializados de alta circulação.

Uma publicação não se restringe obrigatoriamente à divulgação dos resultados finais de uma pesquisa. Inclusive é uma prática habitual, durante a condução de muitos ensaios, o lançamento em periódicos de trabalhos preliminares que separadamente informam a respeito da revisão de literatura realizada, sobre o desenho metodológico planejado, os objetivos pretendidos e as estimativas esperadas. Estes trabalhos costumam ser publicados antes da conclusão da pesquisa, mas, até mesmo nos artigos que apresentam os resultados finais, a preparação do manuscrito é um evento iniciado com relativa antecedência, ainda com a investigação em curso.⁹⁸

O processo de publicar mobiliza particular atenção, pois exige uma série de tomadas de decisões dos responsáveis pelo estudo. Para atender tais obrigações é comum que um comitê de redação seja criado. Seu objetivo é resolver questões cruciais em aberto, por exemplo, o número de publicações, os enfoques a serem tratados por cada um dos trabalhos, bem como a escolha dos periódicos para submissão dos artigos. Além disso, o comitê estabelece (para cada artigo previsto) quais autores irão assinar os trabalhos, a ordem dessas autorias e que competências os investigadores elencados terão na composição dos textos. As

⁹⁶BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 200, de 26 de dezembro de 2017. Estabelece os requisitos mínimos para a concessão e renovação do registro de medicamentos. Brasília, DF, 2018. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3836387/%283%29RDC_200_2017_COMP.pdf/6316bee6-095d-426b-9398-6b1f659078b5>. Acesso em: 15 de outubro de 2020.

⁹⁷ ZOON, Kathryn C. YETTER, Robert A. The Regulation of Drugs and Biological Products In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.79-90.

⁹⁸ ALFONSO, Fernando et al. Publication of Clinical Trials in Scientific Journals: Editorial Issues. **Revista Española de Cardiología (Internet)**, v. 59, n. 11, p. 1206-1214, 2006.

decisões são previamente acordadas e algumas delas informadas desde o protocolo clínico do ensaio, como no caso das regras de autoria, que costumam condicionar a entrada de autores no artigo aos investigadores que proporcionalmente tenham inscrito o maior número de pacientes no estudo.⁹⁹

Concretizada a opção por determinado periódico científico, em sequência, novos requisitos precisam ser atendidos. É fundamental que o texto que comece a ser preparado respeite a formatação estabelecida pela política editorial da revista selecionada. Isto demanda um trabalho de adaptação, cujos dados da pesquisa são enquadrados ao padrão exigido pelo periódico. Observa-se, deste modo, a quantidade de caracteres permitidos; as subdivisões impostas ao texto; os formatos e número limitados de gráficos, tabelas e figuras; assim como o modelo convencionado de citação. Ademais, os revisores da revista podem levantar questões ou suscitar esclarecimentos sobre determinados pontos do artigo que impliquem em correções e adendos para o aceite da publicação.¹⁰⁰ E todos estes aspectos mencionados influenciam diretamente na capacidade de expor e argumentar sobre os resultados, pois a redação do trabalho é construída conforme as possibilidades admitidas pelo periódico.

Não obstante as especificações de cada periódico, existe um significativo consenso quanto à divulgação dos dados de um ensaio clínico em termos do que é pertinente ser compartilhado para uma compreensão satisfatória sobre um estudo. Parte deste movimento consensual é oriundo de iniciativas como a diretriz *Consolidated Standards Of Reporting Trials* (CONSORT)¹⁰¹, a qual apresenta recomendações seguidas por um grande número de revistas médicas. Como elementos-chave considerados pela diretriz são destacadas a divulgação sobre os objetivos e hipóteses do ensaio; critérios de elegibilidade utilizados no recrutamento de pacientes; a discriminação dos lugares que coletaram os dados; o detalhamento de todas as intervenções realizadas durante a investigação; o tamanho da amostra; a contabilização de desistências de pacientes em cada grupo de tratamento; as medidas e métodos estatísticos seguidos; além de informações sobre a randomização e tipo de mascaramento adotado.¹⁰²

⁹⁹ MACHIN, David; FAYERS, Peter M. Reporting. In: **Randomized clinical trials: design, practice and reporting**. London: John Wiley & Sons, 2010, p.140-143.

¹⁰⁰ PEREIRA, Maurício Gomes. Artigos científicos: como redigir, publicar e avaliar. In: **Artigos científicos: como redigir, publicar e avaliar**. 2013. p.193-326.

¹⁰¹ CONSORT (Consolidated Standards Of Reporting Trials) engloba várias iniciativas desenvolvidas pelo CONSORT Group para aliviar os problemas decorrentes de relatórios inadequados de ensaios clínicos randomizados. A iniciativa surgiu através do encontro em 1993 de 30 especialistas - editores de revistas médicas, analistas de ensaios clínicos, epidemiologistas e metodologistas que se reuniram em Ottawa, Canadá, para discutir maneiras de melhorar a divulgação de ensaios clínicos randomizados. Outros encontros posteriores possibilitaram atualizações sobre a forma de relatar os resultados de ensaios clínicos randomizados.

¹⁰² PIAGGIO, Gilda et al. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the

A definição de um conjunto de dados obrigatórios no relato científico evita exposições evasivas e imprecisas, o que colabora para que os leitores tenham maior segurança na tomada de decisão ao admitirem uma evidência como confiável. Neste sentido, os resumos presentes nos artigos também exigem especial atenção. A razão principal se deve ao trabalho de revisão sistemática (comumente utilizado para o acesso das melhores evidências médicas disponíveis). O emprego deste método de busca demanda muitas vezes uma primeira leitura breve e condensada de um elevado número de trabalhos publicados, de forma que seja possível avaliá-los em tempo hábil. Algo que, portanto, torna aquele resumo que seja bem estruturado, claro e preciso como elemento decisivo para o acolhimento da publicação na revisão sistemática inicialmente conduzida. Não por acaso, muitos periódicos adotam diretrizes exigindo que informações como objetivo, desenho, ambiente da pesquisa, participantes envolvidos, medições, resultados e conclusões sejam todos contempladas, de antemão, na sinopse do trabalho.¹⁰³

Mesmo com o auxílio de normas, diretrizes ou convenções, um aspecto de recorrente imprecisão no relato de ensaios clínicos em artigos científicos é a adequada creditação dos participantes da investigação. Esta nem sempre é uma questão declarada de forma pertinente. Os ensaios multicêntricos, por exemplo, costumam abranger dezenas, ou até centenas de condutores clínicos, além de contarem com profissionais de estatística, de gerenciamento de dados e de monitoramento de segurança (que igualmente colaboram com a produção do ensaio). Nas publicações, este abrangente coletivo muitas vezes é omitido em sua totalidade. Uma alternativa seguida por alguns locais é que a extensa lista de colaboradores seja divulgada na forma de suplemento ao artigo correspondente.¹⁰⁴ Afinal, a estrutura convencional de artigos acadêmicos limitam a um número reduzido de investigadores o campo destinado à autoria

Pressupõe-se portanto que, os autores que assinam o artigo (diferente dos demais componentes), sejam aqueles que realizam uma contribuição substancial para a elaboração do manuscrito submetido. E de fato apenas um pequeno número de pesquisadores são encarregados da análise e/ou interpretação dos dados coletados pela ampla maioria dos investigadores integrantes de um ensaio multicêntrico. No entanto, a lista de autoria nestes artigos, em muitos casos, também é impropriedade. Há uma prática usual nos grandes ensaios

CONSORT statement. *Jama*, v. 295, n. 10, p. 1152-1160, 2006.

¹⁰³ FRIEDMAN, Lawrence M. et al. Reporting and Interpreting of Results. In: **Fundamentals of clinical trials**. London: springer, 2010, p.411-425.

¹⁰⁴ FLANAGIN, Annette; FONTANAROSA, Phil B.; DEANGELIS, Catherine D. Authorship for research groups. *JAMA*, v. 288, n. 24, p. 3166-3168, 2002.

patrocinados pela indústria de se recorrer a autoria fantasma, onde um escritor oculto é contratado exclusivamente para redigir o texto, sem que lhe seja dado os devidos créditos na autoria.¹⁰⁵ E o mais grave é que, nestas circunstâncias, parte dos investigadores que figuram na autoria talvez tenham exercido uma contribuição nula ou pouco efetiva na elaboração do trabalho escrito. Suas menções na autoria do trabalho podem representar um mero reconhecimento, ou premiação, pela quantidade de pacientes que tenham inscrito no ensaio.

Pelos casos assinalados é perceptível um forte controle sobre o que é produzido e disseminado em estudos com esta característica, onde principalmente restringe-se de maneira substancial aqueles que podem falar em nome do ensaio. E isto não se limita apenas à publicação de periódicos. Em outros canais de divulgação (de menor repercussão), tais como conferências, palestras e reuniões, é habitual que as decisões sobre a confecção de materiais e apresentações se mantenham centralizadas também com o comitê de redação do ensaio clínico. Da mesma forma, o investigador local que tenha colaborado no ensaio não possui o arbítrio para publicar, por iniciativa própria, interpretações pessoais sobre os dados coletados em sua localidade. Qualquer projeto neste sentido esbarra na resistência do patrocinador do ensaio, tendo em vista que, o resultado de apenas um centro de pesquisa, pode não refletir no resultado do todo.¹⁰⁶

Diante do exposto, não restam dúvidas que o domínio e centralização da divulgação dos dados atende a um propósito primordial: a uniformidade dos resultados. Como visto até aqui, um ensaio que propõe avaliar os efeitos de uma terapia qualquer, depende de que um número expressivo de pacientes responda positivamente ao experimento para que então a eficácia seja comprovada. Toda lógica empreendida neste processo sustenta-se na reunião integral dos dados sobre a ampla e diversa população participante observada e a proporcionalidade de respostas satisfatórias em relação ao todo. O poder da prova, portanto, reside justamente na capacidade de agregar tal coletivo em favor da evidência. Qualquer iniciativa posterior de explorar os dados, seja de forma parcial, situada ou por intermédio de critérios distintos, representa uma ruptura e ameaça ao projeto inicial, pois pode fornecer novas interpretações, pondo em xeque a construção da evidência original.

Logo, o papel do comitê de redação em um ensaio, ao mesmo tempo que envolve deliberar sobre as formas e os meios de divulgação dos dados, também opera como um recurso de estabilidade das evidências produzidas. Pelo controle da comunicação sobre a

¹⁰⁵ SISMONDO, Sergio. Ghost management: how much of the medical literature is shaped behind the scenes by the pharmaceutical industry?. **PLoS medicine**, v. 4, n. 9, p. e286, 2007.

¹⁰⁶ MACHIN, David; FAYERS, Peter M. Reporting. In: **Randomized clinical trials: design, practice and reporting**. London: John Wiley & Sons, 2010, p.140-143.

pesquisa, preserva-se a uniformidade do discurso, impedindo outras maneiras de se interpretar e transmitir os resultados, assim não desagregando o esforço anteriormente empreendido na produção da evidência inicial. E assim chega-se ao fim da descrição realizada neste capítulo sobre o percurso seguido por um ensaio clínico. Contudo, após o relato deste trajeto, é importante que se façam ainda as últimas considerações sobre seu funcionamento.

Máquina de significação

A circunscrição sobre o conjunto de elementos e práticas que compõem um ensaio clínico é finalizada. Fatalmente o trabalho de delineamento é algo inconcluso, pois sempre há muito mais participando em conjunto, do que se pode captar. No entanto, mesmo diante da imprecisão inevitável, fica evidente ao final deste capítulo, tendo percorrido cada etapa da pesquisa, que os ensaios clínicos não representam apenas um método, ou um registro. Os ensaios são verdadeiramente uma tecnologia no sentido mais peremptório da palavra. São uma tecnologia projetada para mobilizar e articular pessoas e objetos em aplicação coordenada. Os itens listados ao longo deste texto e reapresentados abaixo não mentem.

Moléculas; cultura de célula; animais de laboratório; patologias; manifestações clínicas; revisão de literatura; artigos referenciados; protocolo; patrocinadores; recursos financeiros; orçamentos; cronogramas; amostras biológicas; equipamentos de imagem; exames diagnósticos; biomarcadores; métricas; laudos médicos; aparelhos de aferição; medicamentos; placebos; manuais técnicos; agulhas; tubos de coleta; caixas térmicas; centrífugas; reagentes; agências reguladoras; licenciamentos de importação; comitês éticos de pesquisa; plataforma de registros; pareceres; investigador-principal; bioestatísticos; centro de coordenação de dados; hospitais; centros de pesquisa; investigadores clínicos; sub-investigadores; coordenadores de pesquisa; farmacêuticos; enfermeiros; técnicos de laboratório; auditores; monitores; roteiros de inspeção técnica; pacientes; termos de consentimento; sistema de inscrição randomizada; notificações de eventos adverso; calendários de visitas; entrevistas; diários de pacientes; documentos-fonte; arquivos; computadores; fichas clínicas; banco de dados; desfechos clínicos; cálculos de amostragem; relatório final de pesquisa; registro de aprovação; periódicos; editores; pareceristas; comitê de redação; artigos e conferências são alguns dos exemplos.

A variedade destes elementos, quando atuantes no desenrolar de um ensaio, permite pensar que outras formas de produção científica se pareçam quase como atividades artesanais.

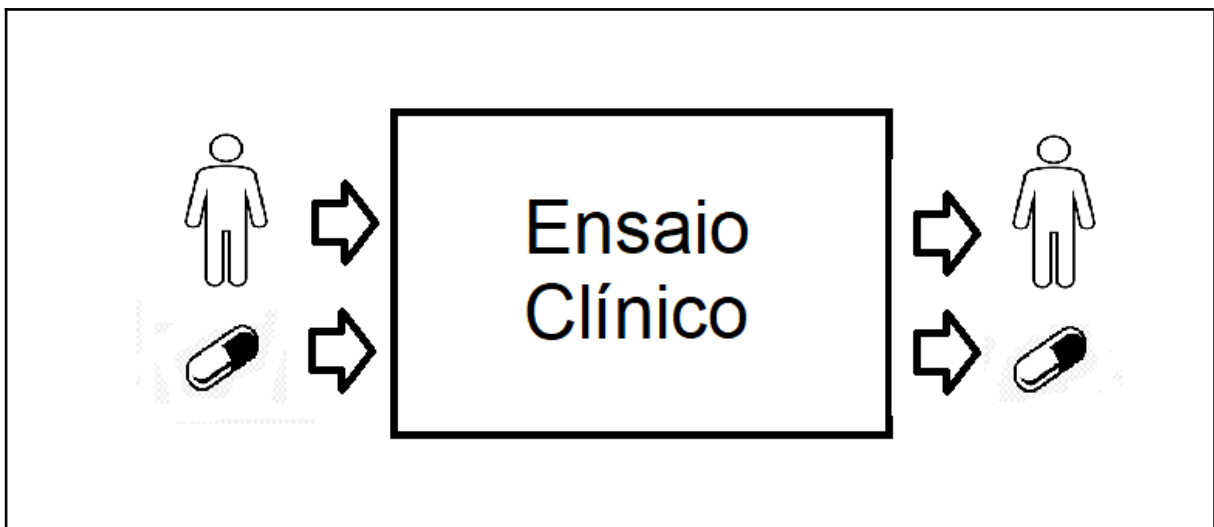
Ao passo que os ensaios clínicos, quando dispendo desta robusta estrutura, pouco se assemelham à pesquisa acadêmica convencional. Neste sentido, não é mero acaso que a parcela preponderante dos ensaios de maior complexidade seja fomentada pela indústria farmacêutica e que conseqüentemente seus desenhos sejam projetados sob o comando das próprias patrocinadoras. A ligação intrínseca, indubitavelmente, reproduz um modo particular de funcionamento destes ensaios, aproximando-os da lógica industrial.

Na defesa da afirmativa anterior, basta enumerar alguns predicados: aplicação financeira dispendiosa; celeridade nas decisões; excessiva divisão do trabalho em reduzidas funções especializadas; padronização das condutas; manutenção de rotinas; otimização de recursos; rígido controle de práticas descentralizadas; amplo domínio sobre o desenvolvimento; escalas de grandeza elevadas e produto final com larga cobertura de propagação. Todas as características mencionadas podem ser claramente atribuídas a um processo industrial¹⁰⁷, mas fato é que, conforme observado neste capítulo, estes também são elementos comuns ao modelo de muitos ensaios clínicos.

Portanto, diante deste exercício de similitudes, não é equivocado afirmar que a dinâmica dos ensaios pode ser comparada com o funcionamento de um maquinário industrial. No movimento da máquina, as peças trabalham interligadas para, de forma pré-determinada e em operações sequenciais, converterem um volume impressionante de recursos primários em elementos refinados. Do mesmo modo, um sem-número de pacientes ingressam num ensaio clínico, seus comportamentos observados transformam-se em uma profusão de dados que, em último estágio, são convertidos em evidência informada. A diferença talvez provenha de que, neste último caso, o produto final é um elemento mais próximo da ordem do intangível, o que permite qualificar os ensaios como uma “máquina de significação” (figura 12).

¹⁰⁷ MALERBA, Franco; ORSENIGO, Luigi. The evolution of the pharmaceutical industry. **Business History**, v. 57, n. 5, p. 664-687, 2015.

Figura 12 - Máquina de significação



Fonte: elaboração própria

A figura acima representa de forma rudimentar a máquina de significação ao centro, bem como o paciente voluntário e a terapia testada figuram nos dois extremos do esquema, isto é, antes e após a passagem pela máquina. Exemplificando de uma forma abstrata, quando estes dois elementos entram pelo aparato, eles se conectam ao arranjo e tornam-se parte da “engrenagem” da máquina. Ambos trafegam pelo circuito de operações pré-determinadas que foram planejadas no protocolo clínico do ensaio. Tal como uma linha de produção, a cada etapa do processo, a fabricação vai adquirindo forma, até que o itinerário previsto seja completamente realizado e obtenha-se a produção final, isto é, a evidência contra ou a favor da terapia testada.

Da pequena ilustração apresentada, o mais importante a ser extraído é que, tanto paciente quanto terapia, depois de passarem pela máquina, podem sair dela transformados, como entes representados de forma distinta. Isto porque, a evidência produzida, quando em favor do tratamento avaliado, tem a capacidade de alterar os sentidos de início atribuídos aos dois elementos. Deste modo, o que antes era uma terapia identificada como “experimental”, torna-se o “tratamento indicado”, enquanto que o paciente “enfermo” adquire a condição de “curado”, “estabilizado”, ou com “melhora significativa”. Neste contexto, a significação é um ato de produção¹⁰⁸ da máquina (ensaio), um evento de participação coletiva do qual as partes mobilizadas durante o processo possuem pouca ingerência, mas que ao mesmo tempo, na eventual ausência de uma peça, não há como ser concretizada tal significação.

Entretanto, é ilusório pensar que em razão de imputar sobre a máquina este poder, que a prática de significar pacientes e terapias seja uma produção impessoal, destituída de

¹⁰⁸ GREIMAS, Algirdas Julien; COURTÉS, Joseph. **Dicionário de semiótica**. São Paulo: Cultrix, 1979.

interesses e valores humanos. Langdon Winner (2017)¹⁰⁹ comprova o contrário, quando apresenta em célebre artigo um exemplo singular das intencionalidades por trás de uma tecnologia, o que muito pode ajudar na compreensão final sobre o funcionamento dos ensaios clínicos neste capítulo. O autor cita o caso emblemático, no início do século XX, referente à construção pelo empreiteiro Robert Moses de alguns viadutos localizados em Nova Iorque que, estranhamente, foram projetados numa altura rebaixada de 2,5m. Com base na biografia do empreiteiro em questão, ele afirma:

“Os motivos para isso refletem os preconceitos de classe social e racial de Moses. Proprietários de automóveis, brancos, de “classe alta” ou “classe média burguesa” ... estariam livres para usar as avenidas do parque para recreação e deslocamento. Pessoas pobres e negros, que normalmente usavam transporte público, eram mantidas afastadas dessas estradas, porque os ônibus com mais de 3 metros de altura não podiam passar pelos viadutos.”

Partindo deste exemplo, constata-se, por mais improvável ou imperceptível, que as tecnologias inevitavelmente materializam interesses particulares de pessoas. Nos viadutos de Nova Iorque, em ensaios clínicos, ou acerca de qualquer outro artefato, existe um projeto intencional de seus idealizadores no modo como tecnologias são concebidas e funcionam para atingirem uma determinada finalidade. Nem sempre estes interesses são completamente explícitos, afinal, quem imaginaria de imediato que, passadas tantas décadas, os viadutos mencionados foram planejados para segregar e não, do contrário, para promover comunicação? A incompreensão apenas deixa de existir quando o empreiteiro torna-se conhecido.

Conclui-se, portanto, que parte fundamental da compreensão sobre o funcionamento de um ensaio clínico consiste no reconhecimento do projetista que o desenha. Ele é o responsável por escrever o *script* da máquina de significação e, se existem aspirações adicionais ao óbvio interesse de produzir uma evidência científica, a chance de discerni-las está em não perder de vista os vestígios deixados por este projetista. Quanto a esta constatação, o exemplo fornecido por Langdon Winner ainda pode orientar para uma última reflexão. Se as pistas de Nova Iorque produziam um efeito oposto ao que era em princípio presumível (segregação), o que dizer a respeito dos ensaios? É possível que a máquina de significação seja projetada não apenas para produzir evidências, mas também para um efeito inverso, a não-evidência? Numa conjectura nesta direção, a funcionalidade da máquina incluiria, além de significar, o papel de atrair para o seu interior e manter disciplinado, sob

¹⁰⁹ WINNER, Langdon. Artefatos têm política? **Analytica**. Revista de Filosofia, v. 21, n. 2, p. 195-218, 2017.

controle, aqueles com potencial de produzir suas próprias evidências, inviabilizando-as. E assim como na rodovia, que condiciona a entrada no espaço urbano somente aos que privilegia, a máquina cumpriria comportamento similar de impedir aos indesejáveis o poder da significação. Esta parece ser uma suposição promissora na sequência dos próximos capítulos.

Capítulo 2

Do reducionismo Biomédico para outras palavras

A biomedicina é um campo de práticas híbridas, formada entre os princípios da medicina (focados na terapêutica) e os fundamentos da biologia humana (centrados na pesquisa da morfologia e fisiologia)¹. Desta interseção entre cuidado médico e investigação científica que o campo biomédico desenvolve-se, sobretudo produzindo evidências direcionadas para elaboração ou aprimoramento de formas de tratamento e análise diagnóstica.

Como parte integrante das ciências naturais, a biomedicina é herdeira de uma perspectiva positivista de ciência, onde valoriza-se demasiadamente o rigor do método científico na explicação objetiva e racional da realidade. Os experimentos controlados são parte integrante e crucial neste processo. Pela verificação em experimentos que hipóteses formuladas são testadas e, se confirmadas, tendem a respaldar estatutos de verdade, que por sua vez definem, de modo prescritivo, entre o que é normal e patológico, sobre quais procedimentos são seguros e eficazes².

Contudo, há um caráter reducionista no seguimento desta lógica quando os experimentos herméticos, planejados em condições ideais, tem seus achados extrapolados para além de seu ambiente circunscrito³. Parte desta redução da realidade decorre em razão do domínio biomédico não considerar em certos casos variáveis presentes sobretudo na vida social e com potencial interferência sobre os resultados produzidos. Afinal, ainda que desenhos metodológicos e procedimentos padronizados pareçam neutros, eles são produto de mãos humanas, situadas em um tempo e um lugar. Logo, traduzem valores, aspirações e juízos presentes em uma determinada sociedade.

Ademais, outro fator de redução flagrante da realidade concentra-se na generalização de experiências limitadas, mas postas como regra universal, ignorando desta forma a multiplicidade de indivíduos, a diversidade de lugares e a existência de racionalidades alternativas presentes no mundo, restringindo assim demasiadamente o olhar ao fenômeno observável como única experiência de vida válida.⁴ Os ensaios clínicos são parte integrante

¹ CAMARGO JR, Kenneth Rochel de. A biomedicina. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 15, p. 177-201, 2005.

² CANGUILHEM, G. **O normal e o patológico**. Rio de Janeiro: Forense Universitária, 2009.

³ AYRES, José Ricardo. Uma concepção hermenêutica de saúde. *Physis: revista de saúde coletiva*, v. 17, p. 43-62, 2007.

⁴ SANTOS, Boaventura de Sousa. **Um discurso sobre as ciências**. São Paulo: Cortez, 2010, p. 73-79.

desta lógica e tendem igualmente a reproduzir o reducionismo biomédico sobre a realidade. No capítulo anterior os ensaios foram apresentados como uma colossal máquina de produção de evidências.

O minucioso mecanismo de suas engrenagens, com procedimentos minimamente controlados, pode fornecer a falsa impressão de que seriam capazes de apreender qualquer realidade com profunda riqueza de detalhes. No entanto, a técnica dissociada da aspiração de seus projetistas e demais participantes em ato inviabiliza uma compreensão satisfatória sobre o processo de produção de evidências, assim como suas potenciais limitações e incongruências.

Deste modo, o exercício neste capítulo, de buscar outras palavras, nada mais expressa que examinar diferentes referenciais para além do campo biomédico. Outras palavras, portanto, significam outros modos de retratar e transmitir a cerca de um mesmo assunto anteriormente explorado, mas posto sob nova perspectiva, sob nova representação, em novo vocabulário. Algo que, neste caso, expressa compreender, pelo olhar das Humanidades, os ensaios clínicos mais a fundo.

Os ensaios sob outras lentes

Este enfoque não é um caminho inexplorado, tendo em vista que um número relevante de autores ao longo das últimas décadas têm se debruçado em estudar os ensaios clínicos explorando diferentes questões sócio-antropológicas. Os autores que seguem esse objetivo apresentam exemplos significativos em que os encontros entre ciências e sociedades produzem resultados diferentes da racionalidade exclusivamente técnica.

Um ponto central nestes discursos é a influência comercial das *Big Pharmas* nos desenhos de pesquisa clínica, por sua vez controlam as agendas de pesquisas voltadas para o estudo de terapias de maior apelo econômico^{5,6}. Alguns autores inclusive descrevem casos de manipulação dos dados de pesquisa objetivando superestimar o produto terapêutico investigado para obtenção de resultados financeiros satisfatórios^{7,8}, além de influência direta

⁵ RAJAN, Kaushik Sunder. **Pharmocracy**: Value, politics, and knowledge in global biomedicine. London: Duke University Press, 2017, p. 1-36, 193-228.

⁶ ANGELL, Marcia. **A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos**. Como somos enganados e o que podemos fazer a respeito. Rio de Janeiro: Record, 2007. p. 111-130, 151-186.

⁷ GOLDACRE, Ben. **Bad pharma**: how drug companies mislead doctors and harm patients. New York: Macmillan, 2014, p.122-239.

⁸ MCGOEY, Linsey. Pharmaceutical controversies and the performative value of uncertainty. **Science as Culture**, v. 18, n. 2, p. 151-164, 2009.

destas empresas em como os artigos publicados são redigidos, interferindo portanto no que deve ser relatado ou omitido⁹.

Há também abordagens sobre o modo que os resultados são generalizados, ofuscando especificidades locais adversas.¹⁰ Bem como existem referências que mencionam os conhecimentos e culturas locais concorrentes ameaçando a primazia e autoridade do conhecimento biomédico.¹¹ Em situação oposta, estudos que relatam experiência de construção coletiva entre especialistas e leigos como no caso de portadores de HIV atuando conjuntamente na formulação dos primeiros protocolos clínicos de investigação terapêutica.^{12,13}

Além disso, há trabalhos que citam a vulnerabilidade de certas populações, sobretudo de localidades mais pobres, onde há uma relativização da ética de pesquisa e os ensaios, neste contexto, apresentam-se como solução terapêutica, antes mesmo de sua validação comprovada.^{14,15} Assim como há pesquisas que descrevem redes de relações de atores sociais e o circuito produtivo de medicamentos^{16,17}, onde alguns trabalhos^{18,19} se vinculam diretamente com a economia política²⁰ aplicada aos ensaios clínicos. Existem trabalhos que exploram as relações de trabalho profissional entre médicos, técnicos e outros agentes de saúde envolvidos no desenvolvimento dos estudos clínicos^{21,22}. Por fim, trabalhos que

⁹ SISMONDO, Sergio et al. **Ghost-managed medicine: Big pharma's invisible hands**. Mattering Press, 2018.

¹⁰ BRIVES, Charlotte; LE MARCIS, Frédéric; SANABRIA, Emilia. What's in a context? Tenses and tensions in evidence-based medicine. **Medical Anthropology**, v. 35, n. 5, p. 369-376, 2016.

¹¹ ADAMS, Vincanne et al. The challenge of cross-cultural clinical trials research: case report from the Tibetan autonomous region, People's Republic of China. **Medical Anthropology Quarterly**, v. 19, n. 3, p. 267-289, 2005.

¹² EPSTEIN, Steven. The construction of lay expertise: AIDS activism and the forging of credibility in the reform of clinical trials. **Science, Technology, & Human Values**, v. 20, n. 4, p. 408-437, 1995.

¹³ EPSTEIN, Steven. **Impure science: AIDS, activism, and the politics of knowledge**. Sacramento: Univ of California Press, 1996.

¹⁴ GRANT, Jenna M. From subjects to relations: Bioethics and the articulation of postcolonial politics in the Cambodia Pre-Exposure Prophylaxis trial. **Social studies of science**, v. 46, n. 2, p. 236-258, 2016.

¹⁵ LE MARCIS, Frédéric; ROUAMBA, George. Trial and routine: on the problematic relation between routine care and "private actors" within West-African health services (Burkina Faso). **Curare**, v. 36, n.3, 2013.

¹⁶ BICUDO, Edison. **Pharmaceutical research, democracy and conspiracy: International clinical trials in local medical institutions**. London: Routledge, 2016.

¹⁷ LAKOFF, Andrew. The Right Patients for the Drug: Pharmaceutical Circuits and the Codification of Illness. In: **The Handbook of Science and Technology Studies**. 11 (Ed.). London: The MIT Press, 2008, .741-750

¹⁸ SISMONDO, Sergio. The production and distribution of pharmaceutical clinical trial knowledge: Case studies in the political economy of scientific knowledge. In: **Science and Narratives of Nature**. Routledge, 2017. p. 305-324.

¹⁹ PETRYNA, Adriana. **When Experiments Travel: Clinical Trials and the Global Search for Human Subjects**. Princeton: Princeton University Press, 2009.

²⁰ Campo de estudo direcionado para compreensão das relações sociais de produção, circulação e distribuição de bens materiais.

²¹ FISHER, Jill A. Co-ordinating 'ethical' clinical trials: the role of research coordinators in the contract research industry. **Sociology of health & illness**, v. 28, n. 6, p. 678-694, 2006.

²² FISHER, Jill A. Institutional mistrust in the organization of pharmaceutical clinical trials. **Medicine, Health Care and Philosophy**, v. 11, n. 4, p. 403-413, 2008.

problematizam a objetividade médica representada pela padronização dos protocolos, onde a atuação dos profissionais envolvidos muitas vezes é limitada pelas diretrizes destes documentos.^{23,24}

Todavia, a questão específica sobre investigadores situados em países periféricos no que tange as suas capacidades de ação e implicações de seus trabalhos, sobretudo na realidade brasileira, são timidamente abordadas na literatura. Junior (2009)²⁵, por exemplo, comenta de maneira breve a respeito da prevalência das pesquisas financiadas e desenhadas por empresas no exterior, onde os protocolos de pesquisa são concebidos fora do país e não contemplam as características epidemiológicas, culturais e sociais do Brasil.

Oselka e Oliveira (2007)²⁶, em uma publicação oriunda de um encontro profissional, relatam de maneira pontual, sobre o problema dos pesquisadores brasileiros que entregam seus dados de pesquisas sem a possibilidade de receber os méritos devidos, tendo pouco domínio sobre os rumos da pesquisa e por consequência invisibilidade nas autorias dos trabalhos publicados. Portanto, especificamente, sobre as adversidades do investigador clínico brasileiro (em contato com os estudos multinacionais de que participa) há pouquíssimos relatos, sobretudo com investimento teórico sobre esta questão.

Em outras palavras, existe uma nítida lacuna de fontes que problematizam e discutem as condições de produção e apropriação do conhecimento fruto desta experiência local e ao mesmo tempo transnacional. Deste modo, ainda que as referências acima tratadas sejam uma importante fonte de conhecimento, compreender sobre parte deste universo requer, em complemento, um referencial teórico próprio, capaz de dar suporte adequado para a problematização e análise ao “x desta questão”.²⁷

²³TIMMERMANS, Stefan; BERG, Marc. **The gold standard: the challenge of evidence-based medicine**. Temple University Press, 2010.

²⁴ TIMMERMANS, Stefan; BERG, Marc. Standardization in action: achieving local universality through medical protocols. **Social studies of science**, v. 27, n. 2, p. 273-305, 1997.

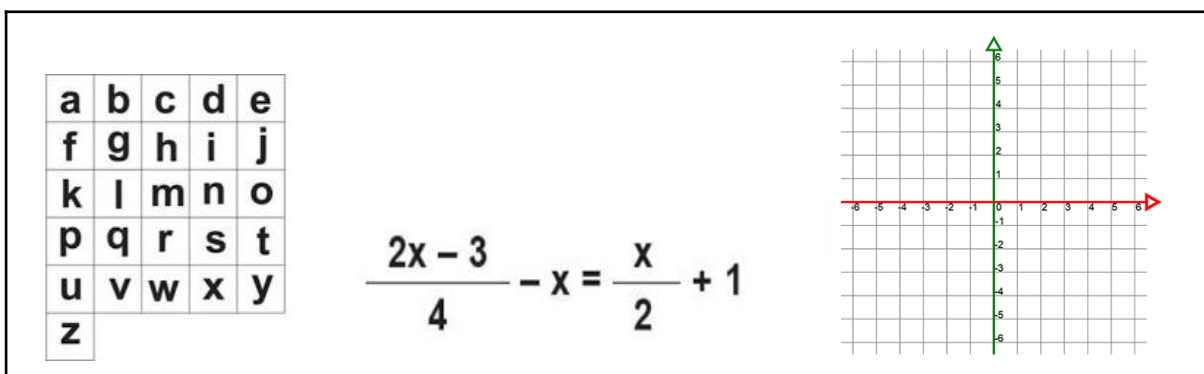
²⁵ JUNIÓR, Bruno Rodolfo Schlemper. Acesso às drogas na pesquisa clínica. **Revista Bioética**, v. 15, n. 2, 2009.

²⁶ OSELKA, Gabriel Wolf; OLIVEIRA, Reinaldo Ayer de. **Conflito de interesses em pesquisa clínica**. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, 2007, p.36.

²⁷ Os autores são destacados por seus trabalhos relevantes acerca dos ensaios clínicos, contudo não serão utilizados no prosseguimento deste trabalho, pois o critério adotado foi o de se obter os dados locais sobre as experiências observadas, sem influência de outras abordagens correlatas anteriores.

O X da questão

Figura 13 - Exemplos gráficos do X



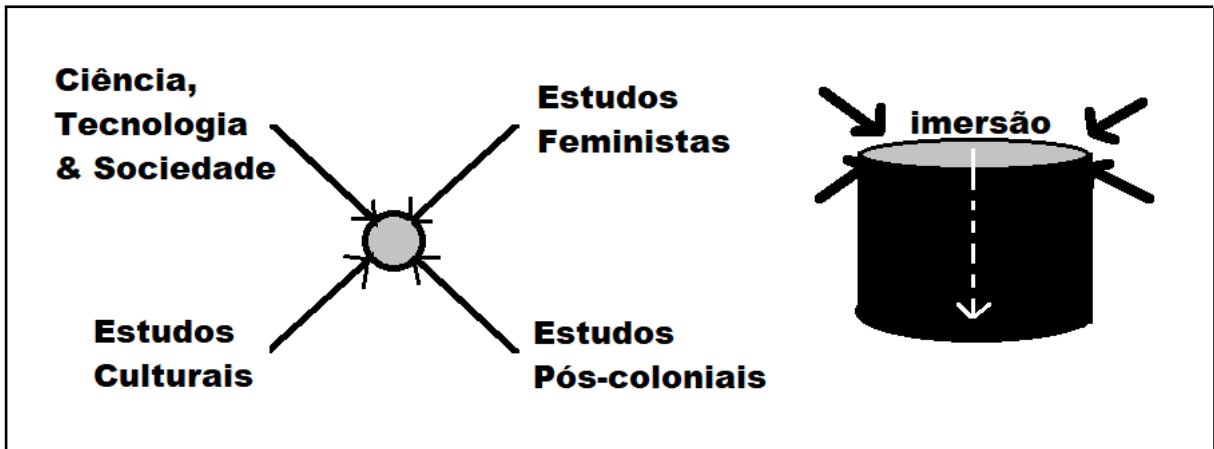
Fonte: elaboração própria

O “X” é uma grafia, mais precisamente a vigésima quarta letra do alfabeto latino. Além de representar alguns fonemas, ele pode assumir o papel de símbolo matemático, expressando neste caso uma incógnita, isto é, algo que se desconhece e há a intenção por saber. O “X” ainda pode assumir o papel de uma coordenada, uma figura geométrica formada por duas retas concorrentes que ao se tocarem definem um ponto, uma região delimitada.

Transpondo esta ideia para o presente trabalho é possível considerar que, o esforço de demarcação (comum ao exercício de fundamentação teórica), é produzido pela convergência entre diferentes proposições, que tal como retas, conectam-se quando seguem para uma mesma direção, para um mesmo lugar, constituindo assim uma determinada área comum.

Deste modo, no empreendimento de abordar sobre o trabalho situado de investigadores clínicos e suas condições de produção, a primeira pergunta que deve ser feita é: quais referências podem desempenhar pontos de contato com o eixo delimitado? Na tentativa de uma resposta, a figura seguinte pode fornecer mais uma representação para o X.

Figura 14 - Esquema teórico



Fonte: elaboração própria

Neste novo X (“o x da questão”), estão presentes quatro áreas de conhecimento interligadas pelo ponto de abordagem definido (produção de ensaios clínicos no espaço local). A busca por uma fundamentação, que por sua vez permite orientar o trabalho imersivo sobre o tema, inicialmente, requer identificar a concepção mais genérica presente das quatro correntes de pensamento elencadas na figura acima. Correntes implicam, assim como setas, na ideia de movimento, de direção.

Neste caso, cada corrente direciona para determinados problemas, agendas de pesquisa, métodos e acumulação de conhecimentos, os quais nem sempre possuem uma ligação completa e/ou direta. Assim, é oportuno um olhar sobre a origem destes campos e parte de suas trajetórias individuais a fim de que um diálogo interdisciplinar²⁸ seja construído por intermédio das correlações de abordagens presentes em cada área em favor da problemática delineada. Deste modo, é pela interseção dos campos, naquilo que pode os aproximar e os unir, que as fronteiras serão demarcadas, ou seja, entre o que será alicerce conceitual deste projeto.

Discorrer exaustivamente sobre um amplo conjunto de conceitos e autores que representam cada um destes campos não é objetivo desta pesquisa. Alguns autores já realizaram com maestria parte deste trabalho e sustentam a presente proposta. Nunes e Roque

²⁸ POMBO, Olga. Interdisciplinaridade e integração dos saberes. *Liinc em revista*, v. 1, n. 1, 2005.

(2008)²⁹, Sismondo (2010)³⁰ e Kreimer (2017)³¹ são notáveis analistas do campo CTS. Hall (2006)³² e Go (2008)³³ possuem contribuições relevantes sobre a trajetória dos estudos pós-coloniais. Bandeira (2008)³⁴ e Keller (2006)³⁵ remontam parte substancial da multifacetada teoria feminista. Mattelart (2006)³⁶ dedicou integralmente um livro para apresentar a história dos Estudos Culturais. Há também autores que tratam dos encontros, ou fusões, entre esses campos, como Good (1995)³⁷, Anderson (2002)³⁸, Mcneil (2005, 2007)^{39,40} e Pollock & Subramaniam (2016)⁴¹. Diferente dos trabalhos citados, a atenção maior estará sobre o ponto de contato, no “x da questão”.

Uma origem comum

Partindo desta premissa, há um elemento central que conecta os quatro campos. Ambos se opõem a certos sistemas hegemônicos presentes na sociedade. Os Estudos Culturais em relação a alta cultura, os estudos Pós-coloniais contra o imperialismo, os Estudos Feministas em oposição ao patriarcado e os estudos CTS com uma visão crítica, por vezes discordante, sobre a racionalidade da ciência moderna ocidental. Assim, no cerne de suas propostas, todos lutam contra a dominância das formas de organização rígidas de produção do conhecimento destas instâncias, as quais legitimam e perpetuam a autoridade de determinados indivíduos e/ou grupos e simultaneamente desconsideram o lugar de outros sujeitos.

Os quatro campos, guardada suas particularidades, reivindicam a importância de formas concorrentes, alternativas e/ou complementares de conhecer e significar o mundo para

²⁹ NUNES, J. A.; ROQUE, R. **Os estudos sobre a ciência**. In: NUNES, J. A.; ROQUE, R. (Eds.). *Objectos ímpuros: experiências em Estudos sobre a Ciência*. Porto: Edições Afrontamento, 2008. p. 13–35

³⁰ SISMONDO, Sergio. **An introduction to science and technology studies**, Oxford: Blackwell Publishing, 2010.

³¹ KREIMER, P. Los estudios sociales de la ciencia y la tecnología: ¿son parte de las ciencias sociales? **Teknokultura**, v. 14, n. 1, p. 143–162, 2017.

³² HALL, Stuart. Quando foi o pós-colonial? Pensando no limite In: **Da diáspora: identidades e mediações culturais**. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2006, p. 110-142.

³³ GO, Julian. **Postcolonial thought and social theory**. Oxford: Oxford University Press, 2016, p.1-63.

³⁴ BANDEIRA, Lourdes. A contribuição da crítica feminista à ciência. **Revista Estudos Feministas**, v. 16, n. 1, p. 207-228, 2008.

³⁵ KELLER, Evelyn Fox. Qual foi o impacto do feminismo na ciência?. **cadernos pagu**, n. 27, p. 13-34, 2006.

³⁶ MATTELART, Armand; NEVEU. **Introdução aos estudos culturais**. São Paulo: Parábola Editorial, 2006.

³⁷ GOOD, M. J. D. Cultural studies of biomedicine: An agenda for research. **Social Science and Medicine**, v. 41, n. 4, p. 461–473, 1995.

³⁸ ANDERSON, W. Postcolonial Technoscience. *Social Studies of Science*, v. 32, n. 5, p. 643–658, 2002.

³⁹ MCNEIL, M. Introduction: Postcolonial Technoscience. **Science as Culture**, v. 14, n. 2, p. 105–112, 2005.

⁴⁰ MCNEIL, M. **Feminist Cultural Studies of Science and Technology**. London: Routledge, 2007, p. 11-24.

⁴¹ POLLOCK, A.; SUBRAMANIAM, B. Resisting Power, Retooling Justice: Promises of Feminist Postcolonial Technosciences. **Science Technology and Human Values**, v. 41, n. 6, p. 951–966, 2016.

além das convenções, tradições e versões oficiais. Sem sombra de dúvidas a influência teórica predominante e responsável por esta similaridade entre as quatro abordagens mencionadas procede de uma mesma origem: o movimento pós-estruturalista. A partir do pós-estruturalismo, iniciado na década de 60 na França, que a ideia de uma verdade única, absoluta e fixa foi intensamente questionada e desconstruída primeiramente através de abordagens críticas sobre produções textuais.⁴² A partir deste enfoque que muitos trabalhos foram desenvolvidos buscando observar a multiplicidade de significados que podem coexistir em um texto, sobretudo na relação com outros registros textuais. Algo que também indicou a regra ou a versão oficial como uma relação de poder (nem sempre visível, mas intencional) em regular as formas de interpretação.

Não por acaso as produções textuais prosseguiram como lugar privilegiado de análise nos Estudos culturais, CTS, Feminista e Pós-coloniais, extatamente levando adiante este legado. Assim, estereótipos de supremacia masculina na formação do discurso científico⁴³, ou elementos de xenofobia nos romances clássicos da literatura ocidental⁴⁴, são alguns dos exemplos que ilustram como trabalhos oriundos destes campos de conhecimento herdaram de certo modo a prática do pós-estruturalismo francês, isto é, a de observar as estruturas de poder que atuam na textualidade.

Além deste ponto comum explanado, é indispensável dizer também sobre o que torna cada abordagem singular e necessária para contribuir em conjunto numa análise interdisciplinar. Neste sentido, parte das trajetórias individuais destes campos, bem como a afiliação com determinados autores e conceitos elencados é o passo seguinte para a construção de uma fundamentação teórica acerca do tema.

Estudos culturais e o conceito de Identidade

A história dos estudos culturais está diretamente associada com o Centro de Estudos Culturais Contemporâneos da Universidade de Birmingham, localizado na Inglaterra. Neste local, um corpo de teóricos em meados da década de 60, dentre os quais Stuart Hall, Raymond Williams e Edward Thompson, promoveram uma renovação da abordagem marxista ortodoxa (a qual permanecia preocupada com os aspectos econômicos e meios de produção industrial).

⁴² WILLIAMS, James. **Pós-estruturalismo**. Petrópolis: Vozes, 2013.

⁴³ MARTIN, Emily. The egg and the sperm: How science has constructed a romance based on stereotypical male-female roles. **Signs: Journal of Women in Culture and Society**, v. 16, n. 3, p. 485-501, 1991.

⁴⁴ SAÏD, E. **Orientalismo: o Oriente como invenção do Ocidente**. São Paulo: Companhia das Letras, 1990.

Ao lugar, os autores do centro buscaram trabalhar com as relações de poder e desigualdade presentes nos segmentos da sociedade britânica através de uma perspectiva cultural.^{45,46}

Até o início do século XX a cultura era atribuída de forma restrita ao sentido de alta cultura, representada por expressões artísticas de uma elite cultural. Em contraste, no conceito destes autores precursores, ela deve incorporar outros elementos da vida social, inclusive das classes populares. Assim, a cultura para os representantes deste campo tem seu conceito expandido e compreende todo o modo de vida, desde artes, crenças, leis e quaisquer outras práticas comuns a um membro de uma sociedade (independente de sua classe).⁴⁷

Esta concepção intensificou um debate sobre a relativização da cultura, entendendo-a como forma de expressão diversificada em que não há cultura melhor ou pior, mas que cada forma de cultura precisa ser entendida nos seus termos. Assim, através da abordagem dos estudos culturais, ocorre uma ruptura com os padrões universais. Não há como reconhecer portanto uma alta cultura que seja capaz de traduzir as mais elevadas expressões de técnica e beleza, tendo em vista que estes valores são retrato de uma construção social manifestada historicamente pelas relações de poder de uma classe dominante.

Inclusive, no trabalho em acompanhar como a cultura é representada e significada pelas práticas humanas, a relação de poder será uma dimensão sempre presente e pontuada pelo campo. Tal entendimento proporciona tomar diferentes expressões humanas como formas de cultura e permite olhar por exemplo para a ciência, ou para os ensaios clínicos, como uma prática cultural. Isto implica em considerar a ciência como uma cultura composta de regras e costumes próprios estabelecidos através de uma determinada convenção social ainda que transmitida para outros povos e nações, mas proveniente de um contexto específico.

Neste sentido, não somente a ciência é uma fabricação como também os membros de sua comunidade são componentes construídos socialmente a partir de suas performances ou discursos que os representem. Os estudos culturais a este respeito chamam de identidade cultural⁴⁸. A identidade posta como uma marca que identifica um indivíduo ou grupo perante outros. Um cientista ou um investigador clínico são identidades por sua vez construídas e reconhecidas culturalmente, isto é, no exercício da atividade coletiva (pesquisa). Por conseguinte, sendo uma construção não há essência tampouco solidez absoluta destas identidades.

⁴⁵ MATTELART, Armand; NEVEU. Introdução aos estudos culturais. São Paulo: Parábola Editorial, 2006.

⁴⁶ ESCOSTEGUY, Ana Carolina. Estudos Culturais: uma introdução. In: **O que é, afinal, Estudos Culturais?** Belo Horizonte: Autêntica Editora, 2010, p. 133-166.

⁴⁷ EAGLETON, Terry. Versões de cultura. In: **A ideia de cultura**. São Paulo: Editora UNESP, 2011, p. 9-50.

⁴⁸ HALL, Stuart. A centralidade da cultura: notas sobre as revoluções culturais do nosso tempo. **Educação & realidade**, v. 22, n. 2, 1997.

Para os estudos culturais, dependendo da conjuntura social poderão ser formadas diferentes identidades, ou seja, variados modos de identificar e representar os indivíduos. Em vista disso, as identidades poderão ser múltiplas e transitórias em razão dos diferentes vínculos de interação presentes na vida social. Este conceito de identidade inclusive é reforçado por produções teóricas de outros campos do conhecimento, como por exemplo os tratados mais adiante neste capítulo.

Novamente é oportuno frisar que toda forma de representação é constituída por relações de poder entre os que podem representar e os que são representados. Neste sentido, o conceito de identidade torna-se um recurso indispensável para observar quem são os investigadores de ensaios clínicos seguidos neste estudo. Em outras palavras, envolve analisar quais identidades estes assumem no curso de suas ações, ou seja, como são reconhecidos e representados, ou até mesmo suprimidos, dentro e fora dos domínios da pesquisa clínica através, sobretudo, do olhar sobre as produções científicas que de alguma forma eles participam ou são referenciados.

Por último, ainda a respeito dos estudos culturais, há algumas críticas direcionadas ao modo excessivamente teórico do campo e simultaneamente de sua ausência em tratar sobre problemas mais concretos e tangíveis em razão de sua vocação de cunho mais literário⁴⁹, algo que no entanto, no contexto desta pesquisa, será compensado no diálogo interdisciplinar com as referências a seguir.

Os Estudos de Ciência, Tecnologia e Sociedade.

O campo CTS talvez seja melhor caracterizado por aquilo que se oponha, tendo em vista que concentra uma ampla variedade de trabalhos nem sempre em concordância. A convergência e de certo modo uniformidade do campo se dá por sua posição crítica ao projeto de modernidade nas ciências, projeto este preconizado desde o iluminismo e atualizado pelo chamado positivismo lógico (no século XX).

Na visão positivista cumpre pela razão fundamentada por princípios lógicos e objetivos (sem interferências políticas ou ideológicas) descobrir verdades absolutas que sejam capazes de solucionar de maneira universal os problemas da humanidade. Estes preceitos de valores absolutos e totalizantes ainda são perseguidos e possuem forte impacto nas ciências. Todavia, mostram-se equivocados por ignorarem que a racionalidade científica é

⁴⁹ TURNER, Bryan S. **The Cambridge dictionary of sociology**. Cambridge: Cambridge University Press, 2006, p. 40-41.

tão contaminada por acordos, disputas e relações de poder quanto outras formas de pensamento presentes na sociedade.

Seguindo este caminho, os estudos CTS através do seu corpo heterogêneo e com forte apelo empírico forneceu uma série de descrições práticas nos quais pesquisas científicas e sociedades são mutuamente afetadas tendo consequência direta sobre os conhecimentos científicos que são produzidos. Este discurso do impacto do social no conteúdo das ciências não é algo pioneiro do campo.

Autores precursores como Merton,⁵⁰ Kuhn⁵¹ e Fleck⁵² foram alguns dos quais, ainda que de forma mais contida, explicitaram décadas antes sobre forças sociais que regulam as práticas de ciência. Entretanto, os trabalhos dos autores em questão voltaram-se mais para o interior das comunidades científicas, ao passo que os estudos CTS estenderam este olhar para fora deste perímetro levando em conta outros atores sociais participantes.

Apesar das discussões do campo terem recebido maior destaque a partir da década de 90 com as chamadas Guerras das Ciências⁵³, o despertar deste movimento ocorreu na década de 70 na Europa. Naquela ocasião permanecia um efervescente debate e engajamento político a respeito de questões de meio ambiente, energia nuclear e conflitos bélicos, cujas implicações envolviam diretamente uma relação entre ciência e a sociedade. Deste período em diante emergiram uma variedade de vertentes conceituais vinculadas ao campo CTS, cuja Teoria ator-rede (TAR) ainda permanece como uma das principais se não a principal representante. Por orientar parte deste trabalho, compete apresentá-la com relevo.

A Teoria Ator-rede

Uma marca da teoria ator-rede em relação a outras linhas de pensamento do campo CTS é seu entendimento de que o coletivo presente na ciência não é apenas social. A teoria ator-rede privilegia o olhar sobre as conexões sociotécnicas na produção científica. Isto representa considerar, além das relações humanas, as associações entre pessoas e objetos materiais. Afinal, a ciência não se faz apenas por ideias, mas também por intermédio de um

⁵⁰MERTON, R. K. **The Normative Structure of Science**. In: MERTON, R. K. *The Sociology of Science*. Chicago: University of Chicago Press, 1973, p. 267-278.

⁵¹ KUHN, Thomas. **A Estrutura das Revoluções Científicas**. São Paulo: Perspectiva, 1978.

⁵² FLECK, Ludwik. **Gênese e desenvolvimento de um fato científico** (Prefácio Mauro L. Condé. Trad. George Otte e Mariana Oliveira). Belo Horizonte: Fabrefactum, 2010

⁵³ As guerras científicas foram um período de intenso debate intelectual, ocorrido sobretudo nos Estados Unidos nos anos 90 que dividiu posições sobre a teoria científica. De um lado representantes dos valores tradicionais das ciências acusaram pós-modernistas de uma relativização inadequada e “acientífica”. Do outro lado eles contra-argumentaram sobre as incongruências do modelo científico pautado em uma objetividade ilusória.

amplo conjunto de elementos humanos e não-humanos reunidos, que por sua vez viabilizam a construção de um fato científico ou artefato tecnológico.

Parte deste entendimento é proveniente da tradição antropológica de observação de comunidades remotas, a qual leva em consideração como os integrantes nestes grupos realizam tarefas com a ajuda de utensílios, ferramentas e demais objetos do cotidiano. Não por acaso um dos representantes de maior destaque da Teoria ator-rede, Bruno Latour (um teórico de formação antropológica), concebe o embrião desta abordagem lançando-se como um etnógrafo, entre os anos de 1975 e 1977, no interior de um laboratório de biologia da Califórnia. Investigações desta natureza marcaram esta época como “estudos de laboratório”⁵⁴ e possibilitaram relatar com riqueza de detalhes como cientistas se articulam com incontáveis entidades híbridas quando desempenham suas atividades de pesquisa.

Outro ponto característico desta primeira incursão de Latour ao laboratório foi, em complemento com a etnografia, a utilização de recursos de análise textual sobretudo de caráter semiótico. Através da semiótica aplicada aos textos, a ciência é apresentada como uma prática discursiva na qual a retórica e a autoridade são construídas mediante ao que é mobilizado material e textualmente. O trabalho descritivo de Latour como etnógrafo de laboratório (concluído em 1977 e publicado em 1979) foi o ponto de partida para na década seguinte produzir ao lado de autores como Madeleine Akrich, Michel Callon e John Law uma série de estudos empíricos subsequentes que fundamentaram os preceitos da teoria ator-rede.

Dentre alguns dos estudos desenvolvidos pelo grupo são exemplos emblemáticos os trabalhos a respeito do fenômeno da pasteurização na França⁵⁵ e do insucesso na construção do veículo elétrico francês⁵⁶. Em ambos os cenários narrados os autores demonstram que o poder das associações (tanto humanas quanto materiais) é decisivo para respectivamente o êxito e o fracasso desses projetos.

O poder das associações na conformação da realidade se mantém como elemento central da teoria ator-rede. Das inúmeras definições que representam sua abordagem, talvez a que melhor lhe retrate seja a de um “vocabulário sócio-filosófico”⁵⁷. Não muito como uma teoria unificada, mas como um conjunto prescritivo de orientações que conduzem o analista

⁵⁴ “Estudos de laboratório” são pesquisas sobre o funcionamento da ciência e da tecnologia através da observação direta no local onde os conhecimentos e artefatos são produzidos, isto é, no interior do laboratório científico. Outros autores, além de Latour e Woolgar, notabilizaram-se por acompanhar de perto o trabalho de cientistas, dentre os quais Knorr-Cetina e Michael Lynch.

⁵⁵ LATOUR, Bruno. **The pasteurization of France**. Harvard: University Press, 1993.

⁵⁶ CALLON, M. The Sociology of an Actor-Network: The Case of the Electric Vehicle. In: CALLON, M.; LAW, J.; RIP, A. (Eds.). **Mapping the Dynamics of Science and Technology**: Sociology of science in the real world. London: The Macmillan Press, 1986b. p. 19–34.

⁵⁷ KALDIS, Byron (Ed.). **Encyclopedia of philosophy and the social sciences**. Los Angeles: Sage, 2013, p.936.

na forma de seguir e contar como entidades humanas e não-humanas em contato transitório se organizam em redes heterogêneas que desencadeiam a construção de fatos e artefatos tecnocientíficos. Entender o funcionamento da ciência pela ótica da Teoria ator-rede requer, portanto, compreender sua terminologia particular.

Outras palavras, outro vocabulário

Actantes (1), ator-rede (2), tradução (3), traição (4), inscrições (5), ponto de passagem (6), provas de força (7), caixa-preta (8), ciclo de credibilidade (9) e central de cálculo (10). Esta é parte de uma terminologia que acompanha a linguagem da Teoria ator-rede em sua explicação sobre como a tecnociência opera desde a formulação de enunciados científicos até a transformação eventual destes enunciados em estatutos de verdade. Assimilar o significado destes termos simultaneamente permite compreender sua proposta com maiores detalhes.^{58,59,60,61, 62,63}

Os actantes (1) representam todo objeto ou ser que participa (ainda que passivamente) nas ações da rede. A adoção de um termo único para retratá-los permite reuni-los, em igualdade de condições, numa simetria que não diferencia em princípio indivíduos dos objetos materiais participantes de um mesmo coletivo. O conceito de actantes advém da Semiótica francesa em que o autor de maior destaque a defender esta ideia foi o linguista Algirdas Julius Greimas. Greimas influenciou os teóricos da TAR que levaram adiante o conceito de actantes como entidades relacionais, onde suas identidades são construídas com base nas interações e papéis ocupados de modo singular, no interior de cada arranjo de que participam.

Um actante, dependendo de sua atuação, pode adquirir o papel de ator-rede (2). O que diferencia o ator-rede dos demais participantes de um coletivo é a sua capacidade de mobilizá-los e mantê-los agregados para o atendimento de seus interesses particulares. Esta

⁵⁸ BEETZ, Johannes. Material Semiotics and the Rhizomatic Subject. In: **Materiality and Subject in Marxism,(Post-) Structuralism, and Material Semiotics**. London: Palgrave Macmillan, 2016. p. 109-135.

⁵⁹ CALLON, M. Some elements of a sociology of translation: domestication of the scallops and the fishermen of St Briec Bay. In: LAW, J. (Ed.). **Power, action and belief: a new sociology of knowledge?** London: Routledge, 1986. p. 196–223.

⁶⁰ CALLON, M. L'Agonie d'un laboratoire. In: CALLON, M. (Ed.). **La Science et ses réseaux**. Paris: Éditions La Découverte, 1989. p. 173–214.

⁶¹ NIMMO, Richie. Actor-network theory and methodology: Social research in a more-than-human world. **Methodological Innovations Online**, v. 6, n. 3, p. 108-119, 2011.

⁶² LATOUR, B. **Ciência em ação: como seguir cientistas e engenheiros sociedade afora**. São Paulo: Editora Unesp, 2000, p. 335-404.

⁶³ LATOUR, B.; WOOLGAR, S. **A Vida de Laboratório: a produção de fatos científicos**. Rio de Janeiro: Relume Dumará, 1995.

sua habilidade é chamada de tradução (3), pois representa a capacidade de alistar uma série de elementos heterogêneos dispersos (pessoas e coisas), transpondo-os para um caminho disciplinado em seu favor. O ator-rede fala inclusive em nome dos convocados, como porta-voz da rede. No entanto, as relações são transitórias e a tradução pode dar lugar a traição (4), isto é, na descontinuidade das alianças em torno do alistador. Deste modo, os actantes quando traem o projeto do ator-rede seguem por outros caminhos (fora dos domínios da rede construída), assumindo até mesmo o papel de discordantes e opositores.

O que torna possível justapor tantos elementos heterogêneos em ação conjunta e simultânea são as inscrições (5). Elas correspondem às produções literárias das pesquisas. É através do texto que são convocados e organizados em um único plano os recursos mobilizados discursivamente na rede. Os actantes, portanto, são representados por inúmeras inscrições de maneira que sejam facilmente transportados e combinados como um arsenal retórico em defesa do enunciado do ator-rede. Um dos meios pelos quais o ator-rede alista os seus aliados é se colocando como um ponto de passagem (6) em seus caminhos. Isto representa que para que os actantes atendam seus interesses antes precisam atender aos interesses do ator-rede.

A abordagem clássica da Teoria ator-rede considera a ciência como uma disputa de versões. Os Grupos discordantes concorrem entre si para que o enunciado do vencedor torne-se o estatuto de verdade, ou seja, um fato científico estabilizado. A vitória é atribuída à rede mobilizada mais forte, a qual resiste aos questionamentos de seus discordantes e passa por estas provas de força (7) mantendo-se agregada. O triunfo obtido permite que o fato científico torne-se uma caixa-preta (8), pois com o encerramento das controvérsias não é mais necessário saber sobre seus vestígios de produção, apenas importa a afirmação do fato científico.

A Teoria ator-rede é explicada por estes termos. Entretanto, existem ainda mais dois conceitos fornecidos pelos autores e que são transversais a esta matriz conceitual, e que permitem auxiliar na compreensão desta tese. O primeiro deles é que a trajetória de um investigador é pautada por ciclos de credibilidade (9). Estes ciclos representam o reinvestimento contínuo dos resultados de suas pesquisas em mais pesquisas, de maneira que o cientista aumente sua credibilidade, fortalecendo seu prestígio, ampliando sua atuação e mobilizando mais entidades em seu favor. Por fim, as redes de pesquisa podem se estender por toda parte através do trabalho das centrais de cálculo (10). As centrais são capazes de capturar e processar um elevado número de inscrições de maneira que seja exercido domínio

sobre os lugares, falando em nome deles, em decorrência do acúmulo de conhecimento sobre as localidades superior ao que elas próprias detêm.

Este conjunto de conceitos fornece subsídios importantes para interpretar as relações entre os investigadores locais e as patrocinadoras farmacêuticas, no sentido de como as evidências são produzidas nos ensaios. As patrocinadoras farmacêuticas detêm os recursos financeiros e a capacidade de mobilizar entidades como nenhum outro ator possui. Elas parecem se apresentar na figura do ator-rede, responsáveis por alistar os investigadores locais e inúmeras outras entidades para resolução de seus problemas. Para os investigadores a indústria pode se apresentar como um ponto de passagem obrigatório para construção de suas carreiras, afinal aderir aos ensaios clínicos formulados pela indústria representa uma grande probabilidade no abandono de questões de pesquisa locais, mas simultaneamente a obtenção de recursos financeiros e visibilidade internacional. A ausência de evidências produzidas sobre terapias inovadoras no espaço local pode estar atribuída justamente a esta captura dos investigadores locais que abastecem as centrais de cálculo das patrocinadoras situadas fora do Brasil. As centrais acumulam dados sobre pacientes de toda parte do mundo realizando uma expropriação destes dados e inviabilizando a ação de qualquer discordante que se coloque no caminho, desarticulando qualquer possibilidade de concorrência na significação de outras terapias alternativas.

Atualizando o vocabulário com Conhecimentos Situados

Embora a Teoria ator-rede conserve até os dias atuais um protagonismo no campo CTS, a sua centralidade é proporcional ao número de críticas. Muito se produziu a respeito de sua fraqueza explicativa.^{64,65,66,67} As críticas foram direcionadas principalmente sobre sua insensibilidade com os atores periféricos e de sua visão limitada sobre as controvérsias científicas, por considerá-las que anulam por completo outras alternativas de se explicar a realidade. Isto provocou inclusive uma revisão por parte de seus idealizadores.⁶⁸ Em grande medida, as contribuições para uma atualização da ator-rede devem-se aos estudos feministas

⁶⁴ PESTRE, D. **Introduction aux science studies**. Paris: La Découverte, 2006.

⁶⁵ MOL, A. Actor-Network Theory: sensitive terms and enduring tensions. **Zeitschrift für Soziologie**, v. 50, n. 1, p. 253–269, 2010.

⁶⁶ JASANOFF, S. Genealogies of STS. **Social Studies of Science**, v. 42, n. 3, p. 435–441, 2012.

⁶⁷ SISMONDO, Sergio. Actor-network theory. In: **An introduction to science and technology studies**, Oxford: Blackwell Publishing, 2010, p.81-92.

⁶⁸ LAW, J.; SINGLETON, V. ANT and Politics: Working in and on the World. **Qualitative Sociology**, v. 36, n. 4, p. 485–502, 2013.

sobre a ciência, o que caracterizou uma nova fase, identificada por alguns autores como um momento “pós-ant”.⁶⁹ O encontro com os estudos feministas enriqueceu as contribuições da teoria ator-rede de modo a produzir um interesse maior na análise de outros autores anteriormente desconsiderados, além de expor diferentes perspectivas de se produzir conhecimentos que resistem, mesmo na existência de redes mais fortes.

Embora o referido projeto não aborde questões de gênero, o diálogo com o campo feminista, faz-se necessário por suas contribuições teóricas que reverberaram para outros domínios. O papel periférico das mulheres na sociedade, o predomínio masculino nos altos escalões de trabalho, bem como narrativas preponderantemente masculinas (inclusive nos textos científicos) são algumas das questões que permitiram pensar o lugar de outros sujeitos suprimidos.^{70,71} O campo feminista também foi quem primeiramente abriu um diálogo com os estudos pós-coloniais ao tratar conjuntamente sobre as desigualdades e opressões. É por intermédio deste encontro que uma abordagem conceitual, como a Teoria ator-rede foi renovada. Algumas feministas exerceram considerável influência neste processo.⁷²

Dentre as contribuições proeminentes realizadas pelas feministas com impacto na Teoria ator-rede, talvez uma das mais emblemáticas seja a fornecida por Donna Haraway, através de seu conceito formulado de conhecimentos situados⁷³. Donna Haraway é uma das figuras-chave para compreender o campo CTS em contato com parte do pensamento feminista. A formação híbrida desta autora entre as humanidades e a biologia resultou em uma pesquisa original com protagonismo nos estudos feministas sobre ciência. Haraway⁷⁴ observou como a primatologia reflete uma narrativa do patriarcado ao analisar uma série de textos inclusive de ficção científica, entendendo que outras formas de cultura que se relacionam com a ciência são de extrema importância para compreender a conformação da realidade.

O pensamento de Haraway contrasta em partes com algumas correntes feministas, pois a autora não defende um relativismo teórico convencional e tampouco a anti-ciência. Ela acredita na importância da instituição científica na validação de conhecimentos, mas rejeita seu caráter universalizante, por considerá-lo tão impreciso quanto o relativismo sociológico.

⁶⁹ GAD, C.; JENSEN, C. B. On the Consequences of Post-ANT. *Science, Technology, & Human Values*, v. 14, n. 2, p. 55–80, 2010.

⁷⁰ KELLER, Evelyn Fox. Qual foi o impacto do feminismo na ciência?. *cadernos pagu*, n. 27, p. 13-34, 2006.

⁷¹ BANDEIRA, Lourdes. A contribuição da crítica feminista à ciência. *Revista Estudos Feministas*, v. 16, n. 1, p. 207-228, 2008.

⁷² MCNEIL, M. *Feminist Cultural Studies of Science and Technology*. London: Routledge, 2007, p. 11-24.

⁷³ HARAWAY, Donna. Saberes localizados: a questão da ciência para o feminismo e o privilégio da perspectiva parcial. *Cadernos pagu*, n. 5, p. 7-41, 1995.

⁷⁴ HARAWAY, D. *Primate visions: gender, race, and nature in the world of modern science*. New York: Routledge, 1989.

Como solução, a autora defende uma outra forma de objetividade, que denomina como objetividade feminista ou conhecimento situado.⁷⁵ Trata-se de uma visão parcial definida de um lugar, de uma posição, reconhecendo as diferenças e a importância da cultura dos marginalizados.

Ao lançar luz sobre os lugares de onde partem os conhecimentos fabricados é possível compreender que nada é universal e que o poder explicativo das ciências não está em produzir um estatuto único capaz de representar diferentes lugares. A riqueza da ciência e verdadeira objetividade reside, ao contrário, em reconhecer as diferenças existentes no mundo e ter um olhar situado, valorizando as experiências locais.

A utilização deste conceito em complemento com a Teoria ator-rede permite aprofundar as discussões iniciais sobre o que representa os investigadores clínicos em contato com os ensaios clínicos patrocinados pela indústria. O que se perde na possibilidade de se conhecer sobre o local ao pesquisador ser alistado sobre estes projetos? O entendimento de que, por exemplo, os protocolos clínicos partem de determinados lugares e levam consigo as racionalidades do seu ponto de origem, pode ser também um elemento importante para compreender a adoção de determinadas práticas que inviabilizam a capacidade de interpretação de atores locais. Além disso, a abordagem conceitual pode favorecer um olhar atento em como esta junção de tantos lugares em um ensaio multicêntrico pode apagar experiências situadas de grande valor para as localidades participantes, produzindo em substituição evidências imprecisas.

O conceito de conhecimentos situados exerce também contribuições efetivas e pontos de contato para além das questões feministas ou de ciência. Por considerar os modos alternativos de produção do conhecimento e o conhecimento universal como um instrumento de dominação, a adoção deste conceito foi estendido e por consequência adotado em discursos produzidos pelos Estudos Pós-Coloniais sobre uma relação desigual entre nações.

Estendendo conexões

A história dos Estudos Pós-Coloniais está intimamente ligada aos Estudos Culturais originários de Birmingham na década de 60. É correto afirmar, em parte, que os Estudos

⁷⁵ HARAWAY, Donna. Saberes localizados: a questão da ciência para o feminismo e o privilégio da perspectiva parcial. *Cadernos pagu*, n. 5, p. 7-41, 1995.

Pós-Coloniais foram em dado momento uma subdivisão importante deste campo maior, embora, principalmente na virada do século, eles tenham atingido expressiva identidade e relativa autonomia como campo independente, mesmo que mantendo muitas das preocupações e conceitos adotados de forma partilhada.

Pensando no legado dos estudos culturais para o pós-colonialismo, alguns pontos podem ser destacados. O primeiro deles é o entendimento da cultura em um sentido amplo, ou seja, irrestrito às expressões artísticas da alta cultura, mas condizente a toda e qualquer manifestação, levando em conta a cultura como modos de vida representados pelas práticas humanas de um determinado grupo social. Para os estudos pós-coloniais esta concepção possibilitará repensar o lugar de populações anteriormente marginalizadas como iletradas, de cultura inferior ou sem cultura.⁷⁶

Outro ponto importante concentra-se no poder das representações e expressões resultantes de uma determinada cultura. Elas carregam um atributo político indissociável, tendo em vista que as nomeações e classificações podem exercer domínio e regulação na vida dos indivíduos, já que definem padrões de comportamento e controle. Deste modo, a cultura também é uma arena de lutas por valores e ideias.⁷⁷

Mencionado este ponto de contato entre os campos é necessário agora direcionar maior delineamento sobre as particularidades do pós-colonialismo. Seu prefixo “pós” denota um momento subsequente às colonizações imperialistas, sem que seja negada a continuidade das submissões dos povos envolvidos. O campo explora a manutenção de tais injustiças sociais, mas com destaque para novos dispositivos de dominação empregados e os legados e marcas culturais deixados pelos antigos colonizadores.⁷⁸

Tratam-se de mecanismos mais sofisticados em comparação às experiências anteriores de força bélica e econômica, cuja violência presente recai também sobre as formas do subalterno pensar, se expressar e ser reconhecido. O efeito sobre a consciência do subjugado pode ser tão poderoso que permite que ele próprio não reconheça sua condição e muitas vezes seja co-participante das formas de exploração postas em prática no seu território. E este pode ser um ponto central ao analisar a posição dos investigadores clínicos.

Outro ponto a se ressaltar condiz sobre o emprego do termo no plural (estudos pós-coloniais), sinal indicativo de um campo de teorias não unificadas (tal como os estudos

⁷⁶ LOOMBA, Ania. **Colonialism/postcolonialism**. Londres: Routledge, 2007.

⁷⁷ HALL, Stuart. Quando foi o pós-colonial? Pensando no limite In: **Da diáspora: identidades e mediações culturais**. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2006, p. 110-142.

⁷⁸ SETH, Suman. Colonial history and postcolonial science studies. **Radical History Review**, v. 2017, n. 127, p. 63-85, 2017.

de ciência). As experiências pós-coloniais são diversificadas e situadas majoritariamente em trajetórias de vida no Sul Global. O imperialismo francês, a título de exemplo, deixou marcas distintas nas nações africanas de seu domínio se comparado com outras colonizações como a ibero-americana, que por sua vez também carregam diferenças. Por conseguinte, a pluralidade de experiências resultará em uma variedade de discursos pós-coloniais, algo que não exige que referenciais teóricos sejam compartilhados.⁷⁹

A respeito disto, Frantz Fanon é reconhecidamente central por seu pioneirismo em favor do campo. O legado de sua obra influenciou os autores fundantes dos estudos, por justamente problematizar sobre o racismo e antecipar questionamentos sobre a dominação cultural,⁸⁰ resgatados mais a frente pelos estudos pós-coloniais.⁸¹ No que tange a inauguração efetiva do campo é atribuída ampla responsabilidade a Edward Said. O escritor palestino criou uma abordagem de inegável originalidade no final dos anos 70 sobre o que define como “orientalismo”.⁸² Este sistema, para Said, é uma forma de pensamento atuante nas artes, imprensa, ciência e diversos outros segmentos culturais da sociedade que, de forma hegemônica, produzem discursos sobre o Oriente através de um olhar ocidental. A partir deste orientalismo é construída a noção de uma supremacia ocidental em relação a um oriente repleto de caricaturas, envolto a misticismos, fantasias, mulheres sensuais, atraso e barbárie.

Parte do referencial inicial do campo recebeu críticas por generalizar os centros e periferias como categorias fixas. Diante deste problema, algumas abordagens alternativas foram produzidas, como a desenvolvida por Homi Bhabha (2013)⁸³. A aproximação deste autor com o pensamento pós-estruturalista resultou na ideia de hibridismo para tratar os modos de cultura, identidades e lugares como construções mestiças, isto é ocasionadas pelo contato entre diferentes experiências. Bhabha acredita numa visão anti-essencialista que nega o binário “colonizador” e “colonizado”. Assim, as culturas e identidades são híbridas e não puras ou genuínas. A ideia fornecida pelo autor permite pensar nas atividades científicas e em como podem existir trocas entre os lugares envolvidos em substituição de unicamente uma dominação. Neste sentido, um último conceito é peça-chave na composição deste referencial teórico.

A intensificação das questões sobre ciência no campo promoveu uma subdivisão em

⁷⁹ GO, Julian. **Postcolonial thought and social theory**. Oxford: Oxford University Press, 2016, p.1-63.

⁸⁰FANON, Frantz. *Pele negra, máscaras brancas*. Salvador: Editora da UFBA, 2008.

⁸¹ NAYAR, Pramod K. **The postcolonial studies dictionary**. Oxford: John Wiley & Sons, 2015, p. 67-69, 118-120, 122-124, 132-134, 138-139, 158-160, 163-164.

⁸² SAID, E. **Orientalismo: o Oriente como invenção do Ocidente**. São Paulo: Companhia das Letras, 1990.

⁸³ BHABHA, Homi K. **O local da cultura**. Belo Horizonte: Editora da UFMG, 2013.

contato com os estudos de ciência e tecnologia, o que ficou conhecido como estudos pós-coloniais de ciência e tecnologia.⁸⁴ As abordagens nestes tipos de estudo, por considerarem a ciência como uma atividade que viaja pelo mundo, resgataram o conceito de zonas de contato.⁸⁵

O termo inicialmente foi cunhado por Mary Louise Pratt, uma especialista em estudos literários e linguísticos desde a década de 70. Suas pesquisas na década de 80 concentraram atenção em análises textuais de livros de viagem de naturalistas no século XVIII. A autora observou a ideologia presente no discursos imperialistas contidos nesses livros e identificou que os relatos não eram uma leitura exclusiva do império, mas também apropriações de saberes dos nativos que, por sua vez, em gerações futuras, também utilizavam os mesmos registros destes livros para produzir seus discursos.^{86,87}

A autora para desenvolver o seu conceito se fundamentou na contribuição do historiador cubano Fernando Ortiz sobre transculturalidade, compreendendo as práticas culturais como resultantes de efeitos relacionais. Mas, diferente do autor, expandiu esta ideia para o campo das representações. Desta forma, Pratt realizou uma análise que explorou a interatividade entre “os diferentes” nos modos de representar a realidade. Ela define, em seu estudo sobre os livros de viagem, o encontro entre o viajante e o nativo como zona de contato, isto é, regiões nas quais as culturas divergentes se encontram e são realizadas negociações e trocas (mesmo que assimétricas). Sua leitura implica em relações que se complementam e produzem misturas e hibridizações, reconhecendo que os lados mais fracos também influenciam os lados mais fortes na significação do mundo.^{88,89}

O conceito fornecido por Pratt permite pensar na relação assimétrica entre os lugares da pesquisa espalhados por toda parte do globo e em que ocasiões os encontros são marcados por zonas de contato. Onde estão presentes as negociações ou concessões ao lugar das imposições, por exemplo, de patrocinadoras farmacêuticas com investigadores locais. Ambos os lados são impactados pelo encontro? Há possibilidade de realizar trocas? O controle rígido por protocolos pode representar um cenário de pouca interatividade? O conceito de zonas de contato convida a um olhar mais atento aos espaços de negociação e trocas no curso da

⁸⁴ MCNEIL, M. Introduction: Postcolonial Technoscience. *Science as Culture*, v. 14, n. 2, p. 105–112, 2005.

⁸⁵ ANDERSON, W. Postcolonial Technoscience. *Social Studies of Science*, v. 32, n. 5, p. 643–658, 2002.

⁸⁶ PRATT, Mary Louise. A crítica na zona de contato: nação e comunidade fora de foco. *Travessia*, n. 38, p. 7-29, 1999.

⁸⁷ PRATT, Mary Louise. **Os olhos do império**: relatos de viagem e transculturação. Bauru: Edusc, 1999b, p.23-76.

⁸⁸ MACHADO, M. H. P. T. Os Olhos do Império. Relatos de viagem e transculturação. *Revista Brasileira de História*, v. 20, n. 39, p. 281–289, 2000.

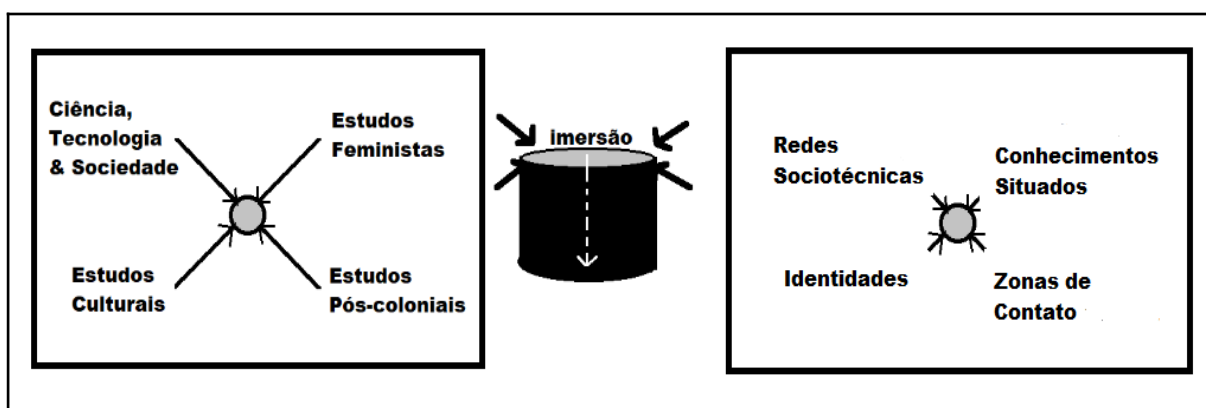
⁸⁹ HANNERZ, U. Fluxos, fronteiras, híbridos. *Mana*, v. 3, n. 1, p. 7–39, 1997.

pesquisa, ampliando o entendimento sobre a variedade de relações envolvidas, não necessariamente centradas em sujeições. As emendas dos protocolos de pesquisa, enquanto formas de atualização de um protocolo inicial, talvez reflitam uma forma de hibridização em que a cultura de certos locais força os padrões de pesquisa se ajustarem às particularidades encontradas, reforçando o argumento que, em alguns casos, talvez as relações não sejam tão verticalizadas quanto possam parecer.

Interseções para uma abordagem prática

Com base no que foi abordado, o primeiro quadro (à esquerda) dá lugar ao quadro do lado direito, na figura 15. As inúmeras possibilidades de se acionar os quatro campos são reduzidas em quatro conceitos apresentados de modo complementar. O “x da questão” consequentemente se encurta, bem próximo ao ponto de conexão: a produção de ensaios clínicos no espaço local.

Figura 15 - Esquema conceitual



Fonte: elaboração própria

Aderir aos conceitos e suas interlocuções implica também em adotar métodos condizentes com suas propostas. Observando parte da trajetória destes conceitos, nota-se que estão vinculados a algumas práticas características, dentre as quais a etnografia e as análises textuais. Portanto, além de fornecerem lentes de análise, os conceitos prescrevem caminhos e ferramentas metodológicas que orientam o percurso empírico. Maiores detalhes a este respeito são apresentados na sequência deste trabalho.

UNIDADE II

Roteiro de Viagem - parte B

“Através da estrutura da unidade I, composta pelos dois capítulos apresentados, organizei o referencial teórico-conceitual que me permite prosseguir nesta viagem ... Sigo então adiante, no roteiro de viagem - parte B, em rota de aproximação com os investigadores clínicos e seus espaços de trabalho”.

A passagem pela unidade I, de cunho mais teórico, permite-me traçar meus passos seguintes com a adoção de alguns recursos metodológicos importantes conectados às correntes teóricas que me vinculei. Nesta segunda parte da viagem meu objetivo é me aproximar dos 6 investigadores listados. Tentarei seguir alguns preceitos sobretudo presentes na Teoria-ator rede^{1,2}, bem como a adoção de análise textual/semiótica (analisando formas de representação) e de etnografia (observando a prática dos autores).

Pesquisa documental

O procedimento inaugural na pesquisa de campo foi o de realização de uma pesquisa documental centrada em 3 registros sobre as atividades dos ensaios. O primeiro, o registro de ensaio clínico, um material que consultei na fase da pesquisa exploratória, mas que agora ganha maiores contornos de análise. A partir do registro dos ensaios, tenho acesso aos *links* dos artigos publicados decorrentes destes ensaios e, em alguns casos, ao protocolo clínico (quando fornecido). Assim, começo num esforço de coleta sobre estes três registros tentando compreender que relações sociotécnicas são expressas neles, de forma a observar onde os investigadores que selecionei estão inseridos.

Sobre os ensaios, coletei uma extensa quantidade de dados em uma planilha, desde o número de pacientes recrutados, tipo de droga testada, número de centros participantes, informações sobre resultados. Referente aos artigos publicados, minha intenção é principalmente observar se os investigadores que selecionei fazem parte da lista de autoria, ou ao menos possuem trabalhos autorais citados nestas publicações, como também se existem definições sobre alguns lugares ou populações, ou se os dados são homogeneizados generalizando as localidades participantes. Referente aos protocolos, observo principalmente

¹ LAW, J. STS as Method. In: FELT, U. et al. (Eds.). . **Handbook of Science and Technology Studies**. 4. ed. Cambridge: The MIT Press, 2017. p. 31–59.

² JASANOFF, S. Genealogies of STS. **Social Studies of Science**, v. 42, n. 3, p. 435–441, 2012.

quais procedimentos de trabalho eles orientam de forma padronizada e para quais responsáveis endereçam estas incumbências. A análise deste material me permite uma primeira impressão de como as relações ocorrem neste tipo de pesquisa. Em grande medida os investigadores locais são pouco representados. Passo então a coletar informações mais específicas sobre os 6 investigadores selecionados, a começar pelos dados expostos em seus lattes, sobretudo em como eles registram suas atividades de trabalho em pesquisa clínica. Aproveito e listo a produção destes investigadores dos últimos 2 anos para identificar se de alguma forma o que produzem localmente estabelece alguma relação com os ensaios que participam.

Calendário de História de Vida

A coleta destes dados me permite construir o que chamo de calendário de história de vida³ dos pesquisadores, uma tabela sintética com a cronologia da carreira destes indivíduos, sinalizando algumas etapas importantes durante suas trajetórias, como conclusão de formação, publicação de um trabalho de grande repercussão, coordenação de projeto de pesquisa, dentre outros pontos.

Para selecionar algum nome que me permita conhecer a fundo sua atividade de trabalho, utilizo-me destes calendários como um roteiro de entrevista de história de vida, pontuando com o profissional (que me conceda uma entrevista) os momentos de sua carreira. Meu objetivo é conhecer como o pesquisador passa a conduzir ensaios, o que o leva a esta atividade e como passa a correlacionar com outras rotinas de trabalho nesta empreitada. Após aprovação do projeto no CEP da Universidade #R, entro em contato pela primeira vez com estes investigadores por *e-mail*.

Apresento minha proposta de trabalho e a intenção de realizar uma primeira entrevista, utilizando esta metodologia do calendário. Alguns pesquisadores não retornam o contato de imediato, outros sequer respondem. Tento administrar o tempo, refazendo o convite e em alguns casos opto por ligar diretamente para o setor de trabalho destes profissionais. Realizo ao menos a entrevista do calendário com dois dos seis investigadores. Um deles recém se aposentou e não terei possibilidade de prosseguir com ele, pois os ensaios dos quais conduzia foram encerrados ao deixar a universidade. De todo modo, a entrevista me permite entender

³ NELSON, I. A. Semistructured Life History Calendar Method Ingrid. In: LIAMPUTTONG, P. (Ed.). **Handbook of Research Methods in Health Social Sciences**. Singapore: Springer Singapore, 2017. p. 1–19.

sua carreira e relação com as atividades do ensaio. No segundo profissional que entro em contato vejo que segue em plena atividade, conduzindo muitos ensaios na Universidade #R. Também adquire com est@ profissional importantes colaborações e alinho um segundo contato, tentando firmar minha pesquisa voltada para o acompanhamento dest@ pesquisador@.

Refazendo percursos

A pandemia se agrava e o Hospital da Universidade #R torna-se um local de muita dificuldade de acesso. Os próprios investigadores da minha lista, reduzem a ida ao local e alguns mantêm-se ausentes em razão de pertencerem ao grupo de risco (mais vulnerável à pandemia). Com o aumento da taxa de contágio por COVID, tento administrar o contato com estes profissionais de forma remota. Na inviabilidade de se realizar uma etnografia *in loco*, nos moldes tradicionais, que pretendia no início, tento como alternativa adaptar a pesquisa sob novas condições. Intensifico meu contato com mais alguns investigadores listados e observo que talvez seja interessante considerar o número máximo destes profissionais, num esforço menos imersivo com algum deles, mas, ao lugar, em uma análise de certo ponto comparativa entre os investigadores. Assim, eu realizo a entrevista de história de vida com mais dois nomes, obtendo o total de 4 colaborações. Outros 2 investigadores não me retornaram, mas sigo adiante em conversa com seus colaboradores.

Narrativa de operações

Como 2 investigadores não me retornaram, em alternativa busco os seus coordenadores de pesquisa. Então parto para uma segunda etapa que chamo de narrativa de operações, resultante da impossibilidade de eu ir ao hospital acompanhá-los por um longo período (como de início planejado). Em substituição, desenvolvo um questionário que tenta extrair do investigador, ou dos coordenadores de pesquisa informantes, como eles realizam suas práticas de trabalho no espaço local. Aplico esta metodologia de forma remota com 2 investigadores e o mesmo método com os coordenadores de pesquisa que auxiliam os investigadores que não haviam me dado retorno. Estes últimos por serem profissionais que atuam na linha mais operacional, o método funciona muito bem e consegue apreender boa parte do trabalho técnico que ocorre no hospital. Vejo pelas entrevistas que a Unidade de

Pesquisa Clínica do Hospital constantemente é citada nos relatos como parte de onde as atividades ocorrem e percebo que necessito entrar em contato com o referido local para ter uma informação mais precisa sobre como parte das etapas dos ensaios funcionam ali. Realizo o contato via telefone com um dos responsáveis da UPC que prontamente me convida a visitar o local.

Observação dirigida

Desenvolvo um novo procedimento em alternativa a etnografia inicialmente pensada, que chamo de observação dirigida. Então vou ao local e passeio pelas instalações sob acompanhamento e apresentação do responsável da Unidade de Pesquisa Clínica da Universidade #R. Em cada sala visitada, anoto em um caderno de bolso a disposição do lugar, pontos que me chamam atenção, além de notas de explicações do condutor da visita. A metodologia funciona muito bem e tento aplicá-la nos outros espaços locais dos investigadores selecionados, onde parte das etapas dos ensaios ocorre. Obtenho mais a frente a possibilidade de visitar outros 2 lugares, os quais são os espaços de trabalho dos coordenadores de pesquisa, que me atenderam ao lugar dos investigadores que não me retornaram inicialmente. Realizo observação semelhante a que desenvolvi na UPC e o material me abastece de informações relevantes para escrever o último capítulo empírico, pois consigo visualizar, desta experiência, como o trabalho é realizado, quais equipamentos e profissionais que interagem durante as práticas.

Questionário final

Por fim, realizo um último contato com 2 investigadores clínicos que se mantiveram como meus colaboradores. Aplico um questionário final, entrevistando-os ainda remotamente e explorando as maiores tensões entre o local versus global durante os ensaios que conduzem na universidade. Dos dois coordenadores de pesquisa que me atenderam em substituição aos investigadores, considero apenas um destes profissionais como fonte alternativa na ausência do investigador. A razão é que este coordenador atua diretamente na pesquisa do investigador, publicando trabalhos conjuntos e extremamente envolvido nas atividades de pesquisa. Deste modo obtenho o último relato destes 3 colaboradores (2 investigadores e um coordenador de pesquisa).

Tratamento e análise

O material ao longo desta jornada produziu tabelas com dados coletados, gravações de entrevistas e anotações de campo durante as visitas. Passo a extrair dados das tabelas e identificar alguns padrões que representam os investigadores. Além disso, transcrevo na íntegra as conversas gravadas, bem como reescrevo o caderno de anotações de quando estive observando os espaços visitados no hospital. O material transcrito é concentrado e então começo a realizar um exercício de seleção. Escolho as falas de maior ênfase e que possuem conexão entre cada pesquisador. Realizo algumas interpretações complementares com os dados extraídos dos documentos. Estes pontos extraídos vão sendo ordenados numa sequência de maneira a fornecerem um roteiro coeso para a descrição nos capítulos empíricos da Unidade II. Meu percurso de viagem é sintetizado no quadro da página seguinte.

Quadro 1 - Procedimentos metodológicos

Fontes	Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5	Etapa 6
	Pesquisa exploratória	Pesquisa documental	História de Vida Profissional	Roteiro de operações	Observação dirigida	Entrevista final
IP-Gastro	Roteiro de Viagem parte A	Apêndice 1A	Apêndice 5A	Apêndice 6C	Apêndice 7D	Apêndice 8B
IP-Reumato	Roteiro de Viagem parte A	Apêndice 1B	Apêndice 5B	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
IP-Neuro	Roteiro de Viagem parte A	Apêndice 1B	Declinou	Apêndice 6E (informante membro da equipe)	Apêndice 7B (informante membro da equipe)	não houve sequência
IP-Hemato	Roteiro de Viagem parte A	Apêndice 1C	Apêndice 5C	Apêndice 6A	Não se aplica	Apêndice 8A
IP-Endócrino	Roteiro de Viagem parte A	Apêndice 1D	Apêndice 5D	Apêndice 6B (informante membro da equipe)	Apêndice 7C (informante membro da equipe)	Apêndice 8C (informante membro da equipe)
IP- Nefro	Roteiro de Viagem parte A	Apêndice 1D	Não retornou	Não houve sequência	Não houve sequência	Não houve sequência
CE-UPC	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Apêndice 6D	Apêndice 7A	Não se aplica

Fonte: elaboração própria

Capítulo 3

Inscrições como porta de entrada

A escolha pela palavra inscrição é parte integrante de uma terminologia vinculada à teoria ator-rede e expressa a filiação teórica com esta abordagem.¹ Em um ensaio clínico uma série de inscrições são geradas durante o curso da pesquisa e, parte substancial deste material, é divulgado no desfecho da pesquisa. As inscrições, nesta lógica, seriam a porta de saída, o produto final do trabalho. Entretanto, pela perspectiva desta tese, são a porta de entrada, pois é através do que se torna publicizado que é possível realizar o primeiro contato com os ensaios e suas redes mobilizadas.

Como observado no primeiro capítulo, a atividade de pesquisa clínica depende de sobremaneira de registrar e documentar seus processos, algo que inevitavelmente produz uma série de inscrições, tais como: contratos, protocolos clínicos e emendas, termos de consentimento, manuais técnicos de operação, cronogramas de procedimentos, relatórios de visitas, notificações de eventos adversos, registros dos ensaios, relatório final, artigos, dentre outros.² Cada uma das inscrições mencionadas possuem suas particularidades e seus propósitos bem definidos, mas todas elas, de alguma forma, conservam o atributo de organizar e informar sobre algum ponto do trabalho demandado durante o ensaio. Parte destes registros informam sobre características pontuais ou restritas de cada localidade participante, enquanto outras inscrições compreendem um esforço de unificar as partes envolvidas, como uma fotografia panorâmica.³ Para a presente análise interessa justamente este segundo aspecto, afinal o objetivo é identificar como as entidades mobilizadas se relacionam e como os investigadores acompanhados atuam nestes coletivos (quais papéis ocupam?).

Visando observar este ponto específico, três formas de inscrição são destacadas neste capítulo. São elas: os protocolos de pesquisa, os registros de ensaios clínicos e os artigos acadêmicos. De certo modo, cada um destes registros citados pontuam de forma condensada três momentos da pesquisa, isto é, o antes, o durante e o depois. Protocolos planejam o curso da pesquisa *antes* do seu início; registros de ensaios garantem certa transparência *durante* a condução dos ensaios; artigos divulgam os resultados da pesquisa *depois* de realizados os testes clínicos. Além disso, mais do que o caráter informativo, estas inscrições são realizadas

¹ O conceito de inscrição foi apresentado no capítulo 2

² Organização Pan-Americana da Saúde. **Manual de boas práticas clínicas**: documentos das Américas. Santo Domingo: Organização Pan-Americana da Saúde; 2005, p.81-88.

³ LAW, John. **Laboratories and texts**. In: Mapping the dynamics of science and technology. Palgrave Macmillan, London, 1986. p. 35-50.

para produzirem determinados efeitos. O protocolo é o documento que orienta as ações e garante padronização aos procedimentos, isto é, a disciplina e observância dos investigadores. Por sua vez, o registro do ensaio clínico em uma base pública é um requisito condicionante para aprovação de uma terapia, bem como o artigo tem a intenção de que seus dados convençam uma comunidade de leitores no sentido de aderirem ao enunciado proposto. Uma análise sobre estes três momentos, portanto, pode fornecer os primeiros indicativos sobre as posições dos investigadores locais acompanhados.

A análise compreende as inscrições de 49 ensaios clínicos multicêntricos (realizados ou em realização), entre os anos de 2015 e 2019. Todos estes ensaios, sem exceção, são dirigidos e patrocinados por empresas farmacêuticas multinacionais sediadas fora do país⁴. Os ensaios representam estudos com colaboração⁵ de algum dos 6 investigadores da Universidade #R sobre a avaliação de ao todo 22 substâncias testadas em pacientes com moléstias entre um grupo de 13 doenças específicas.

- #IP-Gastro colaborou em 18 ensaios clínicos no grupo das Doenças Inflamatórias Intestinais vinculadas à especialidade médica da Gastroenterologia. Os ensaios avaliaram as substâncias medicamentosas *Guselkumabe*, *Vedolizumabe* e *Etolizumabe* (em Casos de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn) e *Deucravacitinibe*, *Ozanimode* e *Ustequinumabe* (em casos exclusivamente de Doença de Crohn);

- #IP-Reumato colaborou em 5 ensaios no grupo das doenças autoimunes vinculadas à especialidade médica da Reumatologia. Os ensaios avaliaram as substâncias medicamentosas *Oloquizumabe* (em Casos de Artrite Reumatóide); *Anifrolumabe* (em casos de Lúpus Eritematoso Sistêmico), além de *Ustequinumabe* e *Ixekizumab* (em casos de Espondiloartrite axial);

- #IP-Neuro colaborou em 5 ensaios sobre uma doença neuromuscular específica, a doença rara #A, vinculada à especialidade médica da Neurologia. Os ensaios avaliaram a substância medicamentosa #T; além das substâncias #TM (em casos de cardiomiopatia decorrentes desta doença) e #P (em casos de polineuropatia decorrentes da mesma doença referida anteriormente);

- #IP-Hemato colaborou em 11 ensaios no grupo das doenças onco-hematológicas vinculadas à especialidade médica da Hematologia. Os ensaios avaliaram as substâncias medicamentosas *Pevonedistat* (em Casos de Leucemia aguda e Mieloma Múltiplo), além de

⁴ Maiores informações sobre estas empresas são apresentados na seção deste capítulo direcionada à análise dos registros clínicos.

⁵ Compreende-se por colaboração, no contexto dos ensaios assinalados, qualquer parcela de contribuição dos investigadores observados, inclusive quando o trabalho se limita na tentativa de recrutar pacientes.

Pembrolizumab, Ixazomibe, Ixazomib Citrate, Isatuximab e Daratumumab (em casos exclusivamente de Mieloma Múltiplo);

- #IP-Endócrino colaborou em 8 ensaios no grupo das doenças da Hipófise, vinculadas às especialidades médicas da Neuroendocrinologia e Oncologia. Os ensaios avaliaram as substâncias medicamentosas *Osilodrostat* (em casos de Doença de Cushing), *Pasireotide* (em casos de Doença de Cushing e Acromegalia) e *Pasireotide-Lar* (em casos de Acromegalia e Adenoma Hiposfariário);

- #IP-Nefro colaborou em 2 ensaios no grupo das doenças renais vinculadas à especialidade médica da Nefrologia. Os ensaios avaliaram a substância medicamentosa *Finerenone* (em casos de Nefropatia Diabética).

A análise sobre as inscrições geradas por este conjunto de 49 estudos é separada por três etapas. A primeira é direcionada a uma parcela representativa dos protocolos dos 49 ensaios. A segunda etapa analisa integralmente os 49 registros de ensaios clínicos correspondentes a estes estudos. Por fim, a última sequência deste capítulo examina os artigos publicados a partir dos ensaios que apresentam resultados.

Protocolos: apresentação inicial

Somente em 16 dos 49 ensaios foi disponibilizado o acesso ostensivo, por parte das patrocinadoras, aos respectivos protocolos de pesquisa.⁶ Estes 16 protocolos clínicos foram localizados em maior número por *links* para *download* fornecidos nos próprios registros dos ensaios (armazenados em *clinicaltrials.gov*). Na ausência destes *links* (quando não fornecidos), uma pequena parcela de outros protocolos de pesquisa foi localizada em suplementos das publicações científicas decorrentes de alguns destes ensaios. Nestes casos, o acesso foi compartilhado nas páginas dos próprios periódicos das publicações.

Diferente dos registros de ensaios clínicos e dos artigos (publicados em consequência destes ensaios), o protocolo das pesquisas não é um documento disponibilizado de forma irrestrita. O patrocinador de cada estudo restringe e controla a divulgação do protocolo mediante seus interesses e, em muitos casos, atribui um prazo e condições para compartilhar o material. Um exemplo é a afirmação veiculada na página institucional de uma das empresas patrocinadoras⁷. Diz o comunicado:

⁶ A informação é baseada pelos dados consultados no final do ano de 2020 em <https://clinicaltrials.gov>.

⁷ <https://www.pfizer.com/science/clinical-trials/trial-data-and-results>

“... considerará solicitações para o protocolo, dicionário de dados e plano de análise estatística. Os dados podem ser solicitados nos estudos 24 meses após a conclusão. Os dados não identificados dos participantes serão disponibilizados aos pesquisadores cujas propostas atendam aos critérios de pesquisa e outras condições, e às quais não se aplica uma exceção, por meio de um portal seguro. Para obter acesso, os solicitantes de dados devem firmar um contrato de acesso”.

Ainda a respeito desta restrição, compete dizer que, nos únicos 2 ensaios com colaboração de #IP-Nefro, não houve disponibilização dos protocolos correspondentes aos estudos de sua participação. Nos outros casos, relacionados ao envolvimento dos cinco demais investigadores, os protocolos foram compartilhados em um número variado de ensaios. Entretanto, para fins de análise⁸, foram selecionados apenas 5 protocolos clínicos de forma a restringir o olhar a uma quantidade proporcional de um protocolo por pesquisador seguido. Sendo assim, Integraram esta seleção para a subsequente análise:

- O protocolo do ensaio clínico MLN0002SC-3027 que avalia *Vedolizumabe* em pacientes com Colite Ulcerativa e conta com a participação de #IP-Gastro;
- O protocolo do ensaio clínico I1F-MC-RHBX que avalia *Ixekizumab* em pacientes com Espondiloartrite Axial e conta com a participação de #IP-Reumato;
- O protocolo do ensaio clínico #028 que avalia *#TM* em pacientes com doença rara #A/Cardiomiopatia e conta com a participação de #IP-Neuro;
- O protocolo do ensaio clínico MK-3475-185 que avalia *Pembrolizumab* em pacientes com Mieloma Múltiplo e conta com a participação de #IP-Hemato;
- O protocolo do ensaio clínico CSOM230D2401 que avalia *Pasireotide-Lar* em pacientes com Adenoma Hipofisário e conta com a participação de #IP-Endócrino.

Protocolos: performatividade

O Protocolo além de um instrumento que padroniza procedimentos é um documento que chancela acordos entre patrocinadora e os investigadores clínicos. Ele estabelece uma relação contratual em que o investigador que ingressa no estudo assume respeitar seus termos. Basta observar o exemplo em uma das páginas iniciais de um dos protocolos analisados:

⁸ Os critérios pormenorizados de seleção constam na seção anterior: “Roteiro de Viagem - Parte B”.

“Confirmo que li e que compreendo este protocolo, a brochura do investigador ou folheto informativo, conforme aplicável, e quaisquer outras informações do produto fornecidas pelo patrocinador. Concordo em conduzir este estudo de acordo com os requisitos deste protocolo e também em proteger os direitos, segurança, privacidade e bem-estar dos sujeitos do estudo”.

Outro sinal deste acordo celebrado entre as partes é que habitualmente o protocolo reserva um espaço destinado para a assinatura do investigador, similar a um contrato de prestação de serviço.

Figura 16 - Campo de assinatura em um protocolo clínico

I further authorize that my personal information may be processed and transferred in accordance with the uses contemplated in [Appendix D](#) of this protocol.

Signature of Investigator Date

Investigator Name (print or type)

Investigator's Title

Location of Facility (City, State/Province)

Location of Facility (Country)

Fonte: protocolo de um dos ensaios clínicos analisados

Este dispositivo garante o controle sobre os investigadores participantes, isto é, sobre aquilo que obrigatoriamente terão de desempenhar no ensaio e o que, conseqüentemente, não poderão realizar. Mais do que a padronização de procedimentos, os protocolos produzem um efeito performativo⁹. Eles de antemão ordenam eventos e definem os papéis a serem exercidos. Aqueles que ingressam no estudo, portanto, reproduzem as operações pré-definidas, ou seja, representam estes papéis.

⁹ PRIOR, Lindsay. *Using documents in social research*. Sage: London, 2003.

Protocolos: a geografia das métricas

Os protocolos conservam em sua lógica uma racionalidade própria. Eles definem uma normatividade que seleciona os pacientes e nomeia as doenças e seus estágios de acordo com as suas métricas adotadas. Isto significa que o investigador que ingressa no ensaio adere a esta racionalidade ao diagnosticar, selecionar e acompanhar os pacientes voluntários. Quanto à seleção dos pacientes no estudo, existe uma série de critérios estabelecidos pelo protocolo que definem as condições necessárias para inclusão e exclusão destes indivíduos. Ser portador da doença investigada não é uma garantia de ter a inscrição validada no ensaio. Em relação a critérios de inclusão de pacientes, foram observados nos protocolos de 4 a 10 exigências. As principais condições desejáveis estão destacadas no quadro abaixo:

Quadro 1 - Critérios de inclusão de pacientes

diagnóstico da doença; capacidade de cumprir e compreender as exigências do estudo; consentimento informado; ser portador da doença em condição que atenda as métricas definidas; características da gravidade da doença desejáveis; faixa etária; capacidade física.

Fonte: baseado nos protocolos analisados

Embora a seleção proceda do juízo do investigador que examina o paciente, os critérios de seleção (como toda lógica do protocolo) visam restringir ao máximo a subjetividade. Alguns exemplos do campo acima expressam este esforço, como por exemplo o uso de métricas específicas associadas à identificação da doença nos termos pretendidos. Outros pontos, no entanto, permitem certa abertura para o investigador exercer sua interpretação pessoal, como no item “capacidade de cumprir e compreender as exigências do estudo”. Definir este termo requer a sensibilidade do investigador em diálogo com o paciente candidato, onde a tomada de decisão não está presente nos manuais.

Os critérios de exclusão geralmente representam um número maior de elementos condicionantes. Foram listados de 9 a 15 requisitos nos protocolos observados. As orientações expressas atendem tanto o momento de seleção de pacientes como a exclusão dos indivíduos durante a execução do ensaio, caso apresentem algum dos casos indesejáveis definidos. Em linhas gerais os pacientes excluídos em um ensaio clínico são aqueles que manifestam outras complicações de saúde além da doença investigada e/ou que utilizam certas medicações com risco de interferência nos resultados. Os principais exemplos identificados seguem no quadro seguinte:

Quadro 2 - Critérios de exclusão de pacientes

problema físico específico; displasia; infecção viral; tuberculose; HIV; exposição anterior ao remédio investigado; distúrbios renais e cardíacos instáveis; diabetes; algumas anormalidades laboratoriais definidas por parâmetros; incapacidade de cumprir todas as visitas, incapacidade de realizar algum procedimento (ex: se autoinjetar); grávidas ou lactantes; uso de medicamentos com interação com a substância investigada; dependência química; característica da doença indesejada; participação recente em outros ensaios;

Fonte: baseado nos protocolos analisados

Embora cada ensaio tenha sua particularidade e deseje um determinado padrão de paciente, os critérios presentes nos protocolos clínicos observados são muito parecidos em relação às condições desejáveis e indesejáveis para a inscrição de voluntários, independente dos estudos investigarem terapias e doenças distintas. Um ponto no qual há maior singularidade em cada um dos protocolos observados são as métricas por eles adotadas para classificar as doenças que acompanham. Os ensaios investigam a aplicação das terapias em pacientes portadores da doença com determinado nível de gravidade delimitado no objetivo do estudo. E a valoração destes níveis é estabelecida pelo investigador através de métricas específicas, igualmente discriminadas no protocolo. A tabela a seguir apresenta a variedade destes critérios adotados.

Tabela 2 - Critérios de seleção de pacientes utilizados em protocolos clínicos

ID do Ensaio/ Protocolo	Objetivo	Critério de inclusão
MLN0002SC-3027	Avaliar a eficácia e segurança de Vedolizumabe administrado por via subcutânea como terapia de manutenção em participantes com Colite Ulcerativa <u>moderada a gravemente ativa</u> ¹⁰ que atingiram resposta clínica após terapia intravenosa com <i>Vedolizumabe</i>	Colite Ulcerativa ativa moderada a grave, conforme determinado <u>por uma pontuação Mayo</u> ¹¹ <u>completa de 6-12 com uma subpontuação endoscópica</u> ¹² <u>>2 dentro de 10 dias antes da primeira dose do medicamento do estudo.</u>

¹⁰ A colite ulcerativa possui episódios ou fases onde os sintomas melhoram ou pioram.

¹¹ O Escore Mayo varia de 0-12, com escores mais altos indicando doença mais grave. Compreende 4 subescores, cada um com notas de 0 (menos grave) a 3(mais grave) que somados dão a nota geral de 0 a 12.

¹² O Subescore 3 do escore Mayo compreende achados na endoscopia. Os valores atribuídos são: 0 = Doença normal ou inativa; 1 = Doença leve (eritema, padrão vascular diminuído, friabilidade leve) 2 = Doença moderada (eritema acentuado, falta de padrão vascular, friabilidade, erosões); 3 = Doença grave (sangramento espontâneo, ulceração).

IIF-MC-RHBX	Avaliar a eficácia e segurança de Ixekizumab em pacientes com Espondiloartrite Axial <u>não radiográfica</u> ¹³ sem tratamento prévio com Droga anti-reumática modificadora de doenças biológicas (bDMARD) ¹⁴	Ter espondiloartrite axial <u>não radiográfica</u> ativa <u>definida como BASDAI</u> ¹⁵ <u>>4</u> e dor total nas costas <u>>4 em uma escala de classificação numérica</u> na triagem e na consulta <u>inicial</u>
CSOM230D2401	Avaliar a eficácia e segurança de Pasireotide-Lar no tratamento de pacientes com Adenoma Hipofisário <u>não funcionante</u> ¹⁶	Pacientes com status de <u>desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</u> ¹⁷ <u>de 0 a 1.</u>
MK-3475-185	Comparar a eficácia da Lenalidomida e Dexametasona com Pembrolizumabe versus Lenalidomida e Dexametasona sem Pembrolizumabe em termos de sobrevida livre de progressão (PFS) ¹⁸ em participantes com <u>diagnóstico recente</u> de Mieloma múltiplo.	Deve ter um <u>status de desempenho de 0 ou 1 na Escala de Desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).</u>
B3461028	Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da administração oral de #TM em comparação com placebo em pacientes <u>com cardiomiopatia associada</u> à doença rara #A	<u>Teste de caminhada de 6 minutos > 100 metros</u> ¹⁹ .

Fonte: baseado nos protocolos analisados

¹³ No caso da axial não radiográfica, as manifestações da doença não são visíveis em exames radiográficos.

¹⁴ Uma categoria de fármacos, farmacologicamente não relacionados, que tem a característica comum de induzir a remissão ou controle da artrite reumatoide e outras doenças imunomediadas.

¹⁵ O BASDAI é a sigla para “Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index”. O mesmo que Índice de Atividade da Doença da Espondilite Anquilosante da cidade de Bath. Consiste em uma escala de 0 a 10 medindo desconforto, dor e fadiga (0 sendo nenhum problema e 10 sendo o pior problema) em resposta a seis perguntas feitas ao paciente relativas aos cinco principais sintomas de AS: 1- Fadiga; 2- Dor na coluna, 3- Artralgia (dor nas articulações) ou inchaço, 4- Entesite, ou inflamação dos tendões e ligamentos (áreas de sensibilidade localizada onde os tecidos conjuntivos se inserem no osso), 5- Duração da rigidez matinal, 6- Severidade da rigidez matinal. Quanto maior o escore BASDAI, mais grave é a incapacidade do paciente devido à sua EA.

¹⁶ Tumor benigno na glândula pituitária que, ao contrário do funcionante, não produz nenhum hormônio excessivo no sangue e não é canceroso.

¹⁷ ECOG significa Escala de Status de Desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group. Possui pontuações que variam de 0 a 5. É comumente usado como uma ferramenta de prognóstico, como um critério de seleção para pesquisas sobre câncer e para ajudar a determinar o tratamento. 0 - Totalmente ativo, capaz de realizar todo o desempenho pré-doença sem restrição; 1- Restrito a atividades fisicamente extenuantes, mas deambulador e capaz de realizar trabalhos de natureza leve ou sedentária, por exemplo, trabalho doméstico leve, trabalho de escritório; 2- Ambulatorial e capaz de todo autocuidado, mas incapaz de realizar qualquer atividade laboral; e cerca de mais de 50% das horas de vigília; 3- Capaz de autocuidado apenas limitado; confinado à cama ou cadeira mais de 50% das horas de vigília; 4- Completamente desativado; não pode cuidar de si mesmo; totalmente confinado à cama ou cadeira; 5- Morto

¹⁸ Período após um tratamento que não conseguiu eliminar a doença durante o qual o câncer permanece estável, não progride.

¹⁹ O teste de caminhada de seis minutos (TC6) é usado para avaliar a resposta de um indivíduo ao exercício e avaliar sua capacidade aeróbica e resistência. O teste avalia os pacientes capazes de completar mais do que 100m em uma de Caminhada de 6 Minutos. Os que alcançam uma distância inferior automaticamente são excluídos do ensaio. O teste foi desenvolvido pela American Thoracic Society e foi oficialmente introduzido em 2002.

A explicação pormenorizada sobre as métricas grifadas na tabela está presente nas referências das notas de rodapé, entretanto algumas considerações adicionais devem ser destacadas. Na própria apresentação dos objetivos automaticamente as doenças são delimitadas a determinadas circunstâncias: Colite Ulcerativa moderada a grave em fase ativa; Espondiloartrite Axial não radiográfica; Adenoma Hipofisário não funcionante; Mieloma Múltiplo com diagnóstico recente; Doença rara #A com caso de cardiomiopatia. Em partes destes exemplos, os protocolos buscam selecionar pacientes com menor gravidade da doença, como no caso de pacientes com adenomas hipofisários não funcionantes e pacientes com Mieloma Múltiplo recentemente diagnosticado. Em outros casos procura-se pacientes com maior complexidade, como os com Colite Ulcerativa ativa e grave.

O que fica claro é que as doenças não são consideradas no seu sentido mais abrangente de forma a contemplar uma grande variedade de pacientes carentes de novos métodos terapêuticos. Esta redução de possibilidades de ingressar em um ensaio é reforçada ainda de modo mais acentuado com a adoção das métricas. Para cada doença observada há um sistema de pontuação distinto que estabelece alguns sintomas ou comportamentos associados a uma nota. O valor numérico final alcançado nestes sistemas de pontuação expressa de forma extremamente precisa aqueles que estão aptos ou não a participar do ensaio, estabelecendo uma condição muito particular sobre o estado de saúde desejado.

É oportuno salientar que as métricas de um protocolo multicêntrico podem ir justamente contra às necessidades urgentes das localidades participantes, isto é, definindo padrões de pacientes que não traduzem o perfil epidemiológico destes lugares, recrutando apenas indivíduos com casos excepcionais. Além disso, a própria metodologia destas métricas revela como os modos de classificar os pacientes são importados sem uma ampla colaboração entre os lugares envolvidos. Estes critérios deixam vestígios de sua criação, ainda que sejam extrapolados para muitas localidades. Por mais harmônicos e consolidados que pareçam, eles partem de um lugar²⁰ e deixam rastros de sua origem. Não há como desvincular estes lugares de uma herança colonial.

A pontuação Mayo para Colite foi elaborada pela Mayo Clinic, uma organização sem fins lucrativos da área de serviços médicos e de pesquisas médico-hospitalares localizadas em três metrópoles: Rochester, em Minnesota; Scottsdale/Phoenix, no Arizona; e Jacksonville, na Flórida. O índice BASDAI é o acrônimo para “índice de Atividade da Doença da Espondilite Anquilosante da cidade de Bath” (cidade inglesa). O teste de caminhada de 6 minutos (TC6)

²⁰ HARAWAY, D. Saberes Localizados: a questão da ciência para o feminismo e o privilégio da perspectiva parcial. *cadernos pagu*, n. 5, p. 7-41, 1995.

foi desenvolvido pela American Thoracic Society. A American Thoracic Society é uma organização sem fins lucrativos situada em Nova Iorque, Estados Unidos. Sediada na Filadélfia (estado da Pensilvânia), A ECOG-ACRIN *Cancer Research Group* é uma organização científica multidisciplinar que projeta e conduz pesquisas em câncer baseadas em biomarcadores e é a idealizadora da escala ECOG.

Além dos critérios de seleção de pacientes associados a determinadas métricas, os desfechos dos estudos também são uma construção pautada por valores numéricos predefinidos. Dependendo de qual seja a método adotado, os resultados podem fornecer respostas muito diferentes. Afinal, a escolha do indicador a ser observado, bem como a sua representatividade estatística são ajustados conforme o desenho dos projetistas de cada um dos ensaios. Os exemplos expressos na tabela seguinte evidenciam como estes delineamentos podem assumir diferentes composições.

Tabela 3 - Critérios de avaliação de desfechos clínicos em protocolos

ID Ensaio	Objetivo	Critério para o Desfecho primário
MLN0002SC-3027	Avaliar a eficácia e segurança de Vedolizumabe administrado por via SC como terapia de manutenção em participantes com Colite Ulcerativa moderada a gravemente ativa que atingiram resposta clínica após terapia IV com Vedolizumabe	uma <u>taxa de remissão²¹ clínica</u> de <u>42% para o vedolizumabe</u> e 16% para o placebo na semana 52 (num tamanho de amostra de 94 indivíduos no grupo de vedolizumabe SC, 47 indivíduos no grupo de placebo)”
IIF-MC-RHBX	Avaliar a eficácia e segurança de Ixekizumab em pacientes com Espondiloartrite Axial não radiográfica sem tratamento prévio com Droga anti-reumática modificadora de doenças biológicas (bDMARD)	Com 100 pacientes por grupo de tratamento, <u>taxas de resposta do ASAS40²² na semana 16</u> , independentemente do início dose: <u>46% para o grupo de tratamento com ixekizumabe 80 mg</u> e 18% para o grupo de placebo.
CSOM230D2401	Avaliar a eficácia e segurança de Pasireotide-Lar no tratamento de pacientes com Adenoma Hipofisário	19 pacientes selecionados. Uma taxa de resposta (<u>diminuição do volume do tumor²³ > 20%</u>) de <u>pelo menos 10% dos pacientes</u> é considerada clinicamente significativa para esta população.

²¹ Estágio da doença em que não se nota mais nenhum tipo de atividade ou de avanço.

²² ASAS “Assessment of SpondyloArthritis International Society”. Representa critérios de diagnóstico da Avaliação pela Sociedade Internacional de Espondiloartrite. Para atender a uma resposta ASAS 40, três dos quatro domínios do critério devem melhorar em pelo menos 40%. No domínio restante, deve haver uma piora abaixo dos 20%. Os 4 domínios são: 1-avaliação do próprio paciente sobre o impacto de sua condição, 2-avaliação da dor, 3-o grau de limitação funcional do paciente e 4-inflamação.

²³ O Adenoma de Hipófise é um tumor benigno da região anterior de uma glândula chamada Hipófise.

MK-3475-185	Comparar a eficácia da Lenalidomida e Dexametasona em dose baixa com Pembrolizumabe versus a Lenalidomida e Dexametasona em dose baixa sem Pembrolizumabe em termos de sobrevida livre de progressão (PFS) em participantes com diagnóstico recente e tratamento -Mieloma múltiplo	O tamanho da amostra planejado é de aproximadamente 640 indivíduos. O desfecho primário do estudo é a Sobrevida livre de Progressão - SLP. O <u>tempo médio de sobrevivência livre de progressão PFS esperado no grupo de controle é de 25,5 meses.</u>
B3461028	Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da administração oral de #TM em comparação com placebo em pacientes com cardiomiopatia associada à doença rara #A	O tamanho da amostra alvo é de 400 sujeitos. As suposições de estimativa do tamanho da amostra incluem uma taxa de <u>mortalidade por todas as causas de 12,5% para o grupo de #T e 25% para o grupo de placebo e 1,5 hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares para o grupo de #T e 2,5 hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares para o grupo de placebo.</u>

Fonte: baseado nos protocolos analisados

O primeiro ponto a se destacar é que, nos casos assinalados acima, o eventual êxito dos ensaios não corresponde à cura das doenças tratadas. Os 5 exemplos representam doenças de difícil tratamento. Deste modo, uma evidência que indica um mínimo progresso, do contrário, para a avaliação do ensaio, pode expressar um desfecho altamente satisfatório e determinante para aprovação da terapia por parte das agências regulatórias. Os indicadores adotados na tabela corroboram a este respeito. Eles tratam do prolongamento de um período de remissão da doença, de uma parcela de sintomas atenuados, da diminuição de massa tumoral, da extensão da sobrevida livre de progressão e da redução do número de hospitalizações. Isto é, o alvo destes objetivos não alcançam a recuperação integral dos pacientes. Ademais, estes desfechos positivos (se alcançados) podem ser identificados numa pequena fração dos pacientes e com leve superioridade em relação aos placebos comparados. Em outras palavras, qualquer melhora no quadro de saúde destes indivíduos pode representar a validação da terapia, desde que os resultados estejam dentro das projeções planejadas nos respectivos protocolos de pesquisa.

Contudo, o idealizador destas projeções (o projetista) não é revelado nos protocolos. Tampouco os critérios estatísticos que dirigem o ensaio na análise dos resultados são abordados de forma aberta. De certo modo eles são apresentados como um pacote fechado, uma caixa preta, em que o investigador local não há como intervir nas regras definidas. E esta

condição fica evidente na redação dos protocolos observados. Na seção de análise estatística destes documentos inexistem detalhes sobre os processos ou as pessoas envolvidas na elaboração dos critérios adotados. Diferente das demais partes do texto, as projeções estatísticas para a análise dos dados apresentam-se como um fato consumado, haja vista um dos exemplos extraídos destas seções: “uma taxa de cura da mucosa de 52% para *vedolizumab* e 20% para placebo na Semana 52, com um tamanho de amostra de 94 indivíduos no grupo *vedolizumab* e 47 indivíduos no grupo de placebo”. As sentenças são categóricas e despersonalizadas.

Protocolo: relações sociotécnicas

O protocolo clínico, embora em sua parte estatística não revele as relações envolvidas entre os desenvolvedores, nas demais unidades informa uma ampla rede de associações entre pessoas e objetos materiais para a condução do ensaio. Ainda que de início sejam apenas papéis definidos a serem futuramente desempenhados, os indivíduos em contato com os objetos materiais reencenam estas operações quando atuam na prática. Torna-se possível então pela leitura do protocolo, reconhecer parte destas relações sociotécnicas antes mesmo que tenham seu início efetivo.

Compondo este mosaico sociotécnico foram observados nos protocolos a presença de ao menos 19 encarregados em alguma atividade compreendida no processo de condução dos ensaios. O quadro 3 lista estes componentes identificados.

Quadro 3 - Responsáveis por funções na condução de ensaios clínicos

Encarregados	Competências
Patrocinador	Fornecer o medicamento e fomentar as atividades
Chefe de bioestatística	Responde pelas questões estatísticas do ensaio
Chefe da área terapêutica	Responde pelas questões terapêuticas do ensaio
Investigador signatário	Assina o relatório final da pesquisa
Equipe de Gerenciamento de dados	Avalia a qualidade dos dados
Pacientes	Fornecem os dados para investigação
Avaliador central	Interpreta os exames fornecidos por todas as localidades

Monitor de campo	Visita as localidades
Investigador local	Acompanha os pacientes
Sub-investigador	Assiste ou substitui o investigador local
Equipe local designada	Auxilia o investigador local
Farmacêutico	Gerencia os medicamentos utilizados
Operador de Eletrocardiograma	Realiza exames
Auditoria	Averigua inconformidades
equipe principal do estudo	Auxilia os monitores de campos e esclarece dúvidas
Comitê Ético	Protege os pacientes
Estatísticos da patrocinadora	Analisa os dados para a publicação dos resultados
laboratório central e laboratórios locais	processam as amostras biológicas
Comitê de monitoramento de segurança de dados	Acompanham os eventos adversos

Fonte: baseado nos protocolos analisados

Dos encarregados mencionados, uma parte representa os componentes que atuam nas localidades, isto é, nos centros de pesquisa participantes. As ações não se restringem ao investigador clínico da localidade. Os protocolos se referem aos lugares participantes de diferentes formas. É interessante observar os termos utilizados para referenciá-los.

Quadro 4 - Termos utilizados para nomear os responsáveis

Termos	Circunstâncias
investigador, investigadores, cada investigador	Unicamente o investigador
investigador ou designado, investigador ou qualquer outro profissional da saúde qualificado, Investigador ou membro autorizado da equipe, investigador ou qualquer outro profissional de saúde qualificado, O investigador (ou um observador qualificado no centro de investigação), Investigador ou sub-investigador	Investigador ou outros
investigador e seus designados, o local do	Investigador junto de seus colaboradores

investigador e o investigador	
Pessoa delegada pelo investigador, membro devidamente qualificado da equipe de estudo do investigador, pessoa autorizada no local do Investigador.	Algum dos designados pelo investigador
equipe médica, a equipe do local	O coletivo
o centro, o local, o local do investigador, centro de estudo clínico, local de estudo, os centros, os locais	O lugar

Fonte: baseado nos protocolos analisados

Observa-se que as ações nas localidades podem apresentar diferentes configurações: envolverem de um modo mais amplo a equipe, serem restritas ao investigador clínico, não destacar de forma precisa os envolvidos no local, ou até mesmo por critério do investigador existir um designado que lhe represente. Num olhar mais atento às competências restritas ao investigador clínico, novas percepções sobre o nível de envolvimento deste profissional nos ensaios pôde ser apreendida. Nos itens seguintes são destacadas algumas ações extraídas dos protocolos observados.

- concorda em realizar a pesquisa nos termos do protocolo;
- obtem consentimento informado dos pacientes;
- seleciona os pacientes elegíveis;
- inscreve pacientes no estudo;
- examina regularmente os pacientes;
- calcula o estado de saúde do paciente por sistema de pontuação;
- ajusta doses ministradas dentro dos parâmetros do protocolo em razão de efeitos adversos;
- revisa os exames fornecidos pelo laboratório central;
- auxilia monitor em visitas de campo;
- avalia ocorrência de efeitos adversos;
- comunica imediatamente sobre reações adversas inesperadas;
- assina as fichas clínicas;
- preserva documentos-fonte por tempo determinado.

As ações mencionadas conferem ao investigador clínico local uma abertura limitada de intervir no processo de investigação, cuja percepção pessoal deste profissional é facultada somente em poucas ocasiões do estudo. As decisões centrais não envolvem sua participação. Basta verificar os responsáveis pelas principais resoluções que acompanham um ensaio. Novamente foram destacados trechos dos protocolos observados. Conforme o quadro abaixo apresenta, as patrocinadoras dos ensaios tendem a ter amplo poder decisório sobre as questões centrais do estudo, ou seja, sem um envolvimento colaborativo tal como ocorre nas rotinas de caráter mais operacional.

Quadro 5 - Ações centrais na condução de ensaios

Ações centrais	Responsáveis
<u>decide</u> sobre divulgação do protocolo	Patrocinadora
<u>decide</u> sobre alterações no protocolo	chefe bio-estatístico e chefe terapêutico (da patrocinadora)
<u>analisa</u> os dados do estudo	Patrocinadora ou CRO contratada
<u>analisa</u> os dados para publicação	Estatísticos da patrocinadora
<u>aprova</u> adaptações nos TCLE's de cada localidade	Patrocinadora
<u>nomeia</u> o responsável por assinar o relatório final	Patrocinadora
<u>assina</u> a responsabilidade pelo protocolo	Médico da Patrocinadora
<u>decide</u> sobre as publicações decorrentes do estudo	Patrocinadora
<u>revisa</u> todos os dados coletados pelas localidades	Patrocinadora ou CRO contratada

Fonte: baseado nos protocolos analisados

Em uma análise sociotécnica, os objetos materiais não poderiam ser omitidos. Eles estão presentes em cada uma das ações destacadas no protocolo, afinal os ensaios clínicos dependem de sobremaneira de recursos materiais para que saiam do papel. Os principais

componentes observados nos protocolos estão destacados no quadro seguinte e subdivididos em 6 categorias.

Quadro 6 - Objetos materiais utilizados na condução de ensaios

Categoria	Ítems
Exames	exames vitais, exames físicos, teste de gravidez, radiografia, ecocardiograma, ecocardiografia, espectrometria de massa, cintilografia, ultrassonografia; avaliação de campo visual, endoscopia, exames de química clínica, exames hematológicos, coagulograma, urinálise, exames sorológicos, exames parasitológicos, teste tuberculínico, testes hormonais, testes farmacocinéticos, teste de genotipagem
Materiais biológicos	tecido, sangue, urina, fezes
Medicamentos	remédio investigado, contraceptivos, placebo, cápsulas, rótulo do produto, anestésicos, seringas; ampolas, infusão, água estéril
Equipamentos e pequenos dispositivos	bomba mecânica, tira reativa de urina, máquina de diálise, catéter urinário, carteira de medicamentos; estadiômetro, balança, esfigmomanômetro, oxímetro, aparelho de eletrocardiograma, aparelho de ultrassom, cronômetro; campímetro; aparelho de ressonância, telefone; fax, <i>swab</i> , recipientes para materiais cortantes, agulhas,
Documentos	tele, protocolo, diários de dosagem diária do paciente, prontuário, fichas clínicas, questionários, cronograma de visitas, manual de laboratório, notificação de evento adverso; registro hospitalar; relatórios, proposta de publicação, publicações, registro de dispensação de medicamentos, dicionário médico para atividades regulatórias
Sistemas	sistema de Tecnologia de Resposta Interativa (IRT), banco de dados, sistema de análise de dados

Fonte: baseado nos protocolos analisados

Os textos dos protocolos possuem especial capacidade em mobilizar este elevado número de objetos materiais listados em associação com os indivíduos no curso das atividades. Numa simples seleção de algumas frases extraídas dos documentos observados é possível perceber como pessoas e objetos materiais estão integrados na resolução dos problemas. As ações apresentadas mostram o investigador clínico local em contato com parte das entidades (humanas e não-humanas) presentes nos protocolos clínicos acompanhados.

Quadro 7 - Exemplos de relações sociotécnicas identificadas

Ativo	Ação	Objeto Material	Passivo
Investigador local	entrevista	questionário	paciente
paciente	fornece	TCLE	Investigador local
Investigador local	envia	relatórios de pesquisa	Patrocinador
Patrocinador	Fornece	medicamento investigado	Investigador local
Investigador local	Envia	amostras biológicas	Laboratório central
Laboratório central	devolve	resultado dos exames	Investigador local
Investigador local	facula o acesso	fichas clínicas	monitor
Monitor	Informa sobre correções necessárias	relatório de monitoria	Investigador local

Fonte: baseado nos protocolos analisados

Protocolos: padronizações imperfeitas

Em muitas ocasiões neste texto foi mencionado que o protocolo é um instrumento de padronização que funciona como forma de controle e homogeneização dos dados. No entanto, a garantia de manter uma uniformidade nas condutas de cada localidade em certas situações

pode falhar. Afinal, os protocolos tentam importar uma determinada cultura que parte de um local específico para novos lugares e esta adaptação não é um processo simples, principalmente quando estão envolvidos centenas de centros de pesquisa espalhados pelo globo.

A clareza e objetividade dos procedimentos delimitados detalhadamente busca reduzir as chances de erro ou desvio. Não por acaso alguns documentos complementares dão suporte aos protocolos clínicos. Foram identificados como referência, nos próprios protocolos, 4 modelos de manuais técnicos. Cada um destes manuais apresenta orientações técnicas pormenorizadas sobre determinadas práticas. Estes documentos complementares se mantêm destacados dos protocolos, pois são endereçados diretamente aos envolvidos com a rotina definida por cada manual. São eles:

- Manual de laboratório → Orienta sobre os procedimentos para preparação de coleta e envio de amostras biológicas;
- Manual de avaliação → Fornece critérios para o revisor central interpretar exames de imagem;
- Manual do estudo → Indica o modo preparação de medicações e as técnicas adequadas de aplicação subcutânea e/ou intravenosa.
- Manual de farmácia → Esclarece maiores detalhes sobre armazenamento e descarte das substâncias medicamentosas.

Há um esforço contínuo em manter a padronização, contudo mesmo diante deste empenho o protocolo pode sofrer ajustes durante o curso da pesquisa, alterando por consequência parte de suas diretrizes. Afinal, o mundo idealizado pelo planejamento de um protocolo quando se defronta com a realidade prática pode revelar incongruências. Na ocorrência destes casos é gerada uma emenda ao protocolo inicial que obriga cada investigador de uma localidade buscar uma nova aprovação do estudo pelas instâncias regulatórias de sua região. Em um dos protocolos analisados o trâmite é detalhado:

“Uma cópia deste protocolo alterado será submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e às Autoridades Sanitárias. As mudanças descritas nesta alteração requerem a aprovação do CEP antes da implementação. Além disso, se as alterações feitas aqui afetarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os centros devem atualizar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido revisado e submetê-lo à aprovação, considerando as alterações descritas nesta alteração do protocolo.”

As emendas dos protocolos são registradas nestes documentos, de forma que cada emenda realizada é mencionada na versão atualizada do texto. Em alguns dos protocolos analisados além das modificações são informados os períodos em que se sucedem tais alterações. A quantidade de modificações no texto inicial dos protocolos varia em cada caso observado. Em alguns protocolos um número significativo de alterações são realizadas e em diferentes etapas do andamento da pesquisa. Em um caso específico foram identificadas exatas 60 mudanças que provocaram emendas em 3 ocasiões distintas entre os anos de 2013 e 2016. É presumível com este dado que as propostas de alteração são avaliadas em bloco em certos períodos delimitados para apreciação da Direção do estudo.

Diante deste fato é plausível argumentar que, na medida em que os procedimentos avançam, isto é, realizam-se efetivamente nos espaços locais, as mudanças são provocadas e parte dos padrões iniciais se alteram. O protocolo tenta dar conta de inúmeros lugares, mas seus objetivos muitas vezes não podem ser traduzidos nestes espaços. O que de certa forma permite pensar que os espaços locais, mesmo com a centralidade das decisões nas mãos das patrocinadoras, de uma forma indireta são responsáveis por alterar em parte estes modelos e provocar por vezes emendas de protocolos, ainda que os lugares não participem da decisão final. Assim, de certo modo, as emendas mostram a fragilidade das padronizações, sobre suas imperfeições em dar conta de tantos lugares simultaneamente. Alguns casos de alterações observadas estão presentes nos tópicos seguintes.

- Adequação de algum termo julgado mais apropriado. Ex: “Substituído “cartão do medicamento do estudo” e “embalagem blister” por “carteira do medicamento do estudo””; Ex: “CRF foi corrigido para eCRF”;
- Inclusão de algum procedimento anteriormente não previsto. Ex: “Adicionada discussão sobre contracepção ao cronograma de atividades, conforme descrito no protocolo”;
- Maiores esclarecimentos sobre questões que podem gerar dúvidas ou eram imprecisas. Ex: “Esclarecido o tamanho da amostra alvo como 400 sujeitos”. EX: “Esclarecido que as variáveis de coagulação serão medidas no laboratório local”.
- Melhor adequação de procedimentos em função das características dos pacientes.” O teste de caminhada de seis minutos (6-MWT) durante a triagem foi removido para aliviar o fardo das visitas ao local”;

- Redução ou simplificação de procedimentos que não tenha influência sobre os dados. Ex: “Removida a necessidade de amostras de sangue nos meses 12 e 24 para teste de concentrações de diflunisal”;
- Aprimorar procedimentos para maior segurança dos pacientes. Ex: “Alterou a descrição e frequência da revisão de dados pelo Comitê de Monitoramento de Dados Externos (E-DMC);
- Adoção de mais critérios na inclusão ou exclusão de pacientes. Ex: “Pacientes (com diabetes não controlado e / ou valores de glicose no sangue consistentemente acima de 275 mg / dL em vez de 200 mg / dL)”.
- Aumento no número da população estimada (com a adesão de mais centros participantes e a capacidade ampliada de recrutamento);
- Retirada de algum exame mais elaborado ou substituição por um exame alternativo (por talvez não ser disponível em alguma localidade);
- Alterações nas datas dos cronograma das visitas (ampliando prazos). Ex: “Alterou o acompanhamento da semana 2 para permitir flexibilidade no agendamento de uma visita à clínica”;
- Inclusão de algum novo medicamento identificado como inapropriado em uso concomitante com a participação do estudo. Ex: “Adicionados *tauroursodesoxicolato* e *doxiciclina* à lista de medicamentos excluídos”.

Parte dos exemplos destacados podem não ser claramente associados a uma especificidade local responsável pela mudança. Todavia, em muitos dos casos é nítido que as alterações são provocadas a partir das particularidades locais, sejam dúvidas dos investigadores, condições de saúde dos pacientes, ou estrutura e logística dos ambientes. Há portanto um fenômeno transcultural²⁴ na adaptação dos protocolos, pois se de um lado partem de um lugar para novos territórios, por outro lado se alteram para conformação nos espaços locais.

Na divulgação das alterações destacadas é omitida a autoria das propostas, isto é, o autor ou o lugar que motivou tais modificações. Novamente os lugares são apagados e não há referências de suas origens. Lugares são tratados apenas como “lugares” pelos protocolos, como se não houvesse diferenças, mesmo que as emendas reflitam a diversidade local. Contudo, nas análises das inscrições seguintes, novos elementos serão extraídos e os lugares envolvidos terão certo destaque.

²⁴ PRATT, Mary Louise. **Os olhos do império**: relatos de viagem e transculturação. Bauru: Edusc, 1999b, p.23-76.

Registros de ensaios: apresentação inicial

Diferente dos protocolos (divulgados de forma restrita), todos os registros de ensaios clínicos são compartilhados obrigatoriamente por intermédio de plataformas de acesso público, como em *clinicaltrials.gov*. Isto significa que, para cada um dos 49 ensaios clínicos, existe a publicação equivalente de um registro de ensaio clínico que relata de forma concisa o andamento sobre a pesquisa relacionada. Portanto, foram analisados exatos 49 registros de ensaios clínicos. Embora estas fontes informem, como mencionado, de maneira condensada sobre o progresso das pesquisas, ao mesmo tempo, existe uma variedade de dados compartilhados nestes espaços que, por sua vez, permitem extrair novas interpretações sobre os investigadores acompanhados.

O primeiro ponto a ser destacado com base nos registros dos ensaios clínicos é a capacidade dos investigadores inscreverem seus pacientes nos estudos. Ratificando o abordado em capítulos anteriores, o recrutamento em ensaios multicêntricos habitualmente funciona como um sistema competitivo entre as múltiplas localidades de início participantes. Os 49 ensaios analisados nesta seção representam estudos nos quais os investigadores acompanhados seguramente inscreveram pacientes, todavia três destes investigadores seguidos entre o período 2015-2019 não conseguiram inscrever seus pacientes em alguns ensaios adicionais. O gráfico 1 apresenta a seguir este painel.

Gráfico 1 - Proporção de ensaios por investigador com recrutamentos concluídos ou inconclusos



Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

Este dado de início permite, ainda que provisoriamente, especular que mesmo situados na mesma instituição (a Universidade #R), que as posições destes investigadores podem não ser necessariamente as mesmas na participação dos ensaios clínicos em suas respectivas especialidades médicas. Afinal, enquanto alguns inscrevem pacientes em todos os ensaios de que participam, outros não alcançam o mesmo êxito.

Ainda com base no gráfico anterior, #IP-Gastro (18 ensaios) e #IP-Hemato (11 ensaios) são os que conduzem no período delimitado o maior número de ensaios. Uma das justificativas desses números é o fato de que as doenças que investigam atualmente possuem uma variedade maior de drogas sendo desenvolvidas na fase de testes clínicos.

Gráfico 2 - Número de drogas pesquisadas por cada doença



Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

Conforme aponta o gráfico 2, o Mieloma Múltiplo (6) e a Doença de Crohn (5) têm recebido especial atenção no desenvolvimento de terapias inovadoras, ao menos pelos ensaios conduzidos por estes investigadores. Uma das justificativas é que estes tipos de doença testam substâncias avaliadas por outras doenças com alguma correlação próxima, o que aumenta o número de opções disponíveis. Um exemplo é a droga *Vedolizumab*, investigada tanto em Doença de Crohn como em Colite Ulcerativa. Ou ainda a droga *Ustekinumab*, com os ensaios CNTO1275CRD3003 e CNTO1275AKS3002, respectivamente destinados a Doença de Crohn e Espondiloartrite Axial.

No gráfico seguinte (gráfico 3), são discriminados quantos ensaios são dirigidos a cada droga investigada. Novamente algumas drogas se destacam das demais. Uma das razões sobre a concentração de um número maior de ensaios é a avaliação de uma mesma droga em diferentes doenças, conforme mencionado (Crohn, Colite, Espondiloartrite).

Gráfico 3 - Número de ensaios por cada droga pesquisada



Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

Contudo outros fatores são atribuídos a uma variedade de ensaios destinados a uma mesma droga. Por exemplo, ensaios em fases sequenciais, como o caso de Pasireotide aplicado em Doença de Cushing. O ensaio csom230b2411 realizou o estudo de fase II e som230b2412 a fase III. Outra condição que eleva o número de ensaios é a formulação de objetivos distintos no estudo de uma mesma droga. *Ozanimod*, por exemplo, recebeu 3 ensaios de fase III sobre doença de Crohn, mas em cada um dos estudos a proposta foi distinta. No ensaio RPC01-3201 a “terapia de indução”, visando identificar os pacientes com resposta à terapia. No ensaio RPC01-3203 a “terapia de manutenção”, observando o prosseguimento dos pacientes que responderam à terapia de indução. No terceiro, o ensaio RPC01-3204, um “estudo de extensão” acompanhando por um período mais estendido os pacientes da manutenção. Por fim, há uma característica particular nos estudos de Mieloma

Múltiplo que implicam também em diferentes ensaios sobre uma mesma droga. Isto se dá pelo fato de que diferentes esquemas terapêuticos costumam ser combinados neste tipo de doença. As terapias com Mieloma costumam usar coquetéis, isto é, combinação de drogas. Este caso foi observado nos ensaios com a droga *Daratumumab*. No ensaio 54767414MMY3019 a combinação Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide e Dexamethasone versus VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide e Dexamethasone (sem Daratumumab). Já em outro estudo (54767414MMY2065) foi utilizado Daratumumab com Carfilzomib e Dexamethasone versus Carfilzomib and Dexamethasone (sem Daratumumab).

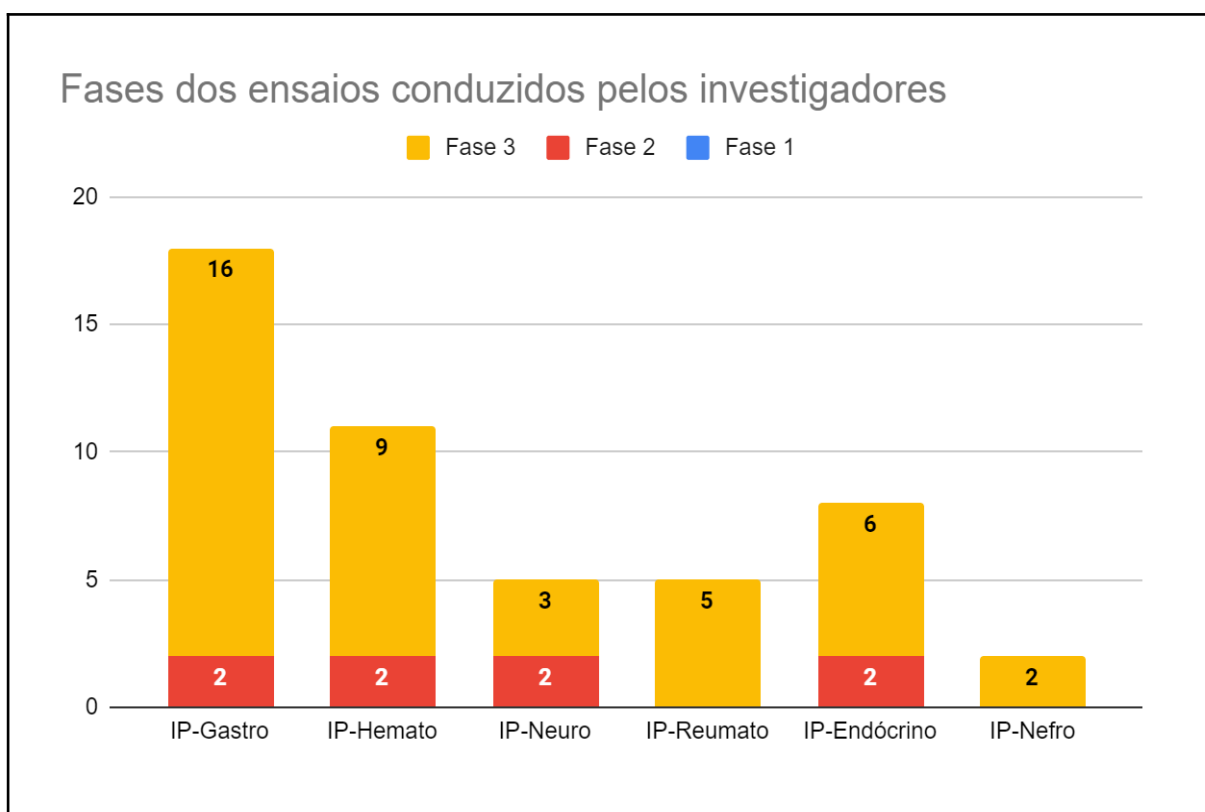
Estes dados preliminares indicam que algumas doenças e especialidades médicas apresentam características particulares que, por sua vez, contribuem para os modelos e variedades dos ensaios presentes, o que conseqüentemente pode implicar também nas formas de atuação destes investigadores acompanhados.

Sobre as fases dos ensaios conduzidas pelos investigadores, as informações seguem a tendência da literatura^{25, 26}, ou seja, uma concentração majoritária de estudos de fase III, baixa participação nos de fase II e ausência nos de fase I. Este dado reflete a posição auxiliar do país em receber ensaios de menor densidade tecnológica em que o desenvolvimento inicial das drogas ocorre fora do território brasileiro.

²⁵ GOMES, Renata de Pinho et al. Ensaio clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. **BNDES Setorial**, n. 36, set. 2012, p. 45-84, 2012.

²⁶ QUENTAL, C. M.; SALLES FILHO, S. S. Ensaio clínicos em medicamentos: capacitação nacional para apoio à inovação farmacêutica. In: BUSS, P. M. **Medicamentos no Brasil: inovação e acesso**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008, p.129-144

Gráfico 4 - Proporção de ensaios conduzidos por fase de estudo



Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

Com base no gráfico 4, proporcionalmente, #IP-Neuro (40%) e #IP-Endócrino (25%) desenvolvem com maior frequência ensaios de fase II, mesmo investigando um número menor de drogas e participando de menos ensaios. As doenças das quais pesquisam fazem parte da categoria das doenças raras²⁷, o que automaticamente restringe a capacidade de inscrever um número amplo de pacientes pelo mundo. Isto talvez confira a #IP-Neuro e #IP-Endócrino uma posição distinta dos demais investigadores na rota dos ensaios clínicos.

Um ponto de suma importância para este trabalho é a localização das patrocinadoras dos estudos clínicos, levando em consideração que exercem amplo domínio sobre o desenho e análise dos desfechos dos ensaios. Na apresentação inicial deste capítulo foi informado que todos os ensaios selecionados “sem exceção, são dirigidos e patrocinados por empresas farmacêuticas multinacionais sediadas fora do país”. Ao todo 13 empresas multinacionais patrocinaram os ensaios com participação dos investigadores seguidos. As empresas Takeda (4) e Janssen (4) destacam-se por patrocinarem investigações de terapias em um número maior de doenças. Ambas as empresas, diferente das demais, desenvolvem pesquisas sobre

²⁷ Uma doença que afeta uma pequena percentagem da população.

doenças inflamatórias intestinais e onco-hematológicas. Estes dados são apresentados na tabela 3.

Tabela 3 - Relação de patrocinadoras e as respectivas doenças investigadas pelos ensaios patrocinados

Empresas	n	Doenças investigadas
Novartis	3	Doença de Cushing, Acromegalia, Adenoma Hipofisário
Bayer	1	Diabete Renal
Takeda	4	Mieloma Múltiplo, Leucemia crônica, Colite Ulcerativa e Doença de Crohn
Merck Sharp and Dohme	1	Mieloma Múltiplo
Sanofi	1	Mieloma Múltiplo
Janssen	4	Mieloma Múltiplo, Espondiloartirte Axial, Colite Ulcerativa, Doença de Crohn
Pfizer	2	#A polineuropoatia, #A cardiomiopatia
Alnylam Pharmaceuticals	2	#A, #A cardiomiopatia
R-Pharm	1	Artrite Reumatóide
Astrazeneca	1	Lúpus Eritematoso Sistêmico
Eli Lilly and Company	1	Espondiloartirte Axial
Celgene / Bristol Myers Squibb company	1	Doença de Crohn
Hoffmann-La Roche	2	Colite Ulcerativa, Doença de Crohn

Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

A distribuição destas empresas evidencia as assimetrias entre os locais e reforçam o argumento de traços de uma colonialidade. Praticamente a metade das empresas estão sediadas nos Estados Unidos e outra parcela significativa está situada na Europa Ocidental (vide tabela 4).

Tabela 4 - Número de patrocinadoras de ensaios por localização geográfica

País	n	Empresas	Capital na Bolsa de Valores
Estados Unidos	5	Merck Sharp and Dohme; Pfizer, Alnylam Pharmaceuticals; Eli Lilly and Company; Celgene / Bristol Myers Squibb company	Sim
Estados Unidos/Bélgica	1	Janssen	Sim
Suíça	2	Novartis; Hoffmann-La Roche	Sim
Alemanha	1	Bayer	Sim
França	1	Sanofi	Sim
Inglaterra / Suécia	1	Astrazeneca	Sim
Rússia	1	R-Pharm	Não
Japão	1	Takeda	Sim

Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

Conforme a figura 17 ilustra, a localização no mapa-múndi de cada uma das farmacêuticas destacadas torna flagrante que o Sul Global é alijado do desenvolvimento das drogas observadas. Logo, as relações são desiguais, pois em um Hemisfério estão os que possuem o monopólio sobre os ensaios com terapias inovadoras e no outro Hemisfério aqueles que simplesmente podem se associar a estes ensaios.

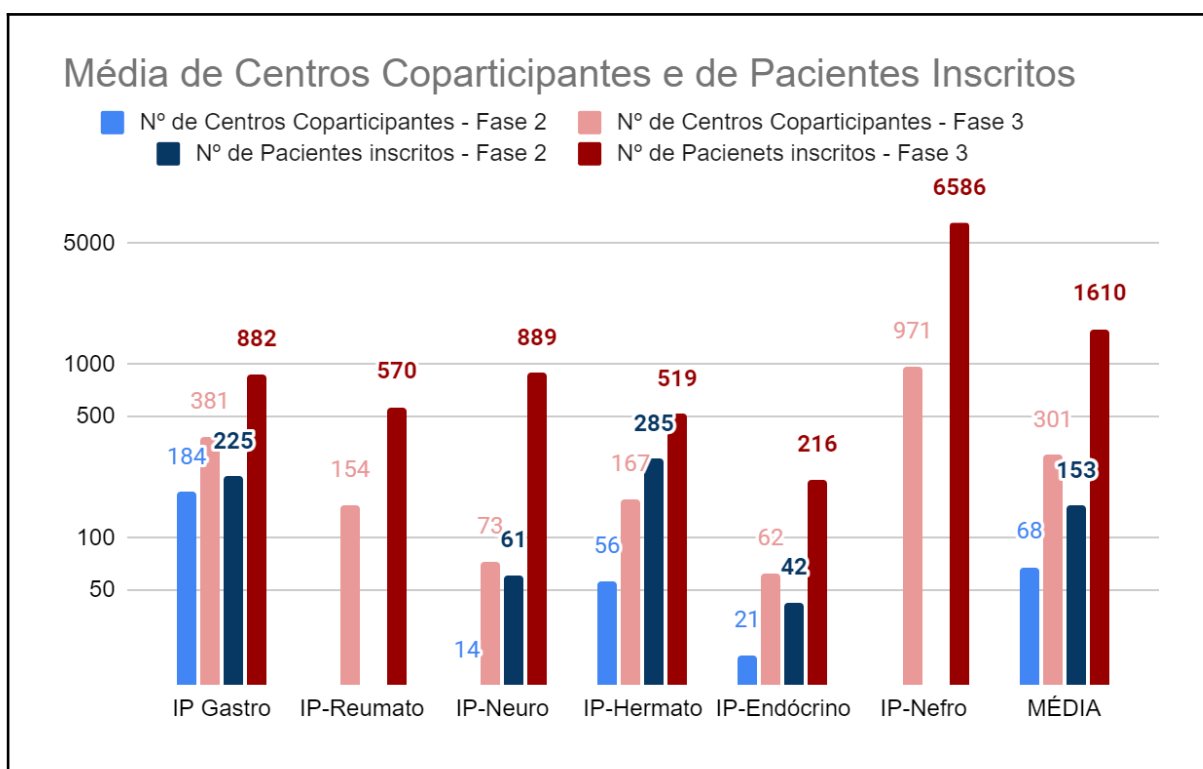
- Aquisição do produto desenvolvido. Ex: *Daratumumab* foi desenvolvido pela empresa dinamarquesa Genmab e licenciado pela Janssen (que detém estrutura para produzir e distribuir em alcance global). Fruto deste acordo a desenvolvedora inicial receberá um percentual do lucro dos produtos comercializados;
- Aquisição da empresa e seus ativos. Ex: Takeda adquiriu Millennium Pharmaceuticals desenvolvedora inicial do Vedolizumab. Ex: Pfizer adquiriu a FoldRx Pharmaceuticals (desenvolvedora inicial de uma das substâncias em estudo com a doença rara #A);

A estratégia destas empresas torna ainda mais difícil qualquer iniciativa local de desenvolvimento de suas próprias terapias, pois as multinacionais possuem uma sólida estrutura capaz de “fagocitar” as pequenas empresas e as ideias promissoras iniciais. Tal mecanismo reduz a experiência de desenvolver recursos terapêuticos inovadores sob o comando de poucas empresas que cada vez mais seguem uma monocultura. Basta observar o histórico brasileiro. No início do século XX cerca de 2% das empresas farmacêuticas estavam sediadas fora do país, mas na década de 80 o percentual já contava com mais de 85% de empresas internacionais²⁹ e dado processo continua em franca expansão.

Fruto deste cenário desigual, poucas empresas permanecem ativas, todavia os centros co-participantes (que recrutam os pacientes para os ensaios destas empresas) estão espalhados por todo o globo. Um ensaio clínico, dependendo da fase do estudo, pode contar com a participação de centenas de centros de pesquisa, conforme o gráfico 5 apresenta.

²⁹ OLIVEIRA, G. G.; OLIVEIRA, S. A. H.; BONFIM, J. R. A. In: O desenvolvimento da terapêutica. **Oliveira GG. Ensaios clínicos: princípios e prática.** 1ª ed. Brasília: Anvisa, p. 32-37, 2006.

Gráfico 5: Distribuição média de centros de pesquisa e pacientes por ensaio multicêntrico conduzido



Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

Os ensaios contam frequentemente com um amplo número de centros co-participantes para que seja alcançado o número necessário de pacientes inscritos. Este número precisa ser expressivo para que seja comprovada a significância estatística nos resultados. Os ensaios se deslocam para tantas localidades, pelo fato de que muitas vezes não atingem este número pretendido de recrutados. Nesta vasta distribuição de centros co-participantes, dos 49 ensaios, cerca de 48 contam com países de 3 ou mais continentes. Apenas 1 dos ensaios é situado em um único local. Esta exceção é identificada no ensaio de fase 2 de participação de #IP-Endócrino em que houve a investigação da droga *Pasireotide* LAR em pacientes com adenoma hipofisário não funcionante. O estudo foi restrito a 7 centros de pesquisa do Brasil, distribuídos em 5 estados do país, mesmo contando com o patrocínio da multinacional suíça Novartis. Este é mais um dos indícios da posição destacada de #IP-Endócrino nas relações compreendidas nos ensaios clínicos.

Quanto ao número de pacientes inscritos, foram informados em 31 ensaios dados definitivos de inscrições finalizadas (63% dos casos), enquanto que 18 ainda se mantinham como estimativas de inscrição em razão da etapa ainda não ter sido totalmente concluída. Os ensaios com a droga *Finerenone* em pacientes com Diabete renal representam o exemplo de maior recrutamento de pacientes, ao todo 6586 inscritos distribuídos entre mais de 900

centros de pesquisa. Como mencionado anteriormente, os centros estão distribuídos em diferentes partes do mundo. Tomando como exemplo ainda o caso da droga *Finerenone*, o estudo contou tanto com países desenvolvidos como Japão, Alemanha, Itália, Inglaterra, Estados Unidos e França, como também teve a participação de Centros emergentes na Bulgária, Colômbia, Finlândia, Lituânia, Tailândia, Filipinas, Porto Rico, Cingapura, Malásia. Há uma pluralidade de locais que se conectam às patrocinadoras dos ensaios.

É um equívoco achar que por se tratar de um estudo de fase 3 que o ensaio se desloque para países auxiliares e se restrinja nesses lugares se distanciando dos principais centros da economia global. Centros de pesquisa de países desenvolvidos integram em profusão as centenas de locais participantes nos ensaios de fase 3. Um exemplo mostrado é o quadro comparativo abaixo expresso pela figura 18.

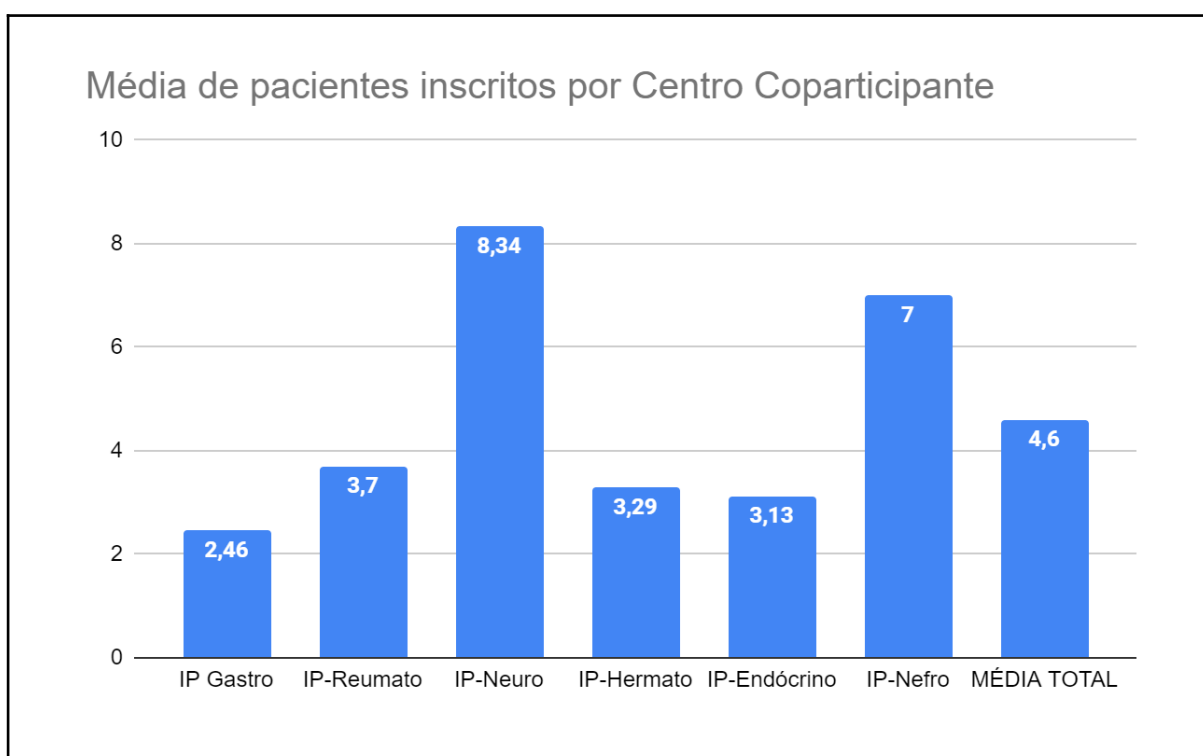
Figura 18: Lista de centros participantes em um dos ensaios analisados

United States, California	Brazil
Arvin, California, United States, 93203	Feira de Santana, Bahia, Brazil, 44001-584
Chula Vista, California, United States, 91910	Salvador, Bahia, Brazil, 40415-065
Dublin, California, United States, 94568	Fortaleza, Ceará, Brazil, 60115-282
El Centro, California, United States, 92243	Fortaleza, Ceará, Brazil, 60430-140
Fresno, California, United States, 93720	Fortaleza, Ceará, Brazil
Fresno, California, United States, 93721	Brasilia, Distrito Federal, Brazil, 70.200-730
La Mesa, California, United States, 91942	Aparecida de Goiania, Goiás, Brazil, 74935-530
Loma Linda, California, United States, 92357	Goiania, Goiás, Brazil, 74605-020
Los Angeles, California, United States, 90017	Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil, 36036-330
Los Angeles, California, United States, 90022	Uberlândia, Minas Gerais, Brazil, 38411-186
Los Angeles, California, United States, 90025	Campina Grande do Sul, Parana, Brazil, 83430 000
Los Angeles, California, United States, 90073	Curitiba, Parana, Brazil, 80030-110
Northridge, California, United States, 91325	Curitiba, Parana, Brazil, 80230-130
Port Hueneme, California, United States, 93041	Curitiba, Parana, Brazil, 80440-020
Poway, California, United States, 92064	Porto Alegre, Rio Grande Do Sul, Brazil, 90430-001
Rancho Cucamonga, California, United States, 91709	Porto Alegre, Rio Grande Do Sul, Brazil, 90610-000
Rialto, California, United States, 92377	Santo Andre, Sao Paulo, Brazil
Roseville, California, United States, 95661	São José do Rio Preto, Sao Paulo, Brazil, 15090-000
San Diego, California, United States, 92117	São José dos Campos, Sao Paulo, Brazil, 12243-280
San Francisco, California, United States, 94110	São Paulo, Sao Paulo, Brazil
Torrance, California, United States, 90502	Sao Paulo, Brazil, 01223-001

Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

A figura 18 consiste de duas colunas com dados extraídos de *clinicaltrials.gov* sobre uma parcela dos centros participantes do ensaio 16244 de estudo da droga *Finerenone* em tratamento de pacientes com Diabete Renal. Ao lado esquerdo estão presentes os 21 Centros participantes nos EUA situados apenas no estado da Califórnia. Ao lado direito, um número equivalente de todos os centros do Brasil que integram o mesmo estudo. Isto evidencia como centros de pesquisa em países desenvolvidos estão presentes em larga escala nos ensaios de fase 3. No entanto, na permanência de tantos locais de colaboração atuando conjuntamente, o número de inscritos por cada centro representa uma dimensão reduzida de pacientes em cada centro de pesquisa (vide gráfico 6).

Gráfico 6: Estimativa de número médio de pacientes inscritos por cada ensaio



Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

Os números do gráfico acima são apenas uma aproximação presumível de quantos pacientes tendem a ser recrutados por cada centro co-participante ao se distribuir proporcionalmente os números totais de inscritos. Fato é que se um ensaio recruta centenas ou milhares de indivíduos, pouquíssimos indivíduos são inscritos por um único centro. Além disso, se os investigadores destes centros apenas sabem parcialmente sobre os seus dados locais, tendo em vista o cegamento. Portanto, esta fragmentação (de acompanhar

pouquíssimos pacientes) então reduz ainda mais qualquer possibilidade em interpretar os resultados de forma situada.

Em uma análise mais aprofundada sobre os lugares que efetivamente participam dos ensaios, alguns dos registros observados divulgam dados adicionais (expressos na tabela 5). Eles informam sobre a quantidade de inscritos por cada país. Os números não são discriminados em relação aos centros co-participantes, mas em função dos países (que podem reunir diversos centros). Apenas em 8 (16%) dos registros de ensaios clínicos observados é informado sobre estes países. Os dados revelam apenas os números de inscritos e não mencionam qualquer informação sobre o desfecho do estudo associados a estes locais.

Tabela 5 - Número de pacientes inscritos em centros de pesquisa brasileiros

Investigador	Reg. Ensaio	Pacientes inscritos no Brasil	Percentual em relação ao total de Recrutados	Braços com pacientes brasileiros inscritos	Total de Braços do estudo
#IP-Gastro	MLN0002SC-3027	8	2,08%	3**	4
	CNT01275CRD3003	12	0,90%	6	6
	CNT01275CRD3001	3	0,39%	2**	3
	CNT01275CRD3002	9	1,40%	3	3
IP Reumato	CD-IA-MEDI-546-1013	3	0,97%	1**	3
	CNT01275AKS3002	10	3,20%	3	3
#IP-Neuro	x	x	x	x	x
#IP-Hemato	54767414MMY3012	25	4,80%	2	2
	C16019	8	1,20%	2	2
#IP-Endócrino	x	x	x	x	x
#IP-Nefro	x	x	x	x	x

** - Não foram inscritos pacientes brasileiros em todos os braços do ensaio

Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

Com base nos dados apresentados pela tabela 5, algumas observações são obtidas:

- Ensaios com #IP-Neuro, #IP-Endócrino e #IP-Nefro não disponibilizaram dados sobre a distribuição de pacientes inscritos por países;
- Nos 4 ensaios com #IP-Gastro foram inscritos de 3 a 12 pacientes, o que representa nestes estudos 0,39% a 2% de pacientes brasileiros nos ensaios. Em 2 destes 4 ensaios

mencionados, os pacientes brasileiros não foram distribuídos em todos os braços do estudo;

- Nos ensaios com #IP-Reumato foram inscritos de 3 a 10 pacientes o que representa nestes estudos 0,97% a 3% de pacientes brasileiros nos ensaios. Em 1 dos ensaios, os pacientes brasileiros não foram distribuídos em todos os braços do estudo;
- Nos ensaios com #IP-Hemato foram inscritos de 8 a 25 pacientes, o que representa nestes estudos 1,20% a 4,80% de pacientes brasileiros nos ensaios. Em 1 dos ensaios, os pacientes brasileiros não foram distribuídos em todos os braços do estudo.

Os dados não expressam os pacientes unicamente da Universidade #R recrutados pelos investigadores seguidos. São dados de todo o Brasil, em que outros centros brasileiros participam conjuntamente. Em outras palavras, o número de pacientes recrutados na Universidade #R é ainda menor que o percentual apresentado. Uma questão sensível é que em alguns dos casos apresentados acima, o número de pacientes brasileiros sequer ocupam todos os braços dos estudos e, dependendo da distribuição randomizada, o paciente brasileiro pode não ter contato com a droga experimental se for destinado aleatoriamente para um braço controle (placebo). A representatividade de pacientes brasileiros nos estudos segue, portanto, um baixo percentual, em certos casos com baixo benefício quando não existe possibilidade de ocupar os braços com a droga experimental.

Em alguns registros de ensaios foram também identificados outras formas de representar o número de inscritos além da distribuição do número de pacientes por países. Em exatos 16 ensaios são informados algum tipo de classificação adicional quanto a característica destes inscritos. Em alguns ensaios são atribuídas mais de uma divisão, conforme a próxima tabela apresenta.

Tabela 6: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

Subdivisões aplicadas	Número de ensaios	Investigadores relacionados
Idade	13	#IP-Gastro;#IP-Reumato; #IP-Neuro; #IP-Hemato; #IP-Endócrino
Peso	3	#IP-Gastro; #IP-Reumato
Altura	1	#IP-Gastro
Sexo	13	#IP-Gastro;#IP-Reumato;#IP-Hemato; #IP-Endócrino
Tabagismo	1	#IP-Gastro
Índice de Massa Corpórea	3	#IP-Gastro; #IP-Hemato; #IP-Endócrino

Estadiamentos pelo sistema ISS	2	#IP-Hemato
Etnias	13	#IP-Gastro;#IP-Reumato; #IP-Neuro; #IP-Hemato; #IP-Endócrino

Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

Referente às subdivisões relatadas na tabela 6, cabe algumas informações complementares:

- Quando a idade é discriminada nos registros é informada a média ou faixa de idade compreendida em cada braço do estudo;
- Sobre a etnia, algumas classificações pré-determinadas são utilizadas para enquadrar os pacientes em alguma das opções e também informar o percentual destas etnias entre os braços do estudo. A figura 19 ilustra esta correlação;

Figura 19: Classificação em um dos ensaios observados de pacientes inscritos por critério de etnia

Arm/Group Title	Vedolizumab IV 300 mg, Induction Phase Only	Maintenance Phase: Induction IV + Placebo
▼ Arm/Group Description	Vedolizumab 300 mg, intravenous (IV) infusion, once at Weeks 0, 2 in the open-label induction phase. Participants who did not achieve clinical response at Week 6 were not randomized into the maintenance phase and received a 3rd dose of vedolizumab 300 mg IV infusion at Week 6.	Participants received vedolizumab 300 mg IV infusion in open-label induction phase and achieved clinical response at Week 6 were randomized to receive placebo in maintenance phase. Placebo-matching subcutaneous (SC) injections, once every 2 weeks (Q2W) and placebo-matching IV infusions, once every 8 weeks (Q8W) starting at Week 6 up to approximately Week 50.
Overall Number of Baseline Participants	167	56
▼ Baseline Analysis Population Description		
Race/Ethnicity, Customized Measure Type: Count of Participants Unit of measure: Participants		
Number Analyzed	167 participants	56 participants
American Indian or Alaska Native	2 1.2%	1 1.8%
Asian	39 23.4%	13 23.2%
Black or African American	1 0.6%	0 0.0%
White	125 74.9%	42 75.0%

Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

Ainda sobre as subdivisões identificadas nos ensaios observados é oportuno realizar mais algumas considerações:

- A classificação do Tabagismo foi localizado em apenas um ensaio com participação de #IP-Gastro (MLN0002SC-3027) e subdivide os participantes em 3 classes: “nunca fumou, fuma atualmente ou é ex-fumante”;
- O estadiamento é um termo específico aos estudos com câncer e o sistema ISS utilizado é um método que classifica o paciente oncológico em 3 estágios em relação a sobrevida livre de progressão da doença. O paciente posicionado no primeiro estágio possui maiores chances de sobrevida e o no estágio 3 menores chances.

Sobre a classificação de etnia é importante destacar que esta subdivisão é apresentada de diferentes maneiras pelos ensaios observados. Os ensaios se utilizam de categorias com algumas diferenças de nomenclatura. Muitas vezes no próprio ensaio são utilizados mais de um modo de classificar os pacientes quanto a etnia (tabela 7).

Tabela 7: Critérios de classificação de etnia adotados pelos ensaios observados

Variações identificadas quanto classificação por etnia	Classes Utilizadas	Número de ensaios que adotaram o critério	Grupo étnico de maior frequência
Etnia 1	hispanico ou latino , <u>não hispanico ou latino</u> , desconhecido, <u>não coletado</u>	6	<u>não coletado</u> : 88%; <u>não hispanico ou latino</u> : 96,4% ; 86,7% ; 90% ; 86,6% ; 91,8%
Etnia 2	ameríndio ou nativo do Alasca , asiático, negro ou afro-americano , <u>branco</u>	1	<u>Branco</u> s: 79,9% ; 41,69% ; 79,4% 81% ; 72,4% , 100% , 76,1% ; 78, 2% e 80,5%
Etnia 3	ameríndio ou nativo do alasca, asiático, nativo havaiano ou outro ilhéu do Pacífico, negro ou afro-americano, <u>branco</u> , mais de uma raça, desconhecido ou não relatado	6	
Etnia 4	asiático, negro ou afro-americano , <u>branco</u> , mais de uma raça, não relatado	2	
Etnia 5	<u>caucasiano</u> , negro, asiático, americano nativo e outros	2	
Etnia 6	Ascendência <u>branca</u> / caucasiana , Ascendência negra / africana , Ascendência asiática , De outros	1	

Etnia 7	Chinês, Hispânico / Latino, Indiano (subcontinente indiano), Japonês, <u>Outros</u>	1	<u>Outros</u> 50,20%
---------	---	---	----------------------

Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

Independente da nomenclatura adotada pelos ensaios, o que revela-se como flagrante é a predominância da população de etnia “branca” ocupando uma parcela majoritária do número de inscritos. A superioridade de inscritos desta etnia chega a mais de 70% na maioria dos casos observados. Nas categorias Etnia 1 e Etnia 7 que não é mencionado o termo “Branco”, pode se subentender que ainda assim esta etnia esteja na parte majoritária dos inscritos, pelo fato de se enquadrarem respectivamente como “não hispânicos” e “outros” (categorias mais observadas nestes casos específicos).

O elevadíssimo percentual do grupo étnico “brancos” permite realizar questionamentos sobre a representatividade destes ensaios sobretudo aplicados em lugares com outro perfil de população étnica. No caso do Brasil, os parágrafos anteriores já indicavam que a população brasileira era uma parcela muito pequena do total de inscritos. Acrescida a esta característica, de acordo com dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2019 do IBGE, pouco mais de 57% da população brasileira se declara como parda ou preta. Levando em consideração ainda outras classificações, como a nomenclatura “latinos” (usadas em alguns dos ensaios), fica evidente que, em qualquer destes cenários, os brasileiros não são representados em uma proporção satisfatória.

Vale ressaltar que, os registros que se utilizam destas subdivisões, apenas expressam o quantitativo de inscritos, isto é, o número de pacientes distribuídos entre as categorias adotadas (país, idade, sexo, etnia, estadiamento, etc.). No entanto, em nenhum dos registros (que apresentam resultados) é informado sobre o desfecho do estudo em relação a cada localidade participante. Saber mais do que a disposição de pacientes inscritos entre os lugares seria vital para compreender como cada localidade responde aos tratamentos investigados. No entanto, parece que quando estes inscritos de tantos lugares em condições específicas passam pela máquina significação, estes traços se apagam e deixam de ser reveladas as origens de tais pacientes. Mencionar o lugar passa a ser uma questão indesejável, na qual tem o poder de enfraquecer as evidências quanto a sua generalização.

No registro dos ensaios clínicos, quando os resultados são divulgados, o que é informado sobre o desfecho dos estudos é apenas a lista de efeitos adversos, adversos graves e

óbitos ocorridos em cada braço do estudo. Assim como a figura 20 ilustra, estes desfechos são informados em relação à quantidade numérica e percentual de casos relatados ao longo do ensaio.

Figura 20: Lista parcial de eventos adversos graves em um dos ensaios observados

▼ Serious Adverse Events ⓘ		
	Maintenance Phase: Induction IV + Placebo	Maintenance Phase: Induction IV + Vedolizumab 108 mg SC
	Affected / at Risk (%)	Affected / at Risk (%)
Total	6/56 (10.71%)	10/106 (9.43%)
Blood and lymphatic system disorders		
Anaemia †¹	1/56 (1.79%)	2/106 (1.89%)
Cardiac disorders		
Tachycardia †¹	0/56 (0.00%)	1/106 (0.94%)
Gastrointestinal disorders		
Colitis ulcerative †¹	5/56 (8.93%)	3/106 (2.83%)
Acute abdomen †¹	0/56 (0.00%)	1/106 (0.94%)
Large intestine perforation †¹	0/56 (0.00%)	1/106 (0.94%)
Abdominal pain lower †¹	0/56 (0.00%)	0/106 (0.00%)
Colitis †¹	0/56 (0.00%)	0/106 (0.00%)
Psychiatric disorders		
Major depression †¹	0/56 (0.00%)	0/106 (0.00%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Pulmonary sarcoidosis †¹	0/56 (0.00%)	0/106 (0.00%)
Pneumothorax †¹	0/56 (0.00%)	0/106 (0.00%)

†¹ Term from vocabulary, MedDRA version 21.0

Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

A figura 20 destaca apenas um trecho dos eventos adversos graves listados em um dos ensaios. Os eventos são detalhados nominalmente, além de ser observado a quantidade total de efeitos adversos por cada grupo de tratamento. A nota de número 1 ao lado de cada evento é uma referência de que os termos utilizados, a nomenclatura para representar cada evento, foi extraída do vocabulário controlado MedDRA. Todos os ensaios observados fazem uso deste vocabulário.

Novamente é proveitoso destacar como as formas de classificar e nomear deixam pistas, ou vestígios, de suas origens. Por mais que seu modelo seja hoje utilizado largamente nos ensaios clínicos multicêntricos, a história deste tesouro é situada. No próprio portal do dicionário MedDRA³⁰ sua trajetória de criação e implantação é contada. Sobre a origem é mencionado: “O MedDRA foi baseado em uma terminologia pertencente à Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do Reino Unido (anteriormente denominada Agência de Controle de Medicamentos)”. Quanto à sua implantação nos estudos patrocinados pela indústria (em 1993) é informado: “Um grupo de trabalho de autoridades

³⁰ <https://www.meddra.org/about-meddra/history>

regulatórias da União Europeia e representantes da indústria revisou e alterou a terminologia do Reino Unido, então chamada de MedDRA”. Pelos anos seguintes o dicionário sofreu atualizações em novas versões. Talvez outros países tenham colaborado neste sentido. Entretanto, é importante destacar como as formas de classificação sempre partem de um local (o Norte Global) e de que estes instrumentos conservam racionalidades importadas para outros países. O poder de significar, portanto, se restringe ao domínio de poucos lugares.

Ainda sobre este dicionário terminológico é interessante esclarecer sobre seu conteúdo. Dentre os ensaios observados, o que apresenta a lista mais extensa de efeitos adversos com o uso das nomenclaturas do MedDRA foi um estudo com participação de #IP-Neuro. Neste ensaio são discriminadas mais de 890 formas de efeito adverso. A título de exemplo, parte deste eventos adversos relatados pelo ensaio são apresentados nos quadros seguintes (quadro 7 e quadro 8). Primeiramente a lista dos efeitos adversos é subdividida em grandes categorias (20), sendo elas:

Quadro 7: Lista de grandes categorias vinculadas às subdivisões de eventos adversos

Doenças do sangue e do sistema linfático; Distúrbios cardíacos; Doenças congênitas, familiares e genéticas; Doenças do ouvido e do labirinto; Distúrbios endócrinos; Distúrbios oculares; Problemas gastrointestinais; Desordens gerais; Doenças hepatobiliares; Doenças do sistema imunológico; Infecções e infestações; Lesões, envenenamento e complicações do procedimento; Doenças do metabolismo e nutrição; Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos; Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (cistos e pólipos); **Doenças do sistema nervoso**; Problemas de produto; Distúrbios psiquiátricos; Doenças renais e urinárias; Sistema reprodutivo e distúrbios mamários; Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino; Doenças da pele e do tecido subcutâneo; Circunstâncias sociais e Desordens vasculares.

Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

Subordinada a cada uma das categorias mencionadas acima, há uma extensa lista de eventos adversos associados. A categoria grifada “Doenças do sistema nervoso” foi destacada para exemplificar a relação de eventos adversos a ela vinculados. Ao todo foram 25 itens listados. São eles:

Quadro 8: Lista de eventos adversos vinculados à categoria “doenças do sistema nervoso”

Estado alterado de consciência; Ataxia; Síndrome do túnel do carpo; Hemorragia cerebral; Infarto cerebral; Acidente vascular cerebral; Síndrome cervicobraquial; Tontura; Disartria; Infarto cerebral embólico; AVC embólico; Epilepsia; Hemorragia intracraniana; Encefalopatia hepática; AVC isquêmico; Letargia; Perda de consciência; Comprometimento de memória; Encefalopatia metabólica; Neuropatia periférica; Pré-síncope; Apreensão; Sonolência; Síndrome; Ataque isquêmico transitório; Encefalopatia urêmica.

Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

Dos 49 ensaios observados, 16 apresentaram resultados no registro de ensaio quanto eventos adversos, adversos graves e mortalidade. 4 ensaios com participação de #IP-Gastro (MLN0002SC-3027; CNTO1275CRD3003; CNTO1275CRD3001 e CNTO1275CRD3002). 2 ensaios com participação de #IP-Reumato (CD-IA-MEDI-546-1013 e CNTO1275AKS3002). 2 ensaios com participação de #IP-Neuro (B3461028 e ALN-TTR02-004). 3 ensaios com participação de #IP-Hemato (54767414MMY3012 e C16019). 5 ensaios com participação de #IP-Endócrino (CSOM230C2413, CSOM230C2402, CSOM230D2401, csom230g2304 e CSOM230B2219). Nos demais ensaios, a ausência de informações quanto aos eventos adversos e óbitos não representa a inexistência de tais ocorrências. Nestes casos, apenas significa que os ensaios não dispunham dos dados na plataforma de registros no momento da observação.

Os eventos adversos e adversos graves ocorridos nos ensaios conduzidos pelos investigadores acompanhados costumam apresentar uma série de ocorrências. Na tabela seguinte constam os eventos de maior frequência relatados por cada um dos ensaios. É possível observar que, até mesmo entre ensaios conduzidos por um mesmo investigador, as ocorrência mais frequentes pouco se repetem. Foram grifados na tabela 8 os casos pontuais em que um mesmo evento é o mais relatado em mais de um ensaio.

Tabela 8: Eventos adversos e adversos graves mais relatados pelos ensaios observados

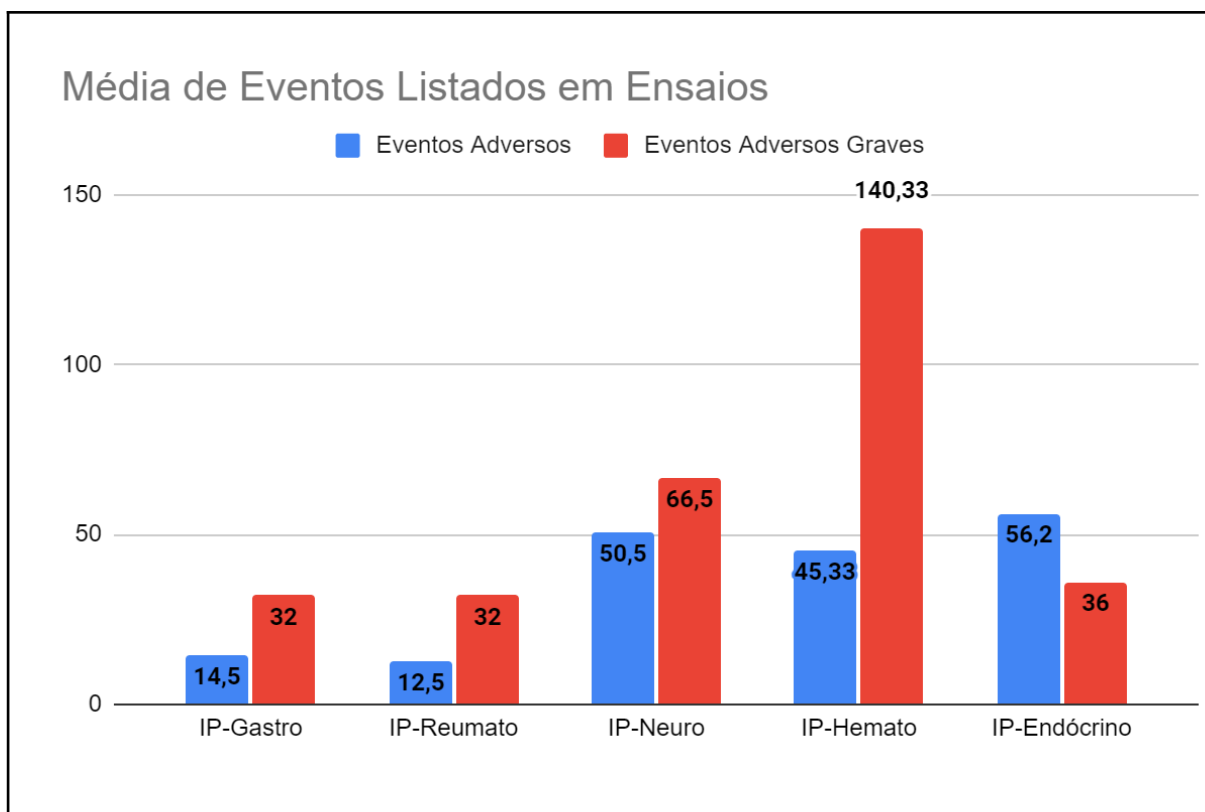
Investigador	Eventos Adversos Mais relatados em cada ensaio	Eventos Adversos Graves mais relatados em cada ensaio
#IP-Gastro	<u>colite ulcerativa</u> 14/56 (25.00%); dor abdominal 68/354 (19.21%); artralgia 28/255 (10.98%); dor de cabeça 20/216 (9.26%)	<u>colite ulcerativa</u> 5/56 (8.93%) ; Colecistite 1/29 (3.45%); <u>doença de crohn</u> 10/254 (3.94%) ; <u>doença de crohn</u> 5/212 (2.36%)

#IP-Reumato	infecção no trato urinário 15/99 (15.15%); ulceração da boca 2/21 (9.52%).	Lúpus eritematoso sistêmico 3/99 (3.03%); irite 1/20 (5.00%).
#IP-Neuro	<u>Diarréia</u> 28/77 (36.36%); Hematoma no local da punção do vaso 2/3 (66.67%).	<u>Diarréia</u> 8/148 (5.41%); celulite 1/7 (14.29%) .
#IP-Hemato	constipação 55/154 (35.71%); anemia 67/260 (25.77%); Infecção viral do trato respiratório superior 68/259 (26.25%).	<u>pneumonia</u> 13/154 (8.44%); <u>pneumonia</u> 7/260 (2.69%); piroxia 5/394 (1.27%).
#IP-Endócrino	<u>hiperglicemia</u> 56/123 (45.53%); Diabetes mellitus 25/62 (40.32%); Diarréia 9/20 (45.00%); <u>hiperglicemia</u> 36/74 (48.65%); <u>hiperglicemia</u> 14/38 (36.84%).	insuficiência adrenal 2/92 (2.17%); Colelitíase 3/62 (4.84%); fratura de mão 1/20 (5.00%); Infecções 3/76 (3.95%); Sepses 2/38 (5.26%).

Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

Outro ponto a ser destacado é que a variedade de eventos adversos graves costuma ser maior do que o número de eventos adversos relatados. Este padrão é observado nos ensaios conduzidos por 5 dos investigadores seguidos (gráfico 7). A única exceção são os ensaios conduzidos por #IP-Endócrino.

Gráfico 7: Média de eventos adversos e adversos graves nos ensaios conduzidos por cada investigador

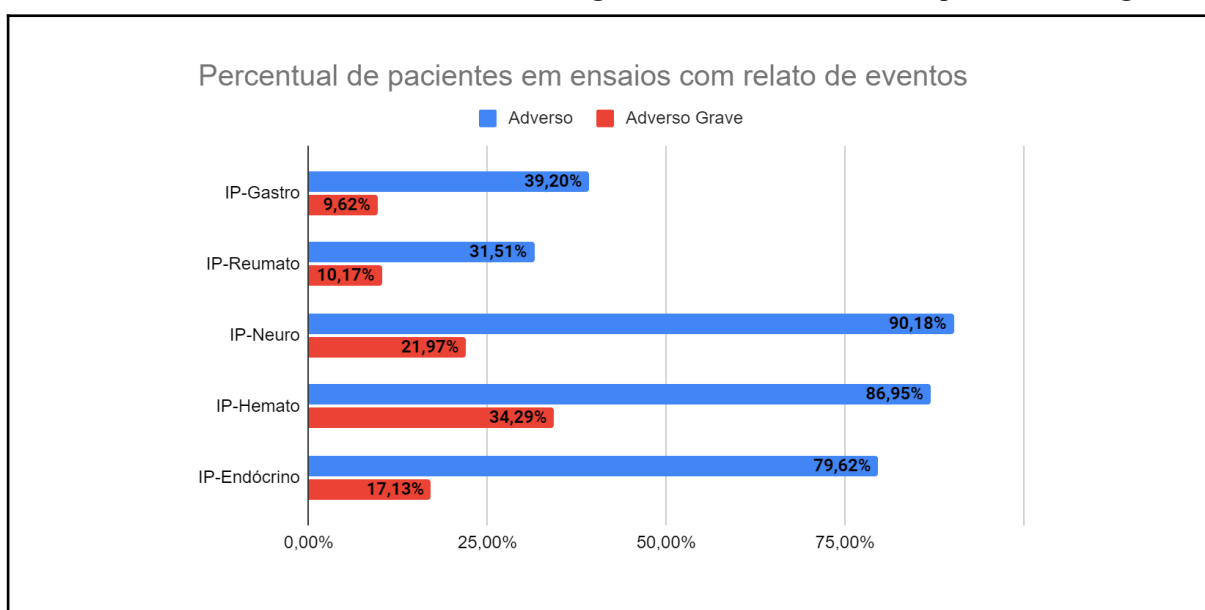


Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

O gráfico 7 mostra algumas similaridades entre os ensaios conduzidos pelos investigadores. Por exemplo, #IP-Gastro e #IP-Reumato apresentam dados muito parecidos tanto de eventos adversos quanto adversos graves. Uma razão provável é de que ambos investigam doenças autoimunes com correlação inclusive de testes com as mesmas drogas (vide *Ustekinumab*). Outro ponto é que #IP-Neuro, #IP-Hemato e #IP-Endócrino apresentam também um quantitativo próximo de eventos adversos não graves, entretanto ao relatarem eventos adversos com gravidade, os números são completamente diferentes. Chama atenção a média de eventos adversos graves relatados nos ensaios com #IP-Hemato (mais que o dobro dos demais investigadores). Esta média elevada em parte é atribuída aos eventos adversos graves ocorridos no ensaio com *Pembrolizumab*³¹ em tratamento de Mieloma Múltiplo, o qual relatou o total de 176 eventos adversos graves com seus pacientes.

Em uma leitura voltada para o quantitativo de pacientes que apresentam tais efeitos adversos e adversos graves, novas observações são obtidas. Novamente os dados sobre os ensaios com #IP-Gastro e #IP-Reumato são muito próximos. Ambos apresentam baixo percentual de pacientes com algum evento adverso grave relatado, respectivamente 9,62% e 10,17%. Contudo, nos ensaios com os demais investigadores (#IP-Neuro, #IP-Hemato e #IP-Endócrino) o número de pacientes com algum tipo de evento adverso é muito alto (90,18%; 86,95% e 79,62%). O gráfico 8 apresenta maiores detalhes sobre estes dados.

Gráfico 8: Média de eventos adversos e adversos graves nos ensaios conduzidos por cada investigador



Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

³¹ Ao se analisar os artigos (próxima seção do capítulo), são fornecidas maiores referências sobre o estudo com *Pembrolizumab* e seu alto índice de eventos adversos graves.

Quase a totalidade dos ensaios, que informam sobre seus desfechos, apresentam algum paciente com evento adverso. Isto ocorre independente do braço do estudo (droga experimental ou placebo). Entretanto, em um caso isolado foi observado que em um dos braços do ensaio CNT01275AKS3002 não houve relato de eventos adversos e adversos graves. Este ensaio contou com a participação de #IP-Reumato e investigou a droga *Ustekinumab* aplicada em pacientes com Espondiloartrite axial. Em um exemplo oposto, em um dos ensaios com #IP-Neuro com a droga #P houve um braço do estudo em que 100% dos pacientes apresentaram eventos adversos.

Embora seja uma tendência existir um número maior de relatos sobre eventos adversos graves do que eventos adversos, a relação entre estes casos não é consequência meramente da resposta dos pacientes. A razão reside nos procedimentos adotados no registro das ocorrências. Na plataforma *ClinicalTrials.gov* somente os eventos adversos com 5% ou mais de casos ocorridos existe a obrigatoriedade do preenchimento dos dados. Assim, muitos eventos adversos, inferiores aos 5% de casos, podem ocorrer sem serem relatados. Já em relação aos eventos adversos graves, todos os casos são relatados, sem exceções.

Quanto aos óbitos ocorridos durante os ensaios, as informações não são detalhadas tal como nos casos dos eventos adversos e adversos graves. A mortalidade é apenas quantificada sem que seja estabelecida a causa do óbito. Outro dado característico deste indicador é que a frequência de casos tende a ser baixa se comparada com o percentual de eventos adversos relatados. A tabela 9 apresenta maiores detalhes.

Tabela 9 - Ocorrências de óbitos nos ensaios observados

Investigadores Participantes	Número de ensaios com registro de óbito	Número total de óbitos	Braços com ocorrência de óbito
#IP-Gastro	1 (25%)	6	4/354 (1.13%)
#IP-Reumato	0	0	0
#IP-Neuro	1 (50%)	13	7/148 (4.73%); 6/77 (7.79%)
#IP-Hemato	3 (100%)	197	17/148 (11.49%); 29/154 (18.83%); 73/260 (28.08%); 77/258 (29.84%); 1/394 (0.25%)
#IP-Endócrino	2 (40%)	4	1/103 (0.97%); 1/19 (5.26%); 2/63 (3.17%)

Fonte: Elaboração própria com base nos registros de ensaios clínicos analisados

A ocorrência de óbitos está presente ao menos em algum dos ensaios conduzidos pelos investigadores acompanhados. A exceção são os ensaios conduzidos por #IP-Reumato (sem mortes). Já com #IP-Hemato, em todos os ensaios com sua condução são registrados óbitos e os números são muito superiores aos demais casos com os outros investigadores. A característica agressiva de certos Mielomas Múltiplos (doença investigada por #IP-Hemato) talvez tenha um papel determinante nesses desfechos, independente da terapia testada. Novamente poderia ser muito útil que houvesse nestes registros o detalhamento sobre as localidades, de maneira que fosse capaz de ser realizada uma leitura sobre quais pacientes são mais vulneráveis que outros e se existe uma correlação com a origem dos lugares destes pacientes. No entanto, mais uma vez os desfechos tratam os pacientes voluntários de forma homogeneizada, como apenas números de uma estatística.

A profusão de eventos adversos graves listados, a frequência contínua de eventos adversos relatados, bem como a existência de óbitos podem fornecer, conjuntamente, a impressão de que, boa parte dos ensaios observados, falharam em comprovar a eficácia e segurança dos seus tratamentos desenvolvidos. Afinal, como uma terapia eficaz e segura poderia permitir o surgimento de tantos resultados negativos desta natureza? A questão é que os eventos listados (adversos, adversos graves e óbitos) não necessariamente estão associados aos medicamentos investigados. Neste ponto, os registros de ensaios clínicos apresentam dados inconclusivos quanto à possível correlação entre droga experimental e efeitos negativos. Os eventos apenas são quantificados ao longo dos braços sem maiores explicações. Os registros de ensaios clínicos possuem a capacidade de informar sobre muitos pontos a respeito dos ensaios, entretanto deixam uma incógnita: qual a resposta dos pacientes no contato com a terapia? O medicamento é seguro? É eficaz? O discurso em defesa dos tratamentos testados apenas são desenvolvidos de modo ostensivo nas publicações dos artigos (próxima seção deste capítulo).

Artigos: apresentação inicial

Até a conclusão desta análise, 10 ensaios encontravam-se em fase de recrutamento de pacientes e outros 6 sequer haviam começado esta etapa. Não por acaso, apenas 18 dos 49 ensaios clínicos apresentavam até o momento artigos publicados decorrentes de suas investigações. Ao todo foram identificados 34 artigos distribuídos entre os 18 ensaios mencionados. A distribuição não é proporcional entre as pesquisas, pois alguns dos ensaios

observados produziram até 8 artigos, enquanto outros se limitaram (ainda que provisoriamente) a 1 publicação. Além disso, existem casos frequentes de um mesmo artigo indexado por mais de um ensaio clínico. Isto ocorre sobretudo quando o trabalho publicado tenta sintetizar os diferentes ensaios mobilizados no estudo de uma mesma substância. O esquema abaixo representa de forma ilustrativa um caso do qual ensaios diferentes compartilham os mesmos artigos publicados.³²

Figura 21: Exemplo de relação de artigos vinculados aos ensaios clínicos

		Artigos acadêmicos				
		X	#gastro.2016a	X		
		X	#gastro.2017a	X		
Ensaio	CNT01275CRD3003	X	#gastro.2018a	X	CNT01275CRD3002	Ensaio
Enfermidade	Doença de Crohn	X	#gastro.2018b	X	Doença de Crohn	Enfermidade
Droga	Ustequinumabe	X	#gastro.2018c		Ustequinumabe	Droga
		X	#gastro.2019a	X		
		X	#gastro.2019b	X		
		X	#gastro.2019c			

Fonte: elaboração própria com base nos artigos e ensaios clínicos analisados

No exemplo acima³³, todos os artigos listados foram indexados pelo ensaio “CNT01275CRD3003” (à esquerda). Já o ensaio “CNT01275CRD3002”, ao lado direito do esquema, compartilhou os mesmos artigos indexados, com exceção dos artigos “#gastro.2018c” e “#gastro.2019c” (restritos unicamente ao ensaio da esquerda).

Artigos: produções discursivas

Feito este esclarecimento pontual, o que se observa em uma grande parcela dos artigos selecionados é de que existem estratégias comuns utilizadas na defesa e promoção das substâncias investigadas. O esforço retórico é direcionado na ênfase sobre a segurança e eficácia das substâncias medicamentosas investigadas, de maneira que elas possam ser prescritas nos casos assinalados para um número maior de pacientes, fora do ensaio.

O quadro 8 apresenta de forma sintetizada a relação dos artigos em que há a presença de um discurso dirigido a defender a eficácia e/ou segurança dos produtos investigados. As

³² A relação completa de ensaios e seus respectivos artigos é apresentada nos Apêndices 1A, 2B, 1C e 1D.

³³ Os nomes dos artigos foram trocados por um código alternativo no intuito de proteger a identificação das fontes consultadas. O código atribuído representa a especialidade médica correspondente, seguida do ano da publicação do trabalho e finalizada por uma letra do alfabeto (para diferenciar os trabalhos de um mesmo ano).

setas verdes representam os discursos favoráveis, as setas vermelhas indicam limitações ou fragilidades e o “X” indicam casos sem um parecer contundente.

Quadro 8: Relação de artigos gerados pelos ensaios clínicos observados

Artigo	Segurança	Eficácia	Droga	Doença
gastro.2016a	↑	↑	Ustekinumabe	Doença de Crohn (moderada a grave)
gastro.2017a	↑	↑		
gastro.2018a	X	↑		
gastro.2018b	X	↑		
gastro.2019a	↑	X		
gastro.2019b	X	↑		
gastro.2018c	↑	↑		
gastro.2019c	↑	↑		
gastro.2019c	↑	↑	Vedolizumabe	Colite Ulcerativa (moderada e severamente ativa)
reumato.2016a	X	↑	Anifrolumab	Lúpus Eritematoso Sistêmico
reumato.2016a	↑	↓	Ustekinumabe	Espondiloartrite axial
reumato.2018a	↑	↑	Ixekizumab	espondiloartrite axial (não radiográfica)
neuro.2017a	↑	↑	#T	doença rara #A
neuro.2018a	X	↑		
neuro.2019a	↑	X		
neuro.2020a	X	↑		
neuro.2017b	X	X	#TM	doença rara #A
neuro.2018b	X	↑		
neuro.2015a	X	X	#P	doença rara #A

neuro.2017c	X	X		
neuro.2018c	X	↑		
neuro.2018d	↑	↑		
neuro.2019b	X	↑		
hemato.2019a	↓	↓	Pembrolizumab	Mieloma Múltiplo (sem tratamento prévio)
hemato.2019b	X	X	Isatuximab	Mieloma Múltiplo (em pacientes com múltiplas recidivas / refratárias)
hemato.2019c	X	↑	Ixazomib	Mieloma Múltiplo (após transplante autólogo de células-tronco)
hemato.2019d	↑	X		
endócrino.2014a	↓	↑	Pasireotide	Acromegalia (pacientes com controle inadequado da doença)
endócrino.2016a	X	X	Pasireotide	Acromegalia ou Doença de Cushing
endócrino.2018a	X	↑	Pasireotide	Doença de Cushing
endócrino.2019a	↑	↑	Pasireotide	
endócrino.2020a	X	↑	Pasireotide	
nefro.2019a	X	X	Finerenone	Diabete Renal

Fonte: elaboração própria com base nos artigos e ensaios clínicos analisados

Em uma análise preliminar, com o auxílio dos dados da tabela apresentada acima, é possível observar que os artigos exploram muito mais os pontos positivos do que os negativos sobre as terapias. Extraíndo alguns trechos destes trabalhos publicados fica mais claro este padrão indicado. No artigo #hemato.2019c é produzido um discurso apenas sobre a eficácia “positiva” de *Ixazomib* ao mencionar que o remédio foi responsável por uma redução significativa do risco de progressão e morte da doença no grupo de tratamento. Somente em artigo posterior (#hemato.2019d), o discurso sobre a segurança “positiva” de *Ixazomib* é

afirmado, quando menciona que a qualidade de vida dos pacientes foi mantida com a manutenção de *Ixazomib* sem impactos adversos. Já em outros artigos, como em #neuro.2018d, são ressaltados em um mesmo trabalho tanto a eficácia quanto a segurança “positivas” da droga #P. O artigo menciona sobre a segurança: “Não houve alterações clinicamente relevantes”. Sobre a eficácia declara: “melhorou significativamente a neuropatia em pacientes”.

Aspectos negativos sobre as drogas são pouco abordados pelos trabalhos. Com o auxílio dos dados fornecidos pela tabela são identificados apenas 3 artigos com estas características. É interessante abordar cada um destes casos. Nota-se que ainda que pontos negativos sejam admitidos, o discurso é projetado para minimizar os danos. Enquanto os pontos positivos são abordados de forma categórica, as desvantagens sobre uma droga são colocadas de uma forma menos assertiva. Em #reumato.2018a reconhece-se a possibilidade de ineficácia de *Ustekinumab* no tratamento da espondiloartrite axial. A eficácia é “negativa”, mas o interessante é que é utilizada a palavra “possibilidade”. Isto indica que a substância nunca é descartada por completo, pois ao mesmo tempo que admite-se esta desvantagem, de certo modo é deixado em aberto a chance de resgatá-la em qualquer investigação futura. O discurso nestes casos “negativos” tentam sempre valorizar a experiência de alguma forma. No próprio artigo #reumato.2018a, embora não reconhecida a eficácia, é exaltada a segurança “positiva” da substância, mencionando que os dados ratificam a segurança de *Ustekinumab* conforme as evidências em aplicações no tratamento de outras doenças.

O artigo #endócrino.2014a fornece um exemplo contrário ao caso anterior, isto é, a segurança “negativa” e a eficácia “positiva”. Neste trabalho sobre a droga *Pasireotide* é afirmado que sua utilização promove uma “redução clinicamente significativa do hormônio de crescimento e IGF-1, biomarcadores associados aos casos de acromegalia” (eficácia “positiva”). No entanto, reconhece-se que “o medicamento é bem tolerado, exceto por eventos adversos de hiperglicemia e diarreia” (segurança “negativa”). A minimização dos danos está concentrada na palavra “exceto”, pois tenta-se enfatizar que, mesmo diante deste problema, para todos os demais eventos adversos possíveis não houve casos prejudiciais relatados. No entanto, a hiperglicemia de fato é um problema relevante na utilização da droga, tanto que em estudo subsequente (artigo #endócrino.2016a), tenta-se contorná-lo com a manutenção da terapia *Pasireotide* em complemento com medicamentos anti-diabete. Mais uma vez, as desvantagens, quando reconhecidas, tentam ser contornadas de maneira a não descartar a droga desenvolvida.

O caso mais emblemático de aspectos negativos retratados em uma publicação condiz ao artigo #hemato.2019a, sobre *Pembrolizumab* em tratamento de Mieloma Múltiplo. Eficácia e segurança, neste trabalho citado, são “negativas”. O estudo presenciou um desdobramento trágico para um número relevante de pacientes localizados no grupo de tratamento experimental. Houve um alto número de óbitos que, por consequência, provocou a interrupção precoce do ensaio a partir da decisão do Comitê de segurança independente do estudo e da FDA. O que poderia representar um desfecho indefensável sobre a pertinência da droga experimental, no artigo prova-se o contrário. Novamente tenta-se minimizar os impactos “negativos”. Ao invés de culpabilizar a droga investigada, o discurso produzido pelo artigo tenta encontrar outros argumentos para o elevado número de óbitos, distribuindo a responsabilidade do dano. É especulado pelo artigo que a outra droga utilizada na combinação do esquema terapêutico tenha implicado nos resultados, bem como pacientes mais idosos e com estadiamento mais avançado da doença deveriam ter sido excluídos. O artigo ainda argumenta que com a interrupção precoce do ensaio, não foi possível identificar com exatidão sobre a ineficácia da droga, aparentemente lançando uma dúvida que não abandona por completo *Pembrolizumab*.

Em relação aos demais casos apresentados na tabela que não abordam nem pontos “positivos”, nem “negativos” e ao lugar é indicado o sinal “X”, tratam-se de artigos preliminares. Por exemplo, como o artigo #nefro.2019a que aborda sobre o tratamento de *Finorenone* em pacientes com Diabete renal. O estudo na ocasião da publicação ainda não havia sido iniciado e são explorados apenas os objetivos e expectativas. O trabalho menciona que espera identificar se: “pacientes com doença renal crônica em alto risco de eventos cardiovasculares e progressão de sua doença renal experimentarão benefícios cardiorenais” com o tratamento.

Ainda em complemento aos parágrafos anteriores, outras observações devem ser destacadas. Com base nos exemplos citados e nas demais publicações consultadas, alguns padrões foram reconhecidos na forma como os artigos trabalham discursivamente sobre a segurança e eficácia das drogas investigadas. Em relação à atribuição de uma eficácia “positiva” é comum se valer da argumentação de que o tratamento experimental foi superior ao medicamento comparado. Ex: “Ustekinumab administrado na dose de 90 mg a cada 8 semanas ou a cada 12 semanas foi mais eficaz do que o placebo para manter a remissão”. Quando o argumento produzido é destinado à segurança “positiva” da droga, a estratégia pode ser, do contrário, equiparar-se aos tratamentos convencionais comparados. Ex: "As frequências de eventos adversos graves e as interrupções devido a eventos adversos foram

semelhantes nos três grupos”. Outra estratégia muito utilizada para promover a segurança “positiva” é a de dissociar os eventos adversos relatados ao tratamento experimental. Ex: “não havia relação aparente entre dose e segurança”. Ex.2: "Houve poucas mortes observadas durante o tratamento com #T e nenhuma foi considerada relacionada ao tratamento".

Um último ponto ainda sobre o trabalho discursivo destes artigos na promoção da segurança e eficácia das drogas merece distinção. No estudo de *Ustekinumab* aplicada no tratamento de Doença de Crohn foram publicados exatos 8 artigos em decorrência dos ensaios conduzidos. Ao tratar deste exemplo particular, observa-se que conforme cada artigo é publicado simultaneamente as evidências na defesa da droga vão se fortalecendo. Nesta pequena trajetória um número maior de elementos sociotécnicos são mobilizados a cada novo artigo de forma que, ao final, a droga pesquisada seja prescrita como tratamento padrão, descartando inclusive a possibilidade de uso de outros medicamentos. Nos parágrafos seguintes é pontuado brevemente este percurso de 8 trabalhos publicados em favor de *Ustekinumab*.

1- gastro.2016a → Eficácia e segurança do Ustekinumab é comprovada pela superioridade em comparação ao placebo;

2- gastro.2017a → Eficácia e segurança do Ustekinumab é confirmada em população japonesa, confirmando os dados obtidos com a população global;

3- gastro.2018a → Apresenta as evidências de imagens de exames endoscópicos para comprovar a redução da inflamação e fortalecer o discurso de eficácia e segurança do Ustekinumab em doença de Crohn;

4- gastro.2018b → Realiza estudo farmacocinético de Ustekinumab, associando a concentração da droga em pacientes com o resultado de eficácia. Defende Ustekinumab como monoterapia sem a necessidade de combinação com outras drogas;

5- gastro.2019a → Amplia a segurança do produto para outras doenças, apresentando ensaios sobre psoríase, artrite psoriásica e doença de Crohn;

6- gastro.2019b → Explora os dados sobre a atividade citológica da doença para comprovar novamente a superioridade da eficácia da substância em comparação ao placebo;

7- gastro.2018c → Fortalece a segurança e eficácia em um período prolongado. A resposta clínica se mantém estável ao observar os pacientes por dois anos;

8- gastro.2019c → Fortalece a segurança e eficácia em um período prolongado. A resposta clínica se mantém estável ao observar os pacientes por 3 anos.

Neste pequeno percurso de 8 artigos de aproximadamente 3 anos fica evidente como a cada novo trabalho mais entidades precisam ser mobilizadas: placebos, população japonesa, endoscópios, microscópios, doenças correlatas. Os movimentos são como um jogo de xadrez em que o território é gradualmente conquistado conforme as peças são movimentadas, até que não haja mais saída em resistir às evidências apresentadas por tantos elementos, de tantas formas. Neste conjunto de estratégias discursivas e ao mesmo tempo materiais chama atenção o artigo #gastro.2017a, o qual trata sobre um olhar restrito à população japonesa. Os lugares geralmente são negligenciados pelas análises, que costumam priorizar os dados unificados, da população global. Entretanto, duas observações não podem ser desconsideradas neste caso. A primeira é de que o dado local reforça o dado global, corroborando com seu enunciado. O que permite especular que talvez, se houvesse uma diferença indesejável entre os resultados, que o artigo japonês jamais seria publicado, ao menos pela patrocinadora. A segunda observação é de que no desenvolvimento de drogas voltadas para o tratamento de doença inflamatória intestinal, uma das principais concorrentes da patrocinadora do estudo é uma empresa japonesa (Takeda). Sendo estas apenas conjecturas, o que é presumível pensar é de que o lugar situado nem sempre representa um vilão para os projetos que almejam universalizar as evidências.³⁴

Artigos: lugares e pessoas

A linguagem científica notoriamente tende a omitir os protagonistas das ações. O plural majestático nos artigos publicados de certo modo obscurece como exatamente os procedimentos são realizados ao não revelar nomes. “Recrutamos pacientes com 18 anos ou mais com doença de Cushing persistente, recorrente ou ou que não sejam candidatos cirúrgicos”. Quem os recrutou? A resposta óbvia poderia indicar que foram aqueles que assinam o artigo, os autores do trabalho. Entretanto, no caso dos ensaios clínicos, esta não é uma garantia confiável. Afinal, centenas de centros de pesquisa recrutam pacientes num ensaio multicêntrico e o nome de seus investigadores não figuram em grande parte destes artigos. As ações nos textos dos artigos costumam ser impessoais. Os relatos de alguns dos trabalhos destacados nas linhas seguintes corroboram com esta afirmação.

³⁴ Nos próximos parágrafos há maiores reflexões sobre como lugares em condições excepcionais são mencionados pelos artigos para fortalecer os discursos.

Recrutamento, Inscrição e Randomização

- "Os pacientes elegíveis desses estudos foram então inscritos em um estudo de extensão aberto de 10 anos”;
- "Inscrevemos pacientes elegíveis com 18 anos ou mais com acromegalia que estavam inadequadamente controlados”;
- "Os pacientes foram randomizados 2: 1 para receber #P , 0,3 mg / kg ou placebo por infusão intravenosa uma vez a cada 3 semanas durante 18 meses”;
- "Uma visita de triagem para confirmar a elegibilidade do paciente novamente ocorreu com randomização subsequente dentro de 2 semanas."

Eventos adversos e ajustes de dose

- "Os eventos adversos (EAs) são avaliados ao longo do estudo e relatados de acordo com o Dicionário Médico de Atividades Regulatórias”;
- "Os EAs foram codificados usando o sistema de codificação do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias,"
- “Ajustes de dose para toxicidades foram permitidos usando diretrizes de modificação de dose especificadas pelo protocolo.”;
- “Segurança e tolerabilidade foram medidas por evento adverso (AE) monitoramento, exames físicos e neurológicos, sinais vitais e avaliações laboratoriais clínicas."

Análises e Interpretações

- "Calculamos o tamanho da amostra com base no desfecho primário. Postulamos que as taxas de resposta na semana 24 para o pasireotide-LAR (40 mg e 60 mg separadamente) seriam de 25%, e a taxa de resposta na semana 24 para o grupo de controle ativo seria de 5%."
- “Avaliamos a pressão arterial (PA) sistólica e diastólica, o peso corporal, a circunferência da cintura e o IMC em cada visita.”;
- "Avaliamos hierarquicamente a mortalidade por todas as causas, seguida por frequência de hospitalizações relacionadas com doenças cardiovasculares”;
- "Avaliamos a qualidade de vida geral relacionada à saúde por meio de instrumentos de autorrelato do paciente, incluindo os instrumentos do Questionário de Qualidade de Vida C30”;

- "Os dados de todos os indivíduos tratados com #T na Pesquisa de Resultados de doença rara #A foram analisados:"
- "Fizemos análises de eficácia em todo o conjunto de análises, que incluiu todos os pacientes designados aleatoriamente";
- "Para as análises estatísticas, usamos o SAS software, versão 9.3. "

Divulgação

- Neste artigo, descrevemos o projeto da Finerenona na redução da mortalidade e morbidade CV na doença renal diabética"
- "Apresentamos os dados de eficácia e segurança do estudo

Inscrever, randomizar, confirmar, codificar, relatar, permitir, medir, postular, avaliar, analisar, usar, descrever, apresentar. Nos protocolos clínicos as ações geralmente são sempre acompanhadas de competências bem definidas. Todavia, nos textos dos artigos o plural majestático de fato substitui estes papéis. Isto não somente é um padrão da norma culta. Há mais do que isso envolvido. Existe um trabalho de apagamento e generalização de traços da produção de um ensaio clínico quando as evidências construídas são comunicadas pelos artigos. Não importa mais onde, nem quem tenha realizado determinada ação. Apenas importa a ação. A ação que se estendeu por toda parte de modo padronizado e que é fornecida aos autores na forma de dados para que escrevam os artigos, mesmo que os autores não sejam os que vivenciaram tais ações.

Parte dos objetos materiais tão detalhados pelos protocolos clínicos também são apagados. Não importa mais pormenorizar os elementos que conduzem aos meios. Interessa, em particular, os fins, a divulgação dos resultados da pesquisa. Ademais, se existe um domínio evidente das patrocinadoras dos ensaios sobre como analisar e interpretar os resultados, então esta condição tende a ser espelhada nos artigos. Portanto, qualquer entidade, humana ou não-humana, que atende ao projeto apenas como um suporte auxiliar é alijada deste processo de significação dos resultados.

Isto não quer dizer que em algum momento dos artigos não haja determinadas menções diretas a lugares, pessoas ou objetos. No caso dos investigadores, as referências (quando realizadas) são feitas em momentos pontuais do texto. No cabeçalho do artigo, em uma seção de agradecimentos, na bibliografia, ou em curtos períodos da unidade metodológica. Fruto destas raras aparições, foram destacadas 3 categorias de investigadores, bem como as respectivas variações na forma como são nomeados pelos textos.

- Os investigadores locais são representados como: “acadêmicos investigadores”; “co-investigadores”; “coordenadores do estudo”; “equipe do estudo”; “equipe do local”, “investigador”, “investigadores locais” e “médicos”.
- Os investigadores em uma posição central: “investigadores”; “cientistas da patrocinadora”; “investigadores principais” e “coordenadores do estudo”.
- Os que assinam os artigos: “autores”; “investigadores” e “investigadores principais”.

Através destes exemplos assinalados é identificado que o termo “investigadores”, por exemplo, é usado genericamente para definir por vezes os investigadores locais; em outros casos somente os investigadores centrais e noutras situações especificamente os que assinam os artigos. Ainda há circunstâncias que empregam o termo para representar conjuntamente ambos os envolvidos. Esta equiparação no modo de representá-los em parte é óbvia, pois afinal todos são investigadores e o que os diferencia durante a pesquisa são suas posições ocupadas, ainda que em muitos casos não seja adotada uma nomenclatura específica para identificá-los.

Em relação aos lugares envolvidos nos ensaios, parte desta questão foi tratada em trechos anteriores da tese, mas nesta seção é válido dizer mais a respeito. As experiências locais são condensadas por relatos generalizados através de estatísticas que tomam a totalidade dos lugares. Todavia, os lugares podem ser convocados no texto para fortalecer o discurso em algumas situações específicas. Ao longo dos textos dos 33 artigos em torno de 80 vezes os lugares, seja de forma genérica ou específica, foram mencionados no intuito de fortalecer o discurso sobre as drogas investigadas. Existe um determinado padrão no qual estes momentos se sucedem, isto é, quando ao invés de se generalizar o relato, busca-se assinalar um fato local.

Os locais são evidenciados através de 9 maneiras: (1) localização da instituição dos autores do artigo; (2) participantes na condução do estudo; (3) locais de inscrição dos pacientes; (4) aprovação ou adaptação de diretrizes pelos lugares; (5) abrangência na aprovação e uso de terapias; (6) procedimentos médicos e/ou laboratoriais situados; (7) características regionais dos pacientes; (8) disponibilidade de recursos desigual; (9) divulgação dos resultados. Para esclarecer melhor sobre estes casos, algumas passagens dos textos presentes nos artigos foram extraídas para ilustrar cada um dos 9 casos.

- 1) **Localização da instituição dos autores dos artigos** → Os autores que assinam os artigos são vinculados às suas instituições de trabalho e na assinatura de todos os 33 artigos é informada a localidade de suas respectivas instituições de trabalho.

- "Pesquisador@ #X, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA"

2) Participantes na condução do estudo → Refere-se a que locais participam da pesquisa.

Em alguns destes casos esta informação é apresentada sem detalhar especificamente os lugares.

- "Realizamos um ensaio de fase 3, duplo-cego, duplo simulado, em 141 locais em 29 países"

- "O estudo foi conduzido em 101 locais em 15 países"

Em alguns casos a delimitação dos lugares é posta de uma forma mais generalizada, indicando somente os continentes.

- "Estudo de grupo paralelo feito em 107 locais em 15 países na Europa, Ásia, América do Norte e América do Sul."

Em outros outros casos os países são mencionados:

- "Os centros de estudos estão localizados na Argentina, Brasil, França, Alemanha, Itália, Portugal, Suécia e EUA."

- "KEYNOTE-185 foi um estudo randomizado, aberto, de fase 3 realizado em 95 centros médicos em 15 países (Austrália, Canadá, França, Alemanha, Irlanda, Israel, Itália, Japão, Nova Zelândia, Noruega, Rússia, África do Sul, Espanha, Reino Unido e EUA.)"

3) Locais de inscrição dos pacientes → Uma outra forma na qual os lugares são mencionados é a respeito da origem dos pacientes inscritos. Há uma similaridade com o caso anterior, pois o local da pesquisa e o local do paciente inscrito geralmente dizem respeito ao mesmo país.

Lugares apresentados de forma genérica:

- "Os pacientes foram inscritos em 44 locais em 19 países"

Lugares apresentados de forma mais detalhada:

- "Mais de 45% dos pacientes foram recrutados na Europa, com um pouco mais de pacientes sendo randomizados na Europa Oriental em comparação com a Europa Ocidental, 15,1% na América do Norte, 22,1% na Ásia e 3,7% na Austrália, Nova Zelândia e África do Sul."

Mais detalhado:

- "Este estudo de Fase III recrutou pacientes com Mieloma Múltiplo da Austrália, Brasil, Canadá, República Tcheca, França, Grécia, Hungria, Itália, Japão, Nova Zelândia, Espanha, República da Coreia, Rússia, Turquia, Reino Unido e EUA";
- "Pacientes foram inscritos em 7 países: Brasil, França, Alemanha, Portugal, Espanha, Suécia e os Estados Unidos."

4) Aprovação ou adaptação de diretrizes pelos lugares → Estes casos expressam unicamente sobre a aprovação do estudo pelos órgãos competentes dos locais. Esta informação é frequentemente mencionada nos relatos dos artigos.

Os locais nestes casos são apresentados sempre de forma genérica, sem definir uma localidade exata.

- "Todos os estudos foram realizados com a aprovação de conselhos de revisão institucional locais ou comitês de ética e requisitos regulatórios locais."
- "O protocolo do estudo foi aprovado pelos Conselhos de Revisão Institucional e Comitês de Ética locais"
- "O protocolo COAST-X foi aprovado pelos conselhos de revisão ética locais"
- "Este estudo foi realizado em conformidade com os regulamentos de consentimento informado declarados no Declaração de Helsinque, Conferência Internacional sobre Diretrizes de Harmonização para Boas Clínicas Prática e todas as leis e regulamentos locais aplicáveis."

5) Abrangência na aprovação e uso de terapia → Embora não tão comum nos relatos, em alguns casos a terapia testada já possui algum tipo de aprovação para determinados pacientes e isto é mencionado no sentido da sua abrangência, sobre quais lugares já adotam a terapia em algum procedimento.

- "O pasireotide subcutâneo duas vezes ao dia é aprovado para o tratamento de adultos com doença de Cushing em muitos países do mundo";
- "#T é aprovado em mais de 40 países"
- "um tratamento oral para doença rara #A aprovado na Europa e em vários países asiáticos e latino-americanos.";

6) Procedimentos médicos e/ou laboratoriais situados → Determinadas localidades são discriminadas para o cumprimento de algum procedimento específico. Este é um ponto de especial atenção, pois em alguns casos certas localidades são tratadas como espaços de referência ou redutos especializados.

Aqui um caso mais genérico, por se tratar de cada local participante, independente de qual seja. Compete a cada localidade realizar:

- "o potássio no sangue e a creatinina sérica são medidos em todas as visitas de tratamento em um laboratório local." ;
- "Os resultados citogenéticos obtidos localmente em qualquer momento antes do transplante";
- "As amostras de medula óssea foram avaliadas localmente na triagem";
- "Para garantir a avaliação da atividade da doença LES foi consistente em todos os locais de estudo, treinamento e certificação foram fornecidos aos investigadores e pessoal designado do local".

Já nos próximos casos há a definição exata dos locais, pois são únicos no processo, centralizam determinadas operações em que somente eles podem realizar ou foram incumbidos de executar.

- "Os níveis de LNSC, UFC e cortisol sérico matinal foram analisados em um dos dois laboratórios centrais (Quintiles, Marietta, GA, USA, e Q2 Solutions [Beijing] Co Ltd, Pequim, China), dependendo da localização do centro participante)" ;
- "Para padronizar a avaliação da eficácia e minimizar a variabilidade entre os vários centros, os médicos neuromusculares foram treinados para realizar a avaliação #m em um Centro (Dyck Peripheral Nerve Research Laboratory, Mayo Clinic, Rochester, Minnessota, EUA).";
- A cidade de Cleveland, nos Estados Unidos: "Cleveland Clinic Coordinating realizou uma análise específica de investigação dos efeitos adversos"

7) Características regionais dos pacientes → Atribuem condições de saúde específicas à pacientes de determinados locais

Este é um caso específico sobre um determinado estudo. Representa apenas um dado elucidativo sobre a característica de uma doença em relação à aspectos geográficos, sem colocar em risco os dados generalizados pelo ensaio.

- "sintomas apresentados e o curso da doença rara #A são influenciada pela mutação #T subjacente e pela localização geográfica";
- "A progressão clínica e a expectativa de vida dos pacientes com doença rara #A podem variar dependendo do genótipo, origem geográfica e idade de início"

Os outros dois casos citam especificamente países, mas são convocados para uma estratégia discursiva distinta.

No primeiro exemplo, o lugar reforça os dados globais. Evidencia que estudo consegue dar conta das especificidades de populações locais.

- "A eficácia e os resultados de segurança em pacientes japoneses foram análogos aos resultados da população global".

No segundo exemplo o lugar é convocado para eximir o ensaio da causalidade de um evento adverso.

- "Um caso de tuberculose considerado não relacionado ao medicamento em estudo pelo investigador foi relatado em um homem de 45 anos da África do Sul que recebeu *Ustekinumab* a cada 8 semanas durante a extensão de longo prazo."

Sobre o exemplo acima cabe maiores delineamentos. A tuberculose é uma doença historicamente endêmica na África do Sul³⁵. O paciente poderia ter sua localidade omitida ao relatar o evento adverso, no entanto propositalmente seu país foi revelado. Convocar a África do sul (como país endêmico) fortalece o discurso de que o evento de tuberculose não possui correlação com o uso da droga experimental.

- 8) Disponibilidade de recursos desigual** → Este caso foi observado uma única vez, no entanto o exemplo permite constatar que problemas locais podem ser convocados em favor de projetos globais. A adoção da terapia investigada pode ser a solução em substituição a uma deficiência local de aquisição de recursos terapêuticos mais complexos.

- "o transplante de fígado não é facilmente acessível em todas as regiões geográficas, requer terapia imunossupressora vitalícia."

- 9) divulgação dos resultados** → Trata de mais um caso restrito a um único trabalho observado. Determinados locais são mobilizados para agregar valor às publicações da pesquisa.

- "Alguns dos dados neste artigo foram apresentados no European Crohn's, reunião de Organização de Colite 2017, Barcelona, Espanha e Doenças Digestivas Week Meeting 2017, Chicago, Illinois."

Através dos exemplos fornecidos pelos 9 itens, fica claro que o poder de argumentação em alguns casos é fortalecido com a ajuda de alguns lugares convocados. Isto ocorre mesmo em um cenário que habitualmente generaliza os dados e omite os lugares. Alguns itens citados podem fortalecer mais o discurso do que outros. No item (1) assinar o

³⁵ HIJJAR, Miguel Aiub et al. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. **Pulmão RJ**, v. 14, n. 4, p. 310-4, 2005.

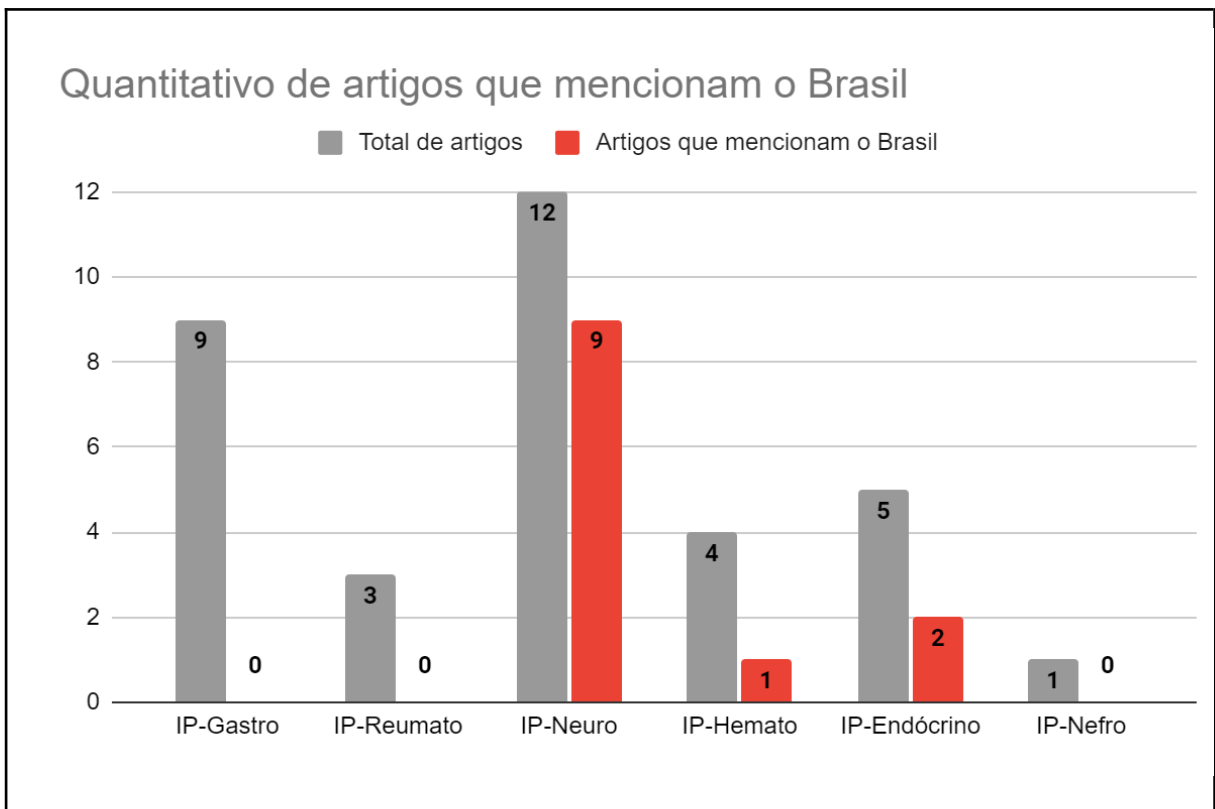
artigo parece uma ação despretensiosa, mas os lugares e instituições dos autores podem influenciar (ainda que subjetivamente) a credibilidade do relato. Nos itens (2) e (3) os lugares podem ser convocados para expressar que o ensaio abrange inúmeras localidades e que portanto está qualificado para tratar de evidências com alcance global. No item (4) os locais fortalecem a qualidade do estudo, afinal obter aprovações das autoridades locais significa que o protocolo resistiu às culturas destes lugares e possui ampla aplicabilidade e validação. O item (5) credencia a terapia investigada como uma experiência bem-sucedida posta em prática em certas regiões do mundo. Em suma, não é preciso destacar mais sobre estes itens para concluir que a origem do lugar nem sempre é indesejável.

Num olhar sobre o Brasil, pelos exemplos destacados anteriormente, observa-se que o país pouco figura como ponto de atenção nos relatos. Em apenas 3 dos 9 casos apresentados o Brasil é mencionado. Tratam-se dos itens (1), (2) e (3). O país, portanto, apenas é referenciado quando autores brasileiros assinam alguns dos artigos (1), e/ou quando os centros de pesquisa (2) e pacientes (3) da região são destacados. O Brasil é mencionado em 12 (35%) dos artigos observados. Nos artigos gerados a partir dos ensaios com participação de #IP-Nefro, #IP-Gastro e #IP-Reumato não é feito nenhum relato sobre o país. É como se o Brasil não existisse nestes estudos. Nos artigos decorrentes de ensaios clínicos com #IP-Hemato apenas em um dos trabalhos publicados é realizada menção ao país. Neste artigo, informa-se apenas que o Brasil foi um dos países que participaram do estudo.

Os casos com a presença de #IP-Neuro e #IP-Endócrino merecem maior destaque, pois não somente o país é citado com maior frequência, como o nome d@s investigador@s figura na lista de autoria em algumas das publicações. Dos 12 artigos de ensaios conduzidos por #IP-Neuro, 9 mencionam o Brasil, além de 5 desses trabalhos terem a assinatura da autoria de #IP-Neuro. Dos 5 artigos de ensaios conduzidos por #IP-Endócrino, 2 mencionam o Brasil em razão d@ pesquisador@ integrar a autoria dos trabalhos. Permanece a suposição de que #IP-Neuro e #IP-Endócrino exerçam maior atuação nos ensaios clínicos de suas especialidades em razão de estudarem fundamentalmente sobre doenças raras, o que talvez favoreça esta inserção.³⁶ O gráfico 9 traduz justamente esta relação sobre a quantidade de artigos que mencionam o Brasil.

³⁶ A este respeito o Capítulo 4 e 5 apresentam maiores contribuições.

Gráfico 9: Número de artigos gerados por ensaios que mencionam em seu conteúdo o Brasil



Fonte: elaboração própria com base nos artigos e ensaios clínicos analisados

Um olhar sobre os locais envolvidos nos artigos também pode ser dirigido aos periódicos que publicam estes trabalhos. O periódico é escolhido de forma que represente um canal importante de disseminação dos resultados e forneça credibilidade aos dados divulgados. Observar as localidades destes periódicos pode de certo modo indicar sobre quais lugares as patrocinadoras farmacêuticas reconhecem como fontes de autoridade para a validação de seus projetos. A tabela 10 sintetiza informações sobre os periódicos escolhidos para publicações dos artigos gerados pelos ensaios.

Tabela 10: Periódicos dos artigos publicados

Periódico	País	H-Index³⁷	Colocação³⁸	Área do periódico
The new england journal of medicine ¹ ; Intestinal Research ² ; Gastroenterology ³ ; Alimentary Pharmacology & Therapeutics ⁴ ; Drug Safety ⁵ ; Journal of Crohn's and Colitis ⁶	Estados Unidos ¹ , Coreia do Sul ² , Reino Unido ^{3,4,5,6}	987 14 386 169 120 73	x 102 ^o 1 ^o x x 32	Medicina (diversos) ¹ Gastroenterologia ^{2,3, 6} Farmacologia (médica) ^{4,5}
Arthritis & Rheumatology ⁷ ; The Lancet ⁸	Reino Unido ^{7,8}	305 747	1 ^o x	Reumatologia ⁷ Medicina (diversos) ⁸
Amyloid ⁹ ; Orphanet Journal of Rare Diseases ¹⁰ ; BMC Neurology ¹¹ ; Neurology and Therapy ¹² ; Circulation: Heart Failure ¹³ ; The new england journal of medicine ¹⁴ ; Circulation ¹⁵ ; JAMA Cardiology ¹⁶ .	Reino Unido ^{9,10,11} , Estados Unidos ^{12,13,14} , ^{15,16}	57 100 70 16 96 987 593 46	x x 100 ^o 261 ^o x x x x	Medicina (diversos) ^{9,14} ; Genética (clínica) ¹⁰ ; Neurologia ¹¹ ; Neurologia ¹² ; Cardiologia e Medicina Cardiovascular ^{13,15, 16}
TheLancet Haematology ¹⁷ ; Future Oncology ¹⁸ ; The Lancet ¹⁹ ; European Journal of Haematology ²⁰ ;	Reino Unido ^{17,18,19, 20}	44 66 747 80	65 ^o x x 32 ^o	Hematologia ^{17,20} ; Oncologia ¹⁸ ; Medicina (diversos) ¹⁹
The Lancet ²¹ ; The Lancet Diabetes and Endocrinology ²² ; Clinical Endocrinology ²³ ; European Journal of Endocrinology ²⁴ ; Pituitary ²⁵	Reino Unido ^{21,22,23, 24} , Holanda ²⁵	747 97 143 141 62	x 39 ^o 16 ^o 17 ^o 73 ^o	Medicina (diversos) ²¹ Endocrinologia ^{22,23, 24,25}

³⁷ Índice criado por Jorge Hirsch em 2005 com a intenção de quantificar a produção científica a partir das citações dos trabalhos. A título de exemplo, uma revista com índice h=20 representa que os trabalhos publicados nela foram citados em média 20 vezes.

³⁸ A posição dos periódicos é relacionada ao ranking nas suas respectivas especialidades médicas, como Gastroenterologia, Endocrinologia, Neurologia, etc. Os indicadores foram extraídos de em <https://www.scimagojr.com/journalrank.php>

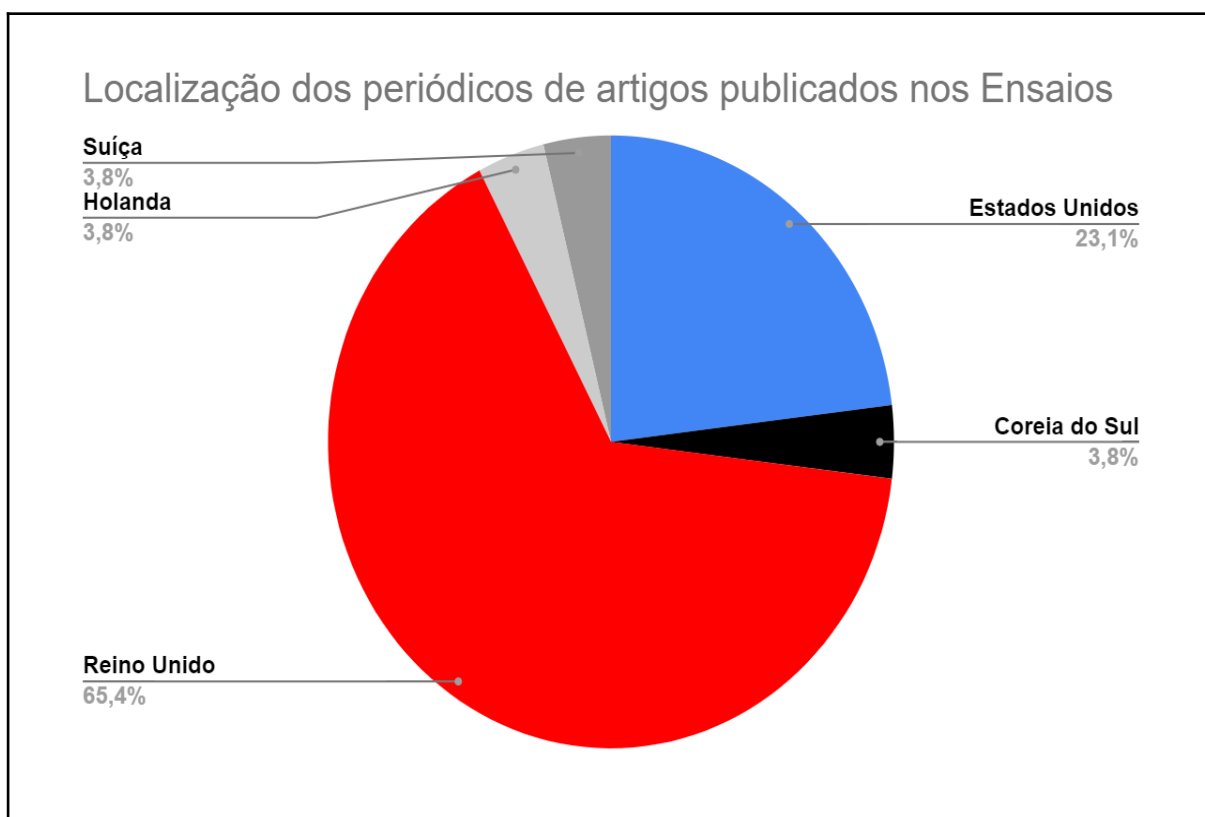
O indicador SCImago Journal Rank (SJR) é uma medida da influência científica dos periódicos acadêmicos que é responsável pelo número de citações recebidas por um periódico e pela importância ou prestígio dos periódicos de onde as citações vêm.

American Journal of Nephrology ²⁶	Suíça ²⁶	80	12º	Nefrologia ²⁶
--	---------------------	----	-----	--------------------------

Fonte: elaboração própria com base nos artigos e ensaios clínicos analisados

As revistas escolhidas para divulgação dos resultados geralmente estão associadas à especialidade médica em que a doença investigada está vinculada. No entanto, revistas médicas com temática diversificada também são escolhidas para publicação, assim como as de áreas correlatas (ex: oncologia e hematologia). Grande parte dos periódicos possui um bom índice de citação, mas nem todos estão posicionados no rol das melhores revistas dentro das suas especialidades médicas. A título de exemplo, BMC Neurology é o 100º periódico melhor avaliado no ramo da Neurologia. Ao mesmo tempo, parte dos trabalhos foram publicados em alguns dos mais prestigiados periódicos médicos, como em The New England Journal of Medicine e The Lancet. Fato é que novamente ao se tratar dos lugares onde se reside a significação, mais uma vez Estados Unidos e Reino Unido imperam absolutos, vide o gráfico 10. É equivocado pensar sobre a extensão de um legado colonial nestes domínios?

Gráfico 10: Periódicos dos artigos publicados



Fonte: elaboração própria com base nos artigos e ensaios clínicos analisados

Como visto nas seções anteriores, um ensaio pode contar com a participação de mais de 800 centros de pesquisa espalhados pelo mundo. A menção de todos estes colaboradores em um artigo é uma questão em muitos casos problemática. A política de alguns periódicos limita a quantidade de autores a um pequeno número de participantes. Ainda sem explorar como a divisão do trabalho é conferida entre os que assinam o artigo, de início é válido observar sobre como os investigadores acompanhados participam destas redes de autoria. Preliminarmente, ao ter abordado sobre como o país é citado foi identificado que dois dos investigadores seguidos (#IP-Endócrino e #IP-Neuro) participam da autoria de alguns artigos. Contudo, os investigadores podem ter seus nomes mencionados pelos artigos de outras formas. Ao todo seis formas possíveis de referenciar os investigadores nos artigos foram identificadas. São elas:

- 1) Autor principal → O primeiro, quando não o único, autor do trabalho. Muitas vezes também responde pela publicação, como autor correspondente.
- 2) Co-autor → Assina o trabalho após o primeiro autor. Pode colaborar com o manuscrito de diversas formas. Suas contribuições em alguns casos são detalhadas sucintamente em notas de página.
- 3) Citado → Pode não assinar o trabalho, mas algum de seus trabalhos produzidos terem reconhecimento quanto à relevância para embasar a argumentação do trabalho.
- 4) Referenciado → Embora não sendo citado nominalmente no trabalho, algum de seus trabalhos pode ser mencionado nas referências bibliográficas. Novamente indica que suas contribuições no campo são levadas em consideração, que podem ser ponto de passagem obrigatório para se falar sobre o tema pesquisado.
- 5) Menção nos créditos ou apêndice do artigo → Reconhecimento de que embora o investigador não assine o artigo que sua contribuição para a produção do trabalho foi relevante. Ex: Inscrição de pacientes no estudo.
- 6) Identificação pelo DOI³⁹ → Embora não seja visivelmente identificado no corpo do artigo é informada uma relação de colaboração do investigador com os autores do artigo através de alguns metadados.

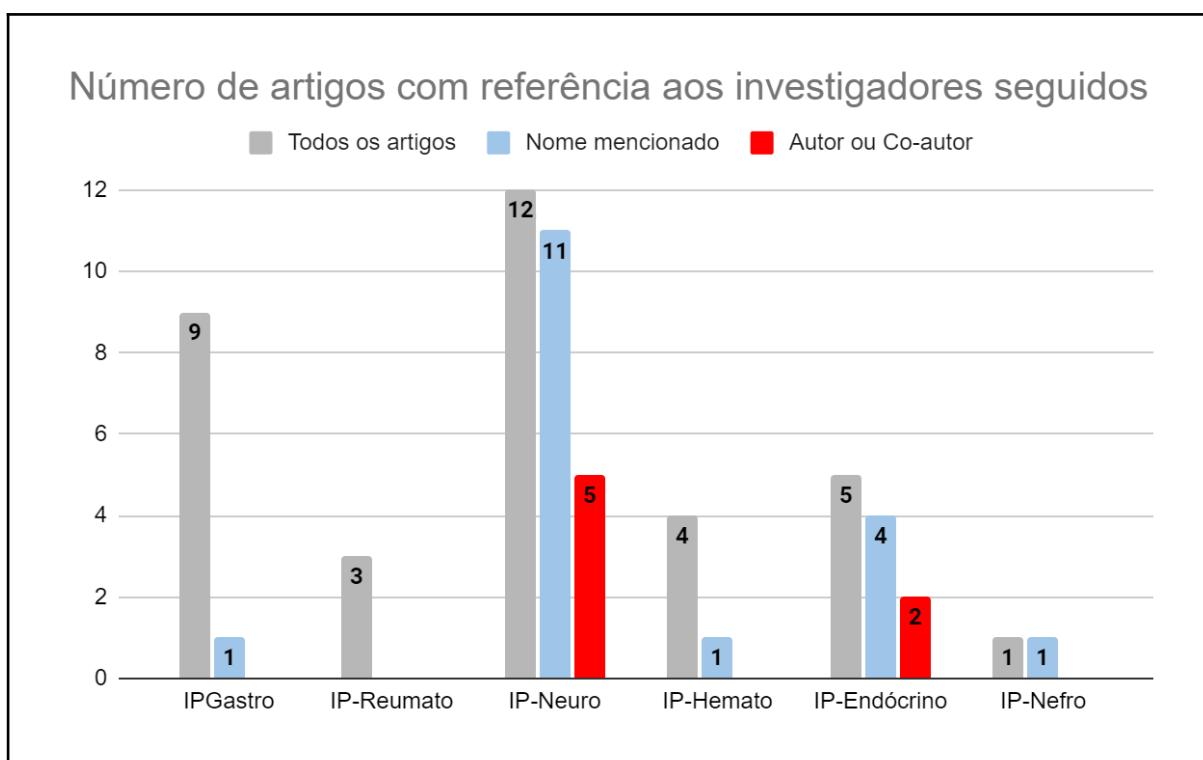
Diante destas seis possibilidades foram observadas individualmente as posições nos artigos dos investigadores acompanhados. Os tópicos seguintes sintetizam os padrões identificados sobre cada um dos 6 investigadores seguidos.

³⁹ DOI, ou Digital Object Identifier, é uma sequência de números, letras e símbolos usados para identificar exclusivamente um artigo ou documento e para fornecer a ele um endereço da web permanente (URL).

- Nos 9 artigos produzidos por ensaios com participação de #IP-Gastro seu nome está presente em apenas um artigo, tanto no suplemento do trabalho quanto nos metadados do DOI;
- Nos 3 artigos produzidos por ensaios com participação de #IP-Reumato não há qualquer menção ao seu nome.
- Nos 12 artigos produzidos por ensaios com participação de #IP-Neuro seu figura na autoria principal de um artigo. #IP-Neuro está presente ainda em mais 4 artigos na coautoria. Em outros três trabalhos seu nome é referenciado na bibliografia. Em um artigo seu nome é citado no corpo do texto. A publicação de #IP-Neuro citada e referenciada condiz ao artigo de ensaio clínico de sua autoria principal.
- Nos 4 artigos produzidos por ensaios com participação de #IP-Hemato seu nome está presente em apenas um artigo, tanto no suplemento do trabalho quanto nos metadados do DOI.
- Nos 5 artigos produzidos por ensaios com participação de #IP-Endócrino seu nome figura na autoria principal de um artigo. #IP-Endócrino está presente ainda em mais outro artigo na coautoria. Em um terceiro artigo #IP-Endócrino possui uma publicação com seu nome referenciado e em um quarto artigo seu nome é citado no corpo do texto. Ambos os casos de menção a #IP-Endócrino são atribuídos ao artigo de ensaio clínico de autoria principal (mencionado no início).
- No único artigo produzido por ensaios com participação de #IP-Nefro seu nome está presente tanto no suplemento do trabalho quanto nos metadados do DOI.

Os dados mencionados estão representados a seguir, no gráfico 11.

Gráfico 11: Quantitativo de artigos de ensaios clínicos que mencionam os investigadores clínicos



Fonte: elaboração própria com base nos artigos e ensaios clínicos analisados

Estes últimos dados apresentados mais uma vez comprovam uma posição destacada de #IP-Neuro e #IP-Endócrino nos artigos. Diferente dos demais investigadores seguidos, estes dois nomes assinam autoria principal dos artigos e são citados/referenciados pelas publicações. Em ambos os casos os trabalhos referenciados são decorrentes dos próprios ensaios de que participam e que assinam como autor@s. Não são, portanto, produtos de suas investigações pessoais. Em todo caso, #IP-Endócrino e #IP-Neuro estão em posições que dificilmente outros pesquisadores brasileiros ocupam.

Como último ponto deste capítulo cabe analisar quais instituições e lugares ocupam (ao lado de #IP-Neuro e #IP-Endócrino) as redes de autoria dos artigos e de que maneira verdadeiramente contribuem para a produção destes manuscritos. Em relação às instituições dos autores, a tabela abaixo mostra alguns padrões.

Tabela 11 - Instituições dos autores e coautores dos artigos de ensaios publicados

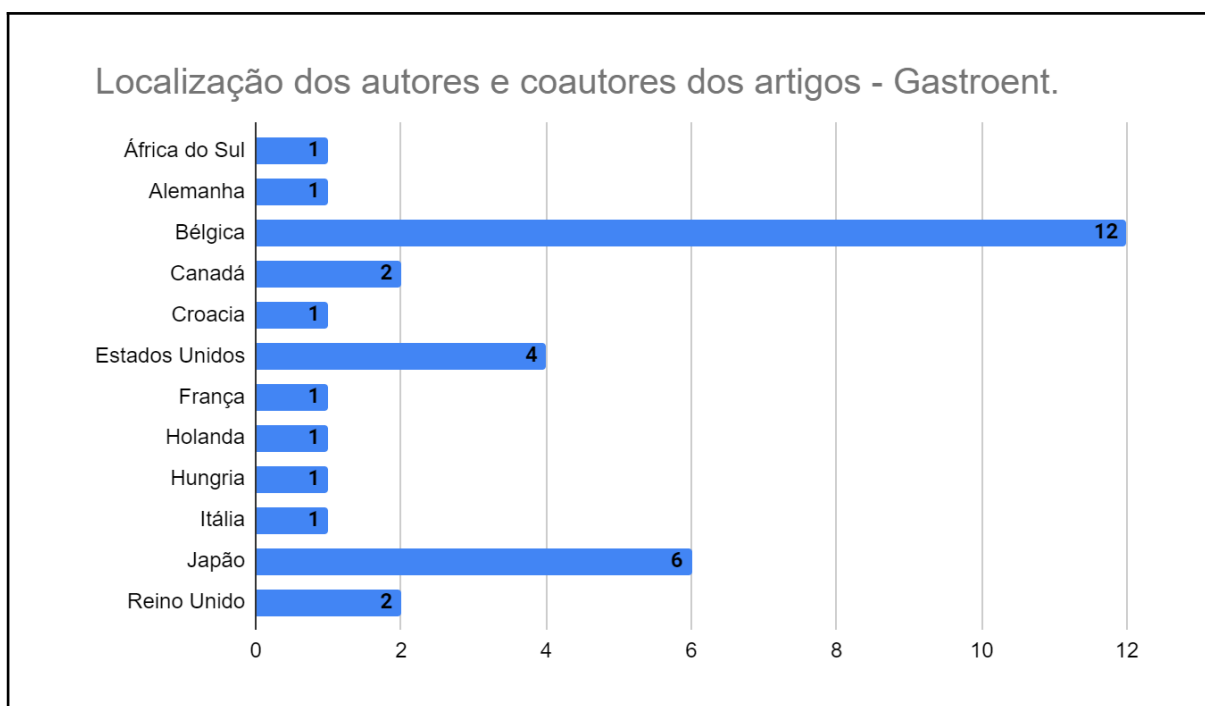
Investigadores relacionados	Universidade e Hospital Universitário Público	Outras Instituições Públicas (Hospitais)	Universidades e Hospitais Universitários Privados	Outras Instituições privadas (Hospitais)	Empresas patrocinadoras
#IP-Gastro	16	1	7	5	29

#IP-Reumato	11	1	1	4	17
#IP-Neuro	19	6	17	7	26
#IP-Hemato	24	8	3	5	11
#IP-Endócrino	19	5	2	1	9
#IP-Nefro	3	0	2	0	4

Fonte: elaboração própria com base nos artigos e ensaios clínicos analisados

O maior percentual de autores nestes artigos são funcionários das empresas patrocinadoras. Eles geralmente são os últimos nomes na lista dos autores que assinam as publicações. Seguido destes funcionários, os autores de maior colaboração são os vinculados às universidades e hospitais universitários públicos, tal como a Universidade #R (representada por #IP-Neuro e #IP-Endócrino). Hospitais universitários e universidades privadas, assim como instituições de outra natureza também são representadas por alguns dos autores, no entanto em menor grau. Essencialmente as publicações são um trabalho de associação entre funcionários de empresas farmacêuticas e pesquisadores de universidades públicas. Possivelmente o espaço público é o lugar de maior captação de pacientes voluntários, aliado à expertise situada em algumas instituições deste segmento. Quanto à localidade geográfica dos autores e suas instituições de trabalho, os próximos gráficos (12, 13, 14, 15, 16 e 17) relacionam os países correspondentes.

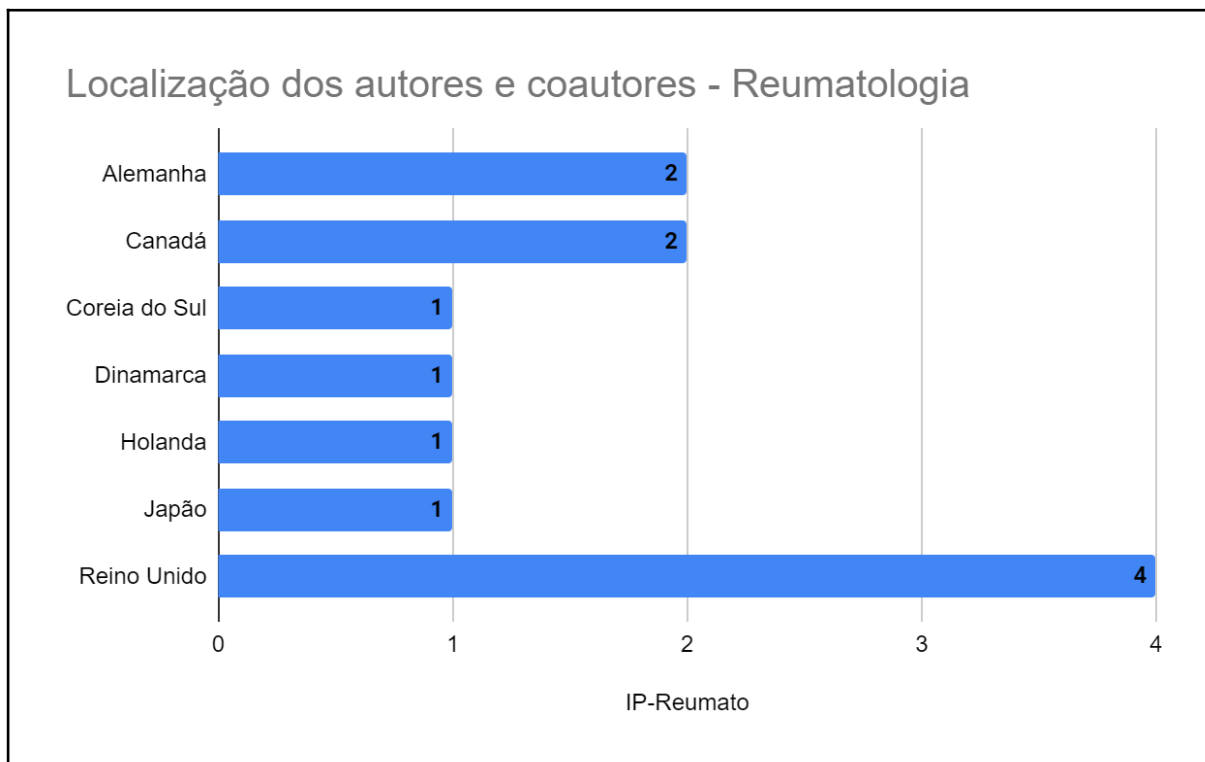
Gráfico 12: Quantitativo de autores e coautores dos artigos observados em Gastroenterologia



Fonte: elaboração própria com base nos artigos e ensaios clínicos analisados

No gráfico 12 (referente à Gastroenterologia), o número elevado de profissionais da Bélgica é atribuído aos funcionários da empresa Janssen (com endereço em sucursal Belga). Nem o Brasil, nem outro país latinoamericano estão presentes na rede de autoria. Países periféricos como Hungria, Croácia e África do Sul, embora presentes na lista de autoria, são representados cada qual por um único investigador.

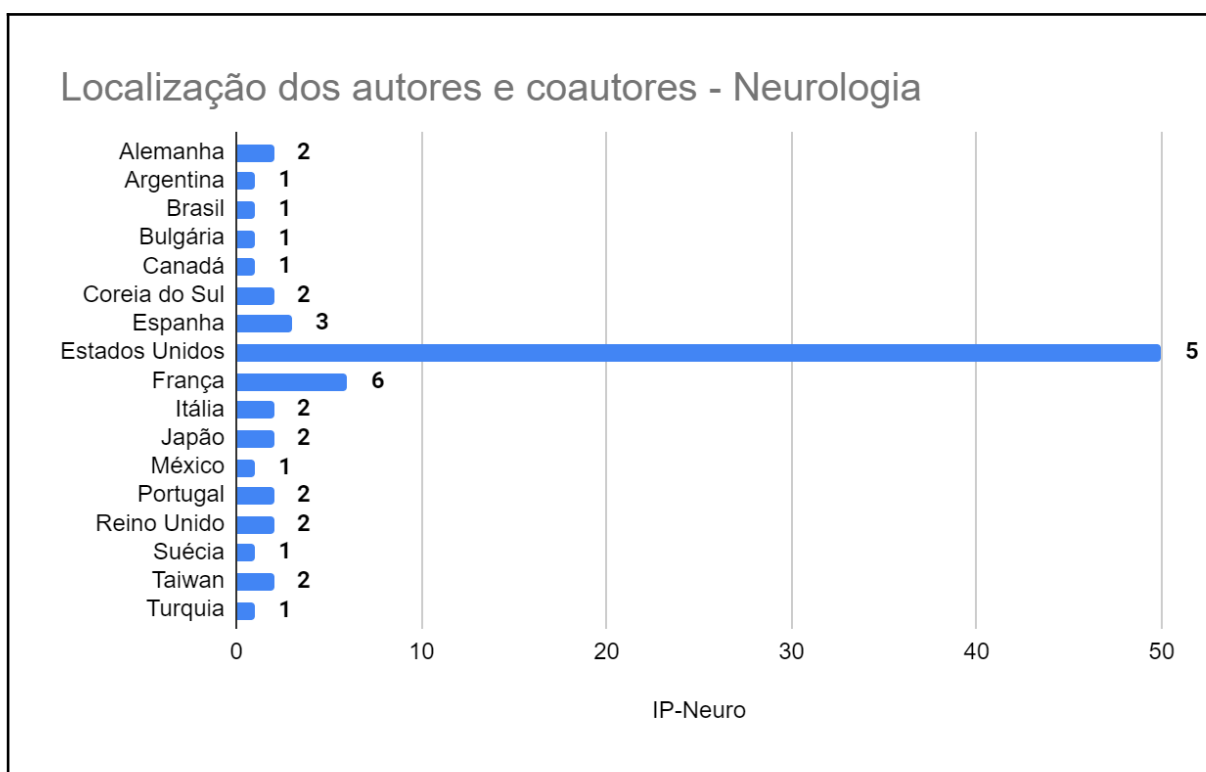
Gráfico 13: Quantitativo de autores e coautores dos artigos observados em Reumatologia



Fonte: elaboração própria com base nos artigos e ensaios clínicos analisados

No gráfico 13, sobre os autores de artigos em ensaios sobre Reumatologia, o número superior de profissionais do Reino Unido é associado aos funcionários da empresa AstraZeneca (Farmacêutica com capital britânico majoritário). Novamente, nem o Brasil, nem outro país latinoamericano estão presentes na rede de autoria.

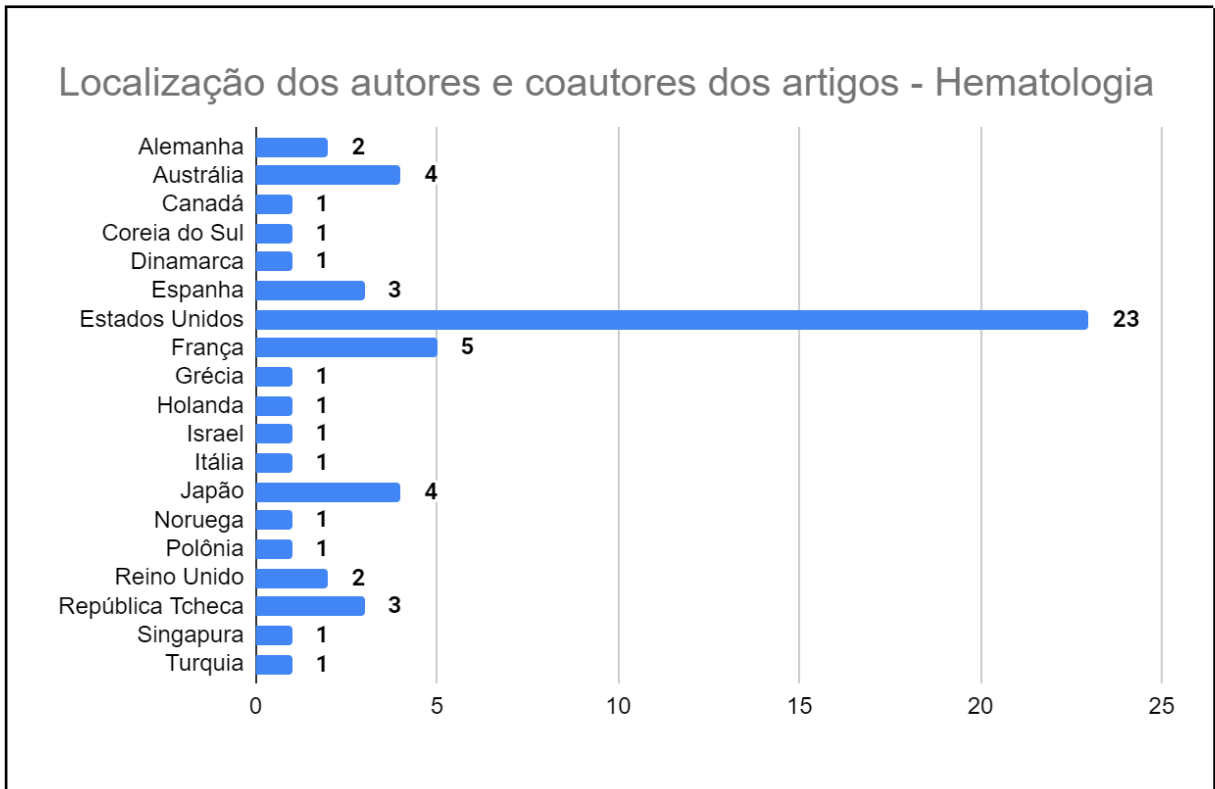
Gráfico 14: Quantitativo de autores e coautores dos artigos observados em Neurologia



Fonte: elaboração própria com base nos artigos e ensaios clínicos analisados

No gráfico 14, sobre os autores de artigos em ensaios sobre Neurologia, o número exorbitantemente superior de profissionais dos Estados Unidos é em especial atribuído aos funcionários das patrocinadoras Pfizer e Alynham (sediadas neste país citado). Assim como também os Estados Unidos concentram um número relevante de pesquisadores de Universidades. O Brasil, bem como a Argentina e o México são os únicos países latinoamericanos na lista de autoria. #IP-Neuro é @ representante brasileiro@. Há uma maior participação de profissionais de países periféricos do que nos casos anteriores verificados. Talvez esta condição seja atribuída às características da doença rara #A, isto é, de menor frequência de casos em muitos dos países que comumente figuram nas listas de autorias.

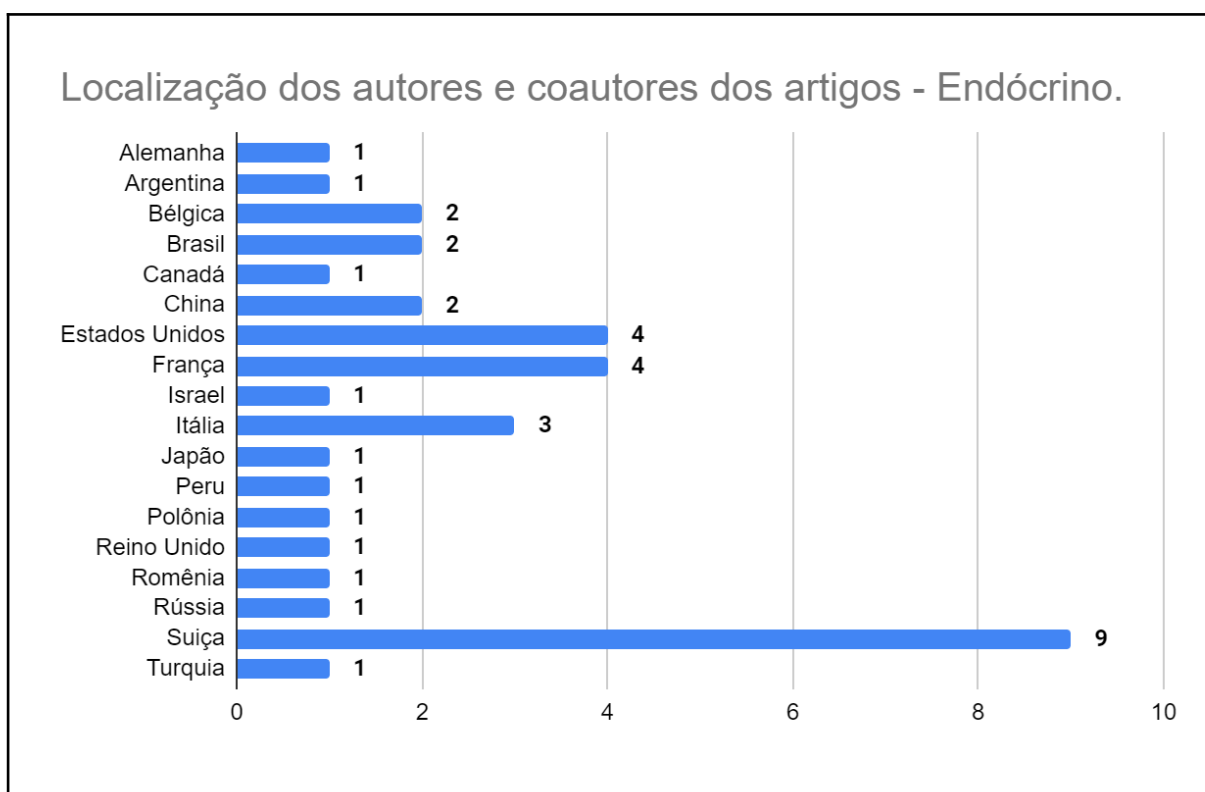
Gráfico 15: Quantitativo de autores e coautores dos artigos observados em Hematologia



Fonte: elaboração própria com base nos artigos e ensaios clínicos analisados

No gráfico 15, sobre os autores de artigos em ensaios sobre Hematologia, o número superior de profissionais dos Estados Unidos é em parte resultante dos funcionários da patrocinadora MSD (sediada neste país citado). O número de profissionais Franceses e Japoneses também é atribuído ao local das patrocinadoras (Sanofi e Takeda) situadas justamente nestes países mencionados. Nem o Brasil, nem outros países latinoamericanos figuram na lista de autoria. Há muitos países europeus e alguns periféricos, mas estes representam casos isolados com um único autor representante.

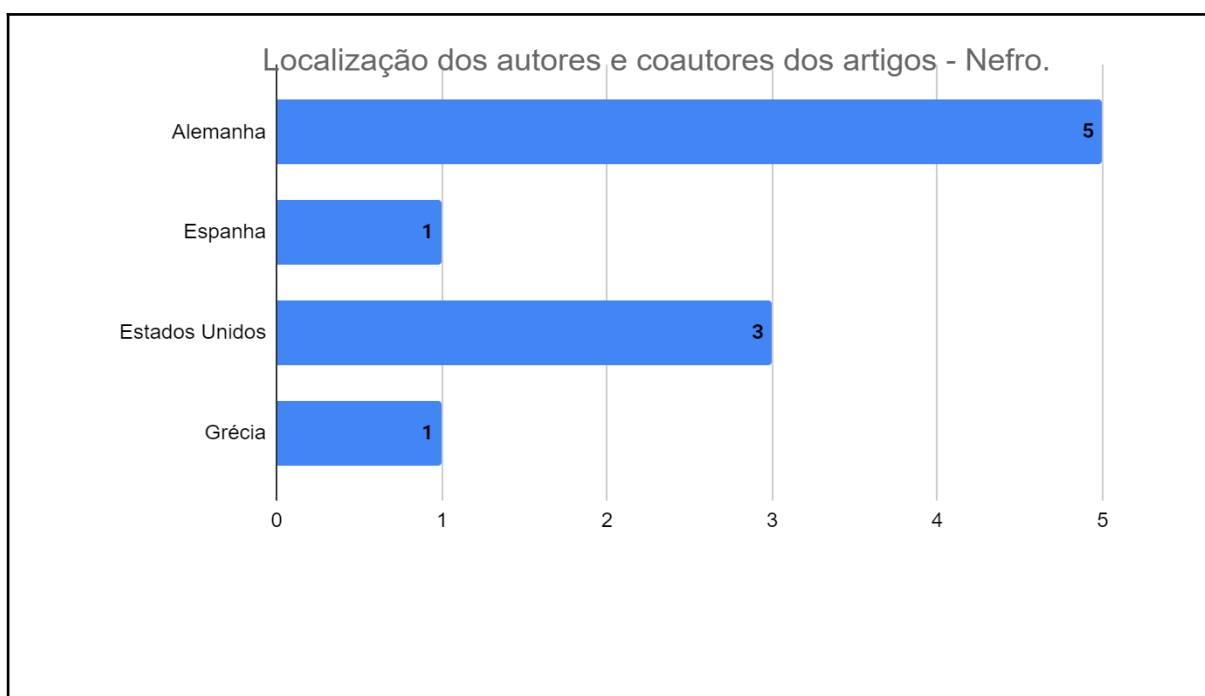
Gráfico 16: Quantitativo de autores e coautores dos artigos observados em Endocrinologia



Fonte: elaboração própria com base nos artigos e ensaios clínicos analisados

No gráfico 16, sobre os autores de artigos em ensaios sobre Endocrinologia, o número superior de profissionais da Suíça é em especial atribuído aos funcionários da patrocinadora Novartis (situada neste país citado). Assim como também os Estados Unidos concentram um número relevante de pesquisadores de Universidades. O Brasil além da Argentina e Peru são os países latinoamericanos na lista de autoria. #IP-Endócrino não é a única representante brasileir@. Um@ segund@ investigador@ brasileira figura na lista de autoria e sua instituição está situada num estado vizinho ao da universidade de #IP-Endócrino. Há participação de alguns profissionais de países periféricos, mas se limitam a um número de poucos investigadores por região.

Gráfico 17: Quantitativo de autores e coautores dos artigos observados em Endocrinologia



Fonte: elaboração própria com base nos artigos e ensaios clínicos analisados

No gráfico 17, sobre os autores de artigos em ensaios sobre Nefrologia, o número superior de profissionais da Alemanha é atribuído aos funcionários da patrocinadora Bayer (situada neste país citado). Nem o Brasil, nem outro país latinoamericano figura na lista de autoria. A lista de autores reduzida a profissionais de poucos países chama atenção, afinal o artigo que contempla estes autores trata do ensaio que mais envolveu centros de pesquisa no mundo (973 locais).

Com base nas informações apresentadas, comprova-se que de fato #IP-Neuro e #IP-Endócrino estão em uma posição destacada. Numa relação de centenas de pesquisadores, somente #IP-Neuro, #IP-Endócrino e um terceiro investigador (também da Endocrinologia) representam os brasileiros que ocupam autoria nestes artigos. Outros profissionais também de países periféricos figuram na lista de autores e estão presentes em casos pontuais. Os representantes dos países mais desenvolvidos ocupam de forma predominante estes espaços e são encabeçados principalmente pelos funcionários das empresas multinacionais (sediadas nessas mesmas regiões).

Parece difícil de acreditar que os 3 investigadores brasileiros em uma conjuntura como esta poderiam intervir decisivamente sobre o curso destas pesquisas, mesmo que eventualmente estejam presentes nas autorias de alguns destes artigos. Na tentativa de responder ainda que em parte esta questão, um último procedimento de análise é lançado

neste capítulo. Em boa parte dos artigos observados, os textos das publicações apresentam informações adicionais sobre a divisão do trabalho entre os autores para elaboração e desenvolvimento dos manuscritos. As competências de cada autor no artigo nem sempre são reveladas por completo e em alguns dos trabalhos sequer tratam deste assunto. Existem variações no modo em que cada artigo aborda esta divisão de trabalho. Alguns mais minuciosos, outros menos. Abaixo, no quadro 9, segue o exemplo extraído em um dos artigos verificados. As siglas dos nomes foram modificadas para preservar a identificação dos autores.

Quadro 9: Exemplo de distribuição do trabalho entre autores de um dos artigos analisados

1-#ABC serviu como membro do Conselho Consultivo Científico da Janssen;
2-O suporte para redação foi fornecido por #NJ e #TK (Janssen Scientific Affairs, LLC);
3- Este estudo foi desenhado e conduzido por #SHB, #BFG, #ASG, #JS
4- #OIA, #ZXA, #DJY, #PNP #MD e Janssen Scientific Affairs, em conjunto, analisaram e interpretaram os dados e contribuíram para o manuscrito;
4 #NTA corrigiu o primeiro rascunho do manuscrito;
5- Cada autor teve acesso total a todos os dados, contribuiu para a redação do manuscrito e aprovou a versão final e seu envio.

Fonte: elaboração própria com base em um artigo analisado

O quadro 9 é apenas um dos exemplos verificados e a partir dos demais casos observados foi desenvolvido um condensado com todas as atividades mencionadas na divisão destes trabalhos. Foram listadas 15 formas de colaboração.

- 1) Inscrição de pacientes;
- 2) Coleta de Dados;
- 3) Escrita do protocolo;
- 4) Escrita da seção estatística do protocolo;
- 5) Endossar o desenho;
- 6) Análise estatística;
- 7) Qualidade dos dados;
- 8) Análise dos dados;
- 9) Interpretação dos dados;

- 10) Preparação da primeira versão dos dados;
- 11) Redação dos dados;
- 12) Revisão e correção;
- 13) Atestado de integridade dos dados;
- 14) aprovação para publicar;
- 15) Financiamento obtido.

A partir destas opções de colaboração foram verificados quais dos 15 itens #IP-Neuro e #IP-Endócrino ocupam quando são autor@s nestes artigos. Diferenças entre as posições ocupadas entre #IP-Neuro e #IP-Endócrino podem existir não apenas em função de suas contribuições, mas em razão de que alguns artigos informam mais do que outros sobre as divisões do trabalho, o que portanto apenas esclarece estas atuações parcialmente. Contudo, alguma compreensão (mínima que seja) é alcançada.

Nas 4 co-autorias e 1 autoria principal, #IP-Neuro ocupou os itens (2), (9) e (10).

2) Coleta de dados → Observado em um único artigo. É óbvio que #IP-Neuro coletou dados em mais artigos, mas as outras publicações não declaram verbalmente no texto.

9) Interpretação → É oportuno salientar que a etapa de interpretação é feita depois da análise dos dados (essa sob controle da empresa). Interpretou dados em dois artigos e nesses dois artigos informam que todos os autores participaram da interpretação.

10) Preparação da primeira versão dos dados → É informado que contribuiu. Junto desta contribuição participou um “suporte editorial contratado”.

Em 1 autoria principal e 1 co-autoria, #IP-Endócrino ocupou os itens (1), (2), (9), (11), (12) e (14).

1) Inscrição de pacientes → Participou;

2) Coleta de Dados → Participou;

9) Interpretação dos dados → Contribuiu duas vezes na interpretação dos resultados. Em um dos casos todos os autores contribuíram;

11) Redação dos dados → Participou;

12) Revisão e correção → Participou;

14) Aprovação para publicar → Participou.

O item (10) que conta com a presença de #IP-Neuro e representa a atividade de: “primeira versão dos dados” é uma etapa do trabalho que contou com “suporte editorial contratado”. Em outros artigos são utilizadas expressões diversas para definir esta mesma forma de contratação: “escritor médico contratado”; “assistência médica contratada”; “apoio

editorial” ou “contratação de redação médica”. Independente da nomenclatura atribuída, estes profissionais ou empresas especializadas são contratados para redigir trabalhos científicos para a indústria. Eles são reconhecidos como escritores fantasmas, pois não figuram na lista de autorias. Ao analisar alguns destes nomes foi identificado o portfólio de algumas destas empresas. Uma delas menciona em sua página institucional:

“Temos 60 escritórios em 20 países e em seis continentes, que abrangem uma variedade de serviços especializados no segmento Healthcare, incluindo consultoria estratégica em comunicação, campanhas de marcas e de produtos, estratégia de acesso e de valor, marketing para profissionais de saúde, educação médica, promoção de medicamentos Rx e OTC”

O que em princípio seria um mero suporte de redação parece ser muito mais do que isso. Algumas das empresas que prestam este tipo de serviço atuam massivamente na área de *marketing*, o que torna difícil separar entre o que é ciência e o que atende a outros fins. Mediante a este fato é possível que a intervenção dos investigadores de fora da indústria (como são #IP-Neuro e #IP-Endócrino) seja extremamente limitada, ainda que sejam autores em alguns destes artigos.

Os autores fora da indústria colaboram com o texto em parte já produzido por escritores fantasmas contratados. E antes desta elaboração escrita os estatísticos das patrocinadoras analisam os dados do ensaio de forma isolada. #IP-Neuro e #IP-Endócrino podem interpretar os dados, mas o fazem em conjunto com os funcionários das empresas, sob supervisão da patrocinadora. Não por acaso, quando são mencionadas as atividades no artigo ocupadas pelos investigadores locais é utilizado em complemento as palavras: “contribuiu”; “colaborou”, “participou”. Fica claro, portanto, que significar os dados dificilmente parte de uma decisão unilateral de investigadores de fora da indústria. Este é parte do mecanismo da máquina de significação e o desenho nestes termos parece ser a fórmula predominante. Talvez os investigadores das universidades figurem nas autorias não tanto por suas contribuições efetivas na significação dos dados, mas por aquilo que representam, isto é, membros legítimos da academia que atestam, ao final da publicação, sobre “a integridade dos dados” (item 13).

Contudo, outras posições podem ser ocupadas pelos investigadores de universidades fora da indústria, mesmo que estes sigam trabalhando em parceria com estas empresas. Um único caso foi identificado um exemplo no qual a configuração do trabalho envolvia a concepção de um projeto de idealização exclusiva do investigador de uma determinada universidade com suporte financeiro da indústria. Este tipo de ensaio é reconhecido (conforme mencionado no capítulo 1) como “estudos de iniciativa própria”.

O caso em questão foi identificado na leitura de um dos artigos que apresenta o item (15) “financiamento obtido”. O investigador situado em uma universidade privada dos Estados Unidos obteve financiamento de seu projeto de estudo clínico através de uma das patrocinadoras farmacêuticas. As competências exercidas por este investigador são mais complexas que nos outros casos verificados. O investigador participa na coleta de dados (2), porém realiza uma série de outras atividades não identificadas nos demais casos. Ele desenhou o estudo elaborando o protocolo clínico (3) e (4), foi o responsável pela análise estatística (8), interpretou (9), revisou e corrigiu os dados (12) e, por fim, atestou a integridade dos dados da publicação (13).

O exemplo excepcional evidencia que por mais que exista um controle hercúleo das indústrias no modo de significar terapias inovadoras, um pesquisador pode traduzir os interesses da indústria aos seus próprios interesses. Esta não é uma tarefa simples e não deve ser desconsiderado que, neste único caso observado de maior autonomia de um pesquisador, a sua instituição era uma universidade privada, localizada nos Estados Unidos. Talvez se este profissional estivesse situado em outra localidade, a mesma iniciativa não teria progresso. Afinal, os ensaios clínicos multicêntricos, mais do que em outras pesquisas, envolvem uma capacidade sobre-humana de mobilizar diferentes recursos (humanos e não-humanos) para resolução de problemas. Esta parece ainda não ser uma habilidade comum a todo e qualquer lugar. Não por acaso o exemplo mencionado foi apenas um caso isolado.

Capítulo 4

A trajetória de formação de identidades

No capítulo anterior foi observado que os ensaios clínicos multicêntricos que investigam terapias inovadoras são regidos sob forte controle das patrocinadoras farmacêuticas. Neste cenário, os investigadores de fora da indústria possuem uma contribuição limitada na significação das evidências. Alguns assinam artigos, interpretam conjuntamente dados e são referenciados. Outros tantos sequer são lembrados e suas contribuições pontuais são apagadas durante a produção das inscrições. Há um componente geográfico associado aos que detém melhores condições de participar deste processo. Como também existem casos excepcionais em que pesquisadores de locais improváveis atuam de forma mais incisiva. #IP-Neuro e #IP-Endócrino parecem ser bons exemplos neste sentido. Cabe indagar o que torna suas posições diferentes dos demais. Um caminho para esta resposta é o de seguir a trajetória destes investigadores em um movimento retrospectivo, de forma a compreender o que os credencia ou habilita a alcançar determinadas posições.

O emprego do conceito de identidade^{1,2} é um recurso fundamental em auxílio desta análise. Afinal, os investigadores, durante a construção de suas carreiras, adquirem determinados papéis e tornam-se reconhecidos a partir de suas práticas realizadas dentro e fora dos ensaios. O uso do termo “formação de identidades” parece ser apropriado para retratar esta condição. Afinal, expressa que as identidades não são inatas aos indivíduos, mas sim representações construídas gradativamente no curso de suas vidas. Ademais, não há uma única identidade, mas muitas. As identidades de um indivíduo podem ser múltiplas, inclusive no que concerne às suas atividades profissionais. Os investigadores acompanhados, por exemplo, são mais do que investigadores clínicos. Eles assumem outras identidades quando atuam em segmentos diferentes. E de alguma forma essas identidades adquiridas os habilitam a conduzir ensaios clínicos, ao passo que quando atuam nos ensaios clínicos também fomentam suas outras identidades. Há, portanto, uma relação complementar entre as muitas identidades profissionais que assumem.

Os investigadores acompanhados, quando participam dos ensaios clínicos, são representados como “acadêmicos investigadores”; “co-investigadores”; “investigadores

¹ HALL, Stuart. La cuestión de la identidad cultural. In: **Sin garantías: trayectorias y problemáticas en estudios culturales**, p. 363-401, 2010.

² HALL, Stuart. A centralidade da cultura: notas sobre as revoluções culturais do nosso tempo. **Educação & realidade**, v. 22, n. 2, 1997.

locais”; “autores”. Contudo, quando a análise sai do interior desta esfera, novas representações surgem para identificá-los. Isto pode ser observado comparando a apresentação inicial de seus currículos pessoais e algumas reportagens de jornal que os mencionam (quadro 10). Os termos identificados refletem justamente estas múltiplas identidades assumidas.

Quadro 10: Formas de identificação atribuídas aos investigadores clínicos seguidos

	Reportagens	Currículo Lattes
#IP-Gastro	"Gastroneterologista"; "Diretor@ de Grupo de Estudos";	"Professor@ Associad@"; " Coordenador@ de protocolos clínicos "
IP-Reumato	"Coordenador de núcleo de pesquisa"; "Reumatologista"; "Colaborador@ de pesquisa"	"médic@"; "professor@"
#IP-Neuro	" <u>Responsável pelo setor de doenças neuromusculares</u> "; "Neurologista"; "Especialista na doença ..."; "Médic@" ; "Chefe do Centro de pesquisa"; "Coordenador do Centro de estudo"; "Diretor@ do Centro de estudo"; "@ profissional"; "Doutor@"	" <u>Responsável pelo setor de doenças neuromusculares</u> "; "Membro de câmara técnica"; "Representante brasileir@ em sociedade médica europeia"; "Membro de associação médica dos EUA"; "Responsável por Centro de estudos";
#IP-Hematolo	"Especialista"; "professor@ de hematologia"; "Coordenador@ de hematologia"; "Diretor@ de associação"; "Doutor@"; "Diretor@ de Comitê"; "Membro de comitê"; "Presidente de associação"; "Chefe do serviço de Hematologia"; "Hematologista"	"Médic@" ; " <u>professor@</u> visitante"; "Coordenador@ de Grupo de pesquisa"; "Membro de diretoria de associação médica" ; "Pesquisador@"
IP-Endócrino	"Chefe de laboratório" ; "Endocrinologista" ; " <u>Médic@</u> "; "Coordenador@ de serviço de Neuroendocrinologia"; "Diretor@ em departamento de sociedade médica"; "Líder de opinião" ; "PhD", "Doutor@"; <u>Membro titular de Academia de medicina</u> ; " <u>Professor@</u> de Endocrinologia"; "Presidente de sociedade médica internacional"; " <u>Autor@</u> de estudo"; "Membro de sociedade médica"; "Especialista"	" <u>Professor@</u> "; " <u>Membro titular de Academia de medicina</u> "; "Presidente de comissão de sociedade médica"; "Coordenador@ de Centro de Pesquisa"; "Chefe de ambulatório"; " <u>Médic@</u> "; " <u>Autor@</u> de artigos" ; "Membro de corpo editorial"; "Revisor@ de periódicos"
#IP-Nefro	"Nefrologista"; "Diretor@ Médico"; " <u>Chefe do serviço de Nefrologia</u> "; " <u>Médic@</u> "; "Especialista"	" <u>Médic@</u> "; "Professor@ associad@"; " <u>Chefe do serviço de Nefrologia</u> "

Fonte: elaboração própria com base na plataforma Lattes e reportagens em veículos da mídia tradicional

Eles lecionam, tratam de pacientes, falam em nome de suas especialidades médicas, realizam pesquisas acadêmicas, coordenam equipes, engajam-se em sociedades médicas, administram setores e empresas, em suma, realizam muito mais do que ensaios clínicos. E o quanto mais se envolvem nestes diferentes domínios proporcionalmente adquirem mais capital para a construção e consolidação de suas identidades.

Chama atenção que os dados da tabela pouco refletem sobre, especificamente, suas atribuições enquanto investigadores de ensaios clínicos. Considerando que os dados foram extraídos da apresentação inicial dos próprios currículos dos pesquisadores e de reportagens de jornal, não é equivocado cogitar que eles não se reconhecem, nem são popularmente reconhecidos, como substancialmente investigadores de ensaios clínicos. Apenas IP-Gastro atribui certa ênfase na atividade dos ensaios, quando se apresenta em seu Lattes como “Coordenador@ de Protocolos Clínicos”. É presumível que existam outras dimensões nas carreiras destes profissionais, que não os ensaios, a receber maior atenção.

Embora eles pouco revelem na seção introdutória de seus currículos sobre a competência de investigadores clínicos, alguns dos investigadores acompanhados informam parte de suas experiências na condução de ensaios em determinadas seções do Lattes. Não há um padrão definido na forma com que estes investigadores utilizam a plataforma Lattes para relatar estas atividades. Cada pesquisador explora de um modo particular a divulgação destes dados, assim como estabelecem termos próprios para os informar.

- #IP-Gastro menciona que um dos temas que atua é: “protocolos clínicos multicêntricos com novos medicamentos”.
- #IP-Neuro menciona que “vários protocolos de estudo multicêntricos em colaboração com o exterior estão sendo desenvolvidas, entre eles os estudos com as drogas #T, #P e #I.”.
- #IP-Hemato indiretamente fala dos ensaios ao apresentar suas linhas de interesse. Diz em sua apresentação inicial no currículo que investiga “Mieloma Múltiplo: epidemiologia, fatores prognósticos e estratégias terapêuticas”.
- #IP-Endócrino menciona que realiza “pesquisa clínica e translacional em neuroendocrinologia”.
- #IP-Reumato e #IP-Nefro não realizam qualquer menção em suas apresentações iniciais nos currículos.
- #IP-Nefro não menciona em nenhum dos campos do lattes qualquer relação com a atividade de pesquisa clínica e considerando que nos levantamentos do capítulo

anterior apenas conduziu dois ensaios, talvez a atividade seja algo recente em sua carreira e portanto ainda não ocupe uma relevância.

O que é possível observar de modo preliminar é que, além de investigadores ocuparem posições distintas na condução dos ensaios multicêntricos com a indústria, eles também atribuem dimensões diferentes sobre a importância destas atividades em suas carreiras.

Fora a seção inicial do Lattes, os campos preferencialmente adotados para divulgar suas experiências com ensaios clínicos são: “Linha de pesquisa”; “Projetos de pesquisa”; “artigos completos publicados em periódicos”; “Trabalhos publicados em congresso”; “Resumos publicados em anais de congresso”; “Anais de congresso”. Estes campos mencionados não são utilizados pela totalidade dos investigadores acompanhados. Não há um padrão muito bem definido sobre o lugar adequado para o registro deste tipo de pesquisa. Por exemplo, para informar sobre a condução de ensaios clínicos, alguns destes investigadores convencionaram relatar esta experiência no campo “projetos de pesquisa”, mas isto não é uma regra. A tabela abaixo sintetiza essas divergências.

Tabela 12 - Quantitativo da produção dos investigadores clínicos

Investigador	Linha de Pesquisa	Projetos de Pesquisa	Artigos completos publicados em periódicos	Trabalhos publicados em congresso	Resumos publicados em anais de congresso
#IP-Gastro	0	14	2	0	0
#IP-Reumato	0	15	0	0	0
#IP-Neuro	2	2	5	2	12
#IP-Hemato	1	1	5	0	30
#IP-Endocrin o	0	0	6	0	12
#IP-Nefro	0	0	0	0	0

Fonte: elaboração própria com base nos dados da plataforma Lattes

Com base na quantidade destes itens presentes na tabela acima foi possível traçar um breve histórico de cada investigador no contato com os ensaios clínicos. Alguns dos investigadores acompanhados já realizavam estudos desta natureza antes da interação com a indústria farmacêutica transnacional e estas pesquisas anteriores eram situadas no âmbito local ou nacional. O contato entre os investigadores e a indústria ocorreu em períodos similares, após o início dos anos 2000. Este encontro promoveu mudanças de percurso

relevantes nas carreiras dos investigadores. Os tópicos seguintes apresentam maiores contornos sobre cada um dos 6 investigadores acompanhados.

- #IP-Gastro, por exemplo, começa a relatar experiências com ensaios clínicos em 1988 a partir de um artigo publicado. O referido trabalho é uma investigação no âmbito local sobre uma terapia já utilizada na prática médica no tratamento de Retocolite Ulcerativa Aguda. Além da referida publicação, no ano de 1997 e de 2000 são apresentados 2 “projetos de pesquisa” envolvendo ensaios clínicos. Um destes recebe o título: "Projeto amplo que visa iniciar pesquisa clínica envolvendo aspectos clínicos, com o desenvolvimento de metodologia de investigação e acompanhamento clínico e por métodos de imagem radiológicos e endoscópicos." As atividades nestes períodos citados ainda parecem se manter no âmbito local e sem a investigação de terapias inovadoras. Somente a partir de 2006, #IP-Gastro inicia uma interação com a indústria na pesquisa e desenvolvimento de novas moléculas no tratamento de doenças inflamatórias intestinais e paralelamente parece abandonar a condução de ensaios clínicos locais. A partir do contato com a indústria são apresentados mais 12 “projetos de pesquisa” e uma publicação de artigo no periódico PLOS ONE;
- #IP-Reumato restringe o relato de suas experiências com ensaios clínicos unicamente ao campo: “projetos de pesquisa”. Neste campo são informados ao todo 15 projetos, todos em contato com a indústria na pesquisa de drogas inovadoras. Sua relação com os ensaios clínicos começa no ano de 2005 e se estende até o ano de 2016. Um destes projetos recebe o título: "Estudo Clínico Fase III, Randomizado, duplo-Cego, Controlado com Placebo e Multicêntrico de Epratuzumab em Pacientes com LES Ativo". #IP-Reumato não informa sobre nenhuma publicação decorrente destes 15 projetos de que participou;
- #IP-Neuro, de acordo com seus relatos, inicia suas atividades com ensaios clínicos em 2005, já em contato com a indústria. Além de utilizar os campos “projetos de pesquisa” (2 projetos) e “artigos completos publicados” (5 artigos), #IP-Neuro informa que uma de suas “linhas de pesquisa” encontra-se vinculada ao Estudo Multicêntrico que avalia a eficácia de #T em pacientes com #A. Há presença constante de publicações de ensaios, sobretudo em “resumos de publicações em anais”;
- #IP-Hemato inicia o contato com ensaios clínicos no final dos anos 80, fora do Brasil. Em 1989 apresenta com um grupo de pesquisadores da Itália, em congresso europeu, o trabalho de um ensaio randomizado que compara esquemas terapêuticos com

ciclosporina em pacientes com transplante alogênico de medula óssea. Após o término de sua especialização na Itália e um hiato nos anos 90, #IP-Hemato segue no Brasil nos anos 2000 conduzindo ensaios, alguns com a participação da indústria e outros com um grupo composto por pesquisadores de diferentes instituições brasileiras. Diferente dos investigadores anteriores, #IP-Hemato concentra o relato de suas atividades com pesquisa clínica em “resumos publicados em anais de congresso”, onde lá apresenta exatos 30 trabalhos;

- #IP-Endocrino informa suas atividades com pesquisa clínica somente nos campos destinados às publicações dos trabalhos. As atividades relatadas têm início em 2009 e estão compreendidas entre 6 artigos e 12 resumos em anais de congresso. Todos estes relatos são resultantes de atividades com a indústria farmacêutica. Um exemplo de um destes trabalhos é o artigo que compara uma determinada substância terapêutica inovadora com a cirurgia, em pacientes recém-diagnosticados com acromegalia.

#IP-Gastro e #IP-Reumato concentram um grande número de ensaios conduzidos com a indústria, mas poucas publicações decorrentes deste encontro. #IP-Neuro e #O IP-Endócrino por outro lado informam menos projetos de pesquisa, no entanto apresentam em oposição um número maior de publicações. IP-Gastro e #IP-Hemato indicam experiências progressas com ensaios antes das parcerias com as patrocinadoras farmacêuticas. #IP-Hemato é @únic@ que informa sobre participações em ensaios clínicos multicêntricos em colaboração com instituições brasileiras (sem a presença da indústria internacional). Contudo, assim como os demais investigadores, atualmente #IP-Hemato desenvolve ensaios somente com as farmacêuticas. É possível cogitar que a “máquina de significação” envolva os investigadores de tal forma que os mantenha apenas em contato com a indústria na condução de ensaios.

Ao se observar outras publicações nos currículos dos investigadores acompanhados torna-se possível constatar que a grande maioria deles realiza pesquisas fora dos ensaios clínicos. O quantitativo de suas produções decorrentes de ensaios é extremamente inferior ao de pesquisas de outra natureza registradas. Esta é apenas mais um dos indícios de que eles realizam muito além de ensaios clínicos, basta comparar os dados apresentados na tabela 13.

Tabela 13: Comparativo entre o número de artigos produzidos dentro e fora dos ensaios clínicos

Investigadores	Total de artigos publicados	Artigos de ensaios clínicos
#IP-Gastro	61	2 (3,27%)
#IP-Reumato	0	0
#IP-Neuro	129	5 (3,87%)
#IP-Hemato	101	5 (4,95%)
#IP-Endocrino	181	6 (3,31%)
#IP-Nefro	41	0

Fonte: elaboração própria com base nos dados da plataforma Lattes

Outro ponto que deve ser mencionado condiz à internacionalização das carreiras destes investigadores. As indústrias multinacionais identificam estes investigadores por já possuírem uma visibilidade internacional? Ou os investigadores adquirem esta visibilidade conforme começam a trabalhar em contato com a indústria transnacional? Mais uma vez, com base nos dados fornecidos pelos currículos destes profissionais, algumas conclusões preliminares são assimiladas. Os dados do quadro 11 apontam algum tipo de internacionalização antes de realizarem contato com a indústria farmacêutica na condução de ensaios clínicos. Entretanto, isto não exclui que através de uma relação de proximidade com as farmacêuticas que o processo de internacionalização se intensifique.³

Quadro 11: Eventos destacados sobre a internacionalização da carreira dos investigadores acompanhados

Atividades	IP-Gastro	IP-Reumato	IP-Neuro	IP-Hemato	IP-Endócrino	#IP-Nefro
Publicação em periódico internacional	Suíça (24*)	x	Holanda (8*)	Itália (7*)	Estados Unidos (9*)	Estados Unidos (8*)
Revisão de periódico internacional	Estados Unidos (29*)	x	x	Reino Unido (27*)	Estados Unidos (13*)	Holanda (25*)
Membro de corpo editorial	x	x	x	x	Reino Unido (23*)	x
Membro de organização /sociedade médica Internacional	México (35*)	x	Estados Unidos (13*)	x	Suíça (21*)	x

³ A este respeito, a parte final deste capítulo apresenta algumas falas destacadas pelos investigadores entrevistados que confirmaram a influência da indústria farmacêutica na internacionalização de suas carreiras.

Formação / Especialização	x	x	x	Itália (4*)	x	Estados Unidos (5*)
Formação / Doutorado Sanduíche	x	x	x	x	Estados Unidos (8*)	x
Formação / Pós-Doc	Espanha (38*)	x	x	x	Alemanha (27*)	Estados Unidos (16*)
Professor Visitante	x	x	x	x	Inglaterra (23*)	x
Prêmio Internacional	x	x	Canadá (22*)	x	Suíça (13*)	x
Ensaio clínico com a indústria multinacionais	(26*)	(23*)	(20*)	(27*)	(20*)	(33*)
<i>(n*) - Anos de carreira do Investigador no momento da realização da atividade ou ocorrência</i>						

Fonte: elaboração própria com base nos dados da plataforma Lattes

A tabela acima destaca alguns eventos na trajetória de carreira destes investigadores que representam exemplos de internacionalização das suas atividades. Os números indicam os anos de carreira de cada pesquisador, assim como os países mencionados dizem respeito aos lugares do evento ocorrido. Os eventos destacados na tabela são as primeiras ocorrências registradas da carreira do profissional, por exemplo: #IP-Hemato publica o primeiro artigo em periódico internacional com 8 anos de carreira. Tomando como referência os dados divulgados pela tabela, nota-se que os investigadores iniciam a condução de ensaios clínicos com a indústria após 20 anos de carreira, mas antes deste período já realizam algum tipo de formação fora do Brasil; publicam em periódicos internacionais e, em alguns casos, atuam em organizações internacionais. Por outro lado, a maioria destes profissionais assumem a revisão de periódicos internacionais após a condução dos ensaios patrocinados pela indústria.

Acompanhando atentamente o período das principais ocorrências durante a trajetória profissional destes pesquisadores foi possível estabelecer um relativo padrão na forma como eles conduzem suas carreiras e em que momento específico os ensaios clínicos tornam-se parte de suas competências⁴. O que pode ser afirmado é que suas participações na condução de ensaios clínicos ocorrem após longos anos de experiência, como um dos últimos pontos alcançados nas suas carreiras. O deslocamento dos ensaios clínicos internacionais para o Brasil principalmente após os anos 2000 é um fator que não pode ser desconsiderado como impacto nas trajetórias destes profissionais. Talvez na próxima geração de profissionais o contato com este tipo de pesquisa seja uma etapa iniciada de forma mais precoce. De todo

⁴ As observações foram extraídas de um instrumento desenvolvido pelo autor através dos dados extraídos do currículo Lattes. O modelo do instrumento encontra-se no apêndice 4 deste trabalho.

modo, no caso dos investigadores seguidos, há uma trajetória similar conforme destacado nos itens seguintes.

- (1) Graduação - pesquisador realiza sua graduação em medicina;
- (2) Pesquisa na graduação - em alguns casos durante a graduação tem contato com a atividade de pesquisa, mas raramente em contato com publicações
- (3) Residência médica - realiza sua residência médica (geralmente em clínica médica)
- (4) Especialização - realiza uma segunda residência voltada para sua especialidade médica. Em alguns casos complementa a sua especialização fora do Brasil (fellowship⁵)
- (5) Publicação - as publicações científica surgem muitas vezes em decorrência no exercício dos primeiros anos da prática clínica ou já na pós-graduação
- (6) Mestrado - ingressa no mestrado aprofundando um tema de sua especialidade médica
- (7) Publicação internacional - ocorre durante o mestrado ou após sua conclusão.
- (8) Professor - a inserção como professor muitas vezes se dá antes da entrada no doutorado e paralelamente ao exercício da medicina no ambiente hospitalar
- (9) Doutorado - realizado geralmente em seguida ou poucos anos após conclusão do mestrado
- (10) Projeto de Pesquisa - desenvolve pesquisas após a conclusão do doutorado
- (11) Coordenação - ocupa algum cargo de liderança local, coordena centro de pesquisa ou ambulatório.
- (12) Sociedades médicas - desenvolve diretrizes e consensos médicos em grupos de trabalho após atingir alguma liderança local
- (13) Ensaio com a indústria - conduz ensaios após inserção em sociedades médicas, com ao menos duas décadas de exercício na profissão
- (14) Pós-doc e formações complementares no exterior - correlato ao período de condução de ensaios
- (15) Revisor de periódicos internacionais - geralmente após condução de ensaios clínicos
- (16) Grupos internacionais - colabora em diretrizes e consensos médicos em grupos de trabalho internacionais. Ponto máximo da carreira.

⁵ O Fellowship é um programa de complementação especializada voltado a médicos e profissionais de outras áreas da saúde, especialistas interessados em se aperfeiçoar .

Sobre os itens expostos acima, nem todos os investigadores atingem a totalidade dos pontos, mas, de uma forma sintetizada, a sequência dos eventos se desencadeia aproximadamente desta maneira. Portanto, quando o investigador passa a conduzir ensaios clínicos, muito de sua carreira já foi percorrida. E este percurso antecedente é o que desperta o interesse das patrocinadoras em ter a colaboração destes profissionais. Não por acaso eles são inseridos nos ensaios clínicos após exercerem algum tipo de liderança local em suas especialidades médicas. Suas experiências prévias, de certo modo, os credenciam.

Se os ensaios clínicos nas carreiras destes investigadores são um efeito das relações progressas é interessante também salientar como esta prática de pesquisa influencia no prosseguimento da carreira destes investigadores. Uma análise sobre a produção recente (2018-2019) das publicações destes investigadores pode indicar possíveis associações entre aquilo que eles investigam no espaço local e os ensaios clínicos internacionais com que colaboram. Algo em comum é partilhado entre as duas experiências?

Publicações locais

No período 2018-2019 os autores publicaram um total de 47 artigos⁶, subdivididos entre #IP-Gastro (3); #IP-Neuro (15); #IP-Hemato (9); #IP-Endocrino (19); #IP-Nefro (1). Estes trabalhos correspondem a revisões de literatura, produção de consenso de diretrizes médicas, aplicação de questionários, estudos retrospectivos em bases de dados e prontuários; estudos observacionais. Os investigadores acompanhados conduzem ensaios relacionados às mesmas doenças que são escopo também de suas produções acadêmicas locais, explorando questões sobre o diagnóstico, tratamento, aspectos clínicos, fisiopatologia e perfis epidemiológicos.

Nos 3 artigos de #IP-Gastro, as mesmas doenças investigadas nos ensaios de que participou são tratadas em seus artigos. Nos artigos de #IP-Neuro, dos seus 15 trabalhos, todos tratam da doença rara #a (pesquisada igualmente nos ensaios), exceto em um trabalho local que aborda outro tipo de doença neuromuscular, a Miastenia Gravis. Nos artigos de #IP-Hemato, em seus 9 trabalhos todos tratam do Mieloma Múltiplo, com exceção de um artigo sobre Esclerose Múltipla que figura como co-autor@ e de que não há uma aparente relação com sua especialidade médica. Nos artigos de #IP-Endócrino, de seus 19 trabalhos, todos tratam de adenomas hipofisários e de suas doenças relacionadas (Acromegalia e Doença

⁶ Neste quantitativo foram desconsiderados os artigos decorrentes de ensaios clínicos com a indústria (tratados no capítulo anterior).

de Cushing), tal como também atua nos ensaios. No artigo de #IP-Nefro, embora seu único artigo local trate sobre doença renal, não é abordado neste trabalho a diabetes renal, tema central dos dois ensaios clínicos de que participou.

Publicações locais: drogas investigadas

As drogas investigadas nos ensaios são abordadas em menor frequência do que em comparação às doenças correspondentes. Quando estas substâncias são mencionadas nos artigos locais, os investigadores as apresentam nos textos como alternativa de tratamento terapêutico, reforçando ou ratificando os resultados apresentados pelos artigos dos ensaios. Logo, eles reproduzem as evidências fornecidas pelos ensaios sem redefinir os seus enunciados ou reinterpretá-los numa perspectiva local.

#IP-Gastro em apenas um dos seus trabalhos locais publicados aborda sobre parte das drogas pesquisadas nos ensaios clínicos de que participou. #IP-Gastro menciona *Vedolizumab* e *Ustekinumab* ao recomendar como alternativas terapêuticas em alguns casos de doença de Crohn. Aborda, sobretudo, a respeito da eficácia de *Vedolizumab* afirmando que: “Vedolizumab é eficaz na indução e manutenção da remissão da doença de Crohn em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional e / ou falha na terapia com agentes biológicos anti-TNF α (B)”.

#IP-Neuro em 6 dos 17 artigos aborda sobre a droga #T e/ou #P. #IP-Neuro corrobora com os dados dos ensaios, apresentando as terapias investigadas como alternativa no tratamento da doença rara #A. Em um dos artigos menciona: “Mais recentemente, um novo medicamento (#T) que atua estabilizando a proteína TTR está disponível em vários países mostrando resultados eficazes no controle da progressão da doença”.

#IP-Hemato em boa parte de seus artigos locais traz alguma abordagem sobre comparação ou uso de combinação terapêutica de remédios no tratamento de Mieloma Múltiplo. Contudo estas abordagens não tratam das substâncias pesquisadas nos ensaios observados com a participação de #IP-Hemato. Apenas em um dos artigos locais uma das drogas investigadas em ensaios de sua participação é mencionada indiretamente. Trata-se de um artigo local patrocinado pela farmacêutica desenvolvedora do *Ixazomib*. No entanto, a substância não é citada e sim apenas a classe terapêutica da qual faz parte. O artigo em questão menciona: “novos inibidores de proteassoma são um importante avanço no tratamento

recidivante e / ou refratário do Mieloma Múltiplo, aumentando a sobrevida livre de progressão, a taxa de resposta e a qualidade de vida”.

#IP-Neuro em metade dos 19 artigos aborda sobre a droga Pasireotide. Ao tratar sobre a droga, segue o mesmo padrão dos demais investigadores, apresentando-a como um recurso terapêutico sem questionar sobre sua segurança ou eficácia. Em um dos 19 artigos menciona: “O pasireotide é o primeiro medicamento específico aprovado para o tratamento da Doença de Cushing na Europa, EUA e recentemente no Brasil”.

#IP-Reumato e #IP-Nefro não possuem artigos com menção às drogas investigadas nos ensaios clínicos de que colaboraram. Em relação a como os investigadores exploram os problemas de suas localidades, outras observações foram obtidas e são exploradas na seção seguinte.

Publicações locais: problemas situados

Nos artigos assinados por #IP-Gastro, os problemas abordados são direcionados especificamente à população brasileira, no entanto em parte destes artigos as fontes consultadas para a formulação dos manuscritos são extraídas de dados globais e não de experiências locais. Isto ocorre por exemplo no caso sobre as terapias com medicamentos biológicos disponíveis para pacientes com doença de Crohn, em que as evidências estão centradas nos resultados dos ensaios multicêntricos internacionais. Muitas vezes a ausência de evidências locais inviabilizam ou dificultam uma conclusão satisfatória em alguns artigos, sobretudo quando as particularidades do país não permitem que se usufrua de experiências correlatas de outros lugares. Um exemplo neste sentido é observado em um dos artigos de #IP-Gastro, onde o objetivo inicial era fornecer respostas sobre a segurança e eficácia da vacina de febre amarela para pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas. O estudo não identifica fontes confiáveis sobre o tema e conclui:

“Não foi possível estabelecer recomendações sobre a eficácia, em curto e a longo prazo, de vacina de Febre Amarela nesses pacientes. Recomendamos uma abordagem compartilhada de tomada de decisão sobre a adoção ou não da vacinação contra febre amarela”.

Mesmo que os artigos com #IP-Neuro constantemente sejam em parceria com pesquisadores de outros países e os dados dos trabalhos geralmente apresentam-se de maneira unificada, alguns exemplos significativos de situar certos aspectos da doença rara #A no Brasil foram identificados. Geralmente nas publicações de #IP-Neuro o país é mencionado

para informar o número de pacientes da sua subpopulação em um estudo conjunto com dados de subpopulações de outros países. Contudo, especificidades locais foram apresentadas ao menos em 4 dos 17 artigos identificados. Um deles é o estudo que, embora seja realizado junto com Japão, Portugal e Suécia, apresenta dimensões da doença comuns especificamente aos pacientes brasileiros. Dois trechos são destacados. O primeiro trecho menciona: “A origem da mutação ### do Brasil e do Japão foi em Portugal, e a Suécia teve sua própria origem. Poucos pacientes com mutações XXX foram identificados no Brasil”. O termo seguinte, expõe a seguinte afirmação: “No Brasil, o tempo médio do início dos sintomas até o diagnóstico é de 5,9 anos.”

Um segundo artigo pontua mais uma característica que difere o Brasil de outros países: “A idade de início em regiões endêmicas como Portugal e Brasil geralmente ocorre em meados dos 30 ou 40 anos, enquanto na Suécia o início é muito mais tarde (idade de 60 a 70 anos)”.

Um terceiro e quarto artigo dedicam-se exclusivamente aos dados coletados pelo Centro #P de #IP-Neuro sobre pacientes de diferentes locais do país. Sobre o terceiro artigo, ele define um padrão da doença nos pacientes brasileiros. O artigo conclui:

“a doença rara #A em pacientes brasileiros inicia precocemente, tem uma forte história familiar, a maioria apresenta a mutação ### e a apresentação mais comum é de neuropatia sensório-motora. Um atraso de mais de um ano antes de receber um diagnóstico correto é comum e aproximadamente um quarto dos pacientes foram diagnosticados incorretamente, atrasando ainda mais a introdução do tratamento correto.”

O quarto artigo explora a distribuição regional da doença no Brasil realizando um mapeamento das variantes genéticas localizadas no país e a incidência de casos em cada estado da federação. O interessante é que o texto fornece um componente histórico para explicar o possível predomínio de casos no estado do Rio de Janeiro. Diz o texto:

“Rio de Janeiro é o estado que mais recebeu Imigração portuguesa e foi a capital da Monarquia portuguesa de 1808 a 1821. Postulamos que a região Sudeste do Brasil, especialmente Rio de Janeiro, é a região onde a doença rara #A é mais prevalente no Brasil, e pode ser uma região endêmica da doença.”

Alguns destes trabalhos assinados por #IP-Neuro ilustram como a dimensão dos lugares pode ser importante na compreensão das doenças, influenciando nas possibilidades de tratamento e prevenção. Todavia, mesmo com este olhar em alguns casos situado, os dados de segurança e eficácia dos medicamentos atualmente utilizados e testados nos ensaios permanecem inabaláveis, sem qualquer leitura situada.

Os artigos publicados com #IP-Hemato são responsáveis por 5 estudos unicamente com a população brasileira e mais outros 2 estudos em que a população Brasileira é integrada a outros países latino-americanos na análise. Em grande parte destes relatos as evidências são produzidas por grupos de pesquisa de diferentes instituições brasileiras e os dados apresentados não informam características específicas do país, do contrário, ratificam evidências pregressas, como no exemplo em um dos artigos que menciona:

“Nossos resultados corroboram a superioridade dos regimes contendo bortezomibe em combinação com talidomida como terapia de indução pré-Transplante autólogo de células-tronco em Mieloma Múltiplo”.

As drogas citadas não foram as avaliadas nos ensaios clínicos, mas o estudo citado mostra um caso relevante sobre como podem existir iniciativas brasileiras de validar ou por a prova evidências sob o enquadramento de pacientes situados, ainda que o resultado possa ser o mesmo dos dados globais.

No entanto, a dimensão local mais significativa que é pontuada em ao menos 3 trabalhos de #IP-Hemato reside sobre outro aspecto: a acessibilidade de populações e países a determinadas terapias e o impacto desta condição social na saúde dos pacientes destes lugares. Dois fragmentos expressam esta preocupação:

“Autores defendem que a introdução anterior da talidomida na América Latina melhorou a perspectiva de pacientes inelegíveis para transplante, em comparação com aqueles da Ásia, os quais as terapias permanecem amplamente indisponíveis”

“Transplantes e Bortezomib ainda são uma necessidade médica atendida, apesar de serem o padrão de atendimento por mais de 15 anos ..esperamos que os cuidados básicos para Mieloma Múltiplo superem as barreiras das fronteiras geográficas e status social e alcancem todos os pacientes que precisam de terapia para isso.”

Nos 19 trabalhos de #IP-Endócrino há um fato curioso: não são mencionadas características locais do País. O Brasil em alguns casos é apenas indicado como o local de onde os dados foram coletados ou apresentado como o centro de pesquisa envolvido no estudo. O surpreendente é que na metade destes trabalhos os dados foram extraídos unicamente do centro de pesquisa de #IP-Endócrino, mas a localização raramente é mencionada. Os dados tendem a ser generalizados e extrapolados assumindo não uma condição local, mas a evidência de uma premissa universal. Um exemplo neste sentido é um dos trabalhos de #IP-Endócrino em que foram analisados dados retrospectivos de 87 pacientes que frequentaram somente seu ambulatório e a conclusão final afirmada, ainda que de maneira cautelosa, diz o seguinte: “O tratamento com cabergolina pode ser eficaz em

pacientes com doença leve, mas parece ter menor eficácia do que outros tratamentos médicos para acromegalia“. A impressão ao observar este relato é a de que #IP-Endócrino, diferente dos outros investigadores seguidos, está construindo os estatutos sobre as doenças da hipófise. De certo modo, #IP-Endócrino reproduz a lógica de operação dos ensaios multicêntricos na construção de seu discurso, afinal reivindicar o lugar, tal como nos ensaios, é enfraquecer seu alcance de generalização. Enquanto que para outros investigadores a especificidade do lugar pode representar uma questão de pesquisa, algo que para #IP-Endócrino pode ser um assunto indesejável.

Publicações locais: patrocínios

Farmacêuticas são fonte de financiamento não somente de ensaios clínicos, mas em parte da produção local dos investigadores. Além do interesse em patrocinar trabalhos sobre a eficácia e segurança de suas drogas desenvolvidas, outras iniciativas também são fomentadas. O inusitado nesta relação é de que apenas um pequeno número das publicações locais destes investigadores recebeu no período analisado incentivo dos órgãos de fomento público, mesmo estes profissionais possuindo vínculo como uma universidade pública, a Universidade #R.

#IP-Gastro recebeu apoio para suas publicações da Sociedade Brasileira de Reumatologia; da Associação Médica Brasileira e da empresa farmacêutica Takeda. O patrocínio da empresa Takeda neste caso não trata de fomento de um ensaio clínico ou artigo de ensaio clínico, mas de estudo sobre padrões de tratamento e uso de recursos de saúde entre pacientes com Doença Inflamatória Intestinal no Brasil.

No caso de #IP-Neuro a Pfizer patrocinou 5 dos artigos de sua produção local. Os trabalhos patrocinados envolvem outras abordagens além de terapias medicamentosas. Um dos trabalhos com fomento recebido, por exemplo, estimou a prevalência global da doença rara #A. Além da Pfizer, #IP-Neuro recebeu recursos financeiros de empresas para desenvolver outras 5 publicações, 3 pela Ionis Pharmaceutical e 2 pela Akcea Terapêutica. Como fomento público #IP-Neuro recebeu incentivo apenas em 1 publicação através de uma Fundação de Amparo à Pesquisa de um estado junto com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Neste caso assinalado investigou-se a possibilidade de novos biomarcadores na identificação da doença rara #A.

#IP-Hemato recebeu para produção de seus artigos locais fomento tanto de agência pública brasileira quanto de empresa farmacêutica. 2 de seus artigos foram patrocinados pela

japonesa Takeda e abordam sobre: (1) as barreiras de acordo com os médicos no tratamento de pacientes com Mieloma e (2) uma revisão a respeito de medicamentos de uma nova classe terapêutica no combate desta doença onco-hematológica. Em relação ao fomento público, dois artigos foram financiados pela Fundação de Amparo à Pesquisa de um estado brasileiro e ambos tratam sobre manifestações orais em pacientes com Mieloma acompanhados no hospital da Universidade #R.

Com #IP-Endócrino um grande número de seus trabalhos não obteve patrocínio. Ao mesmo tempo, devido sua larga produção, #IP-Endócrino apresenta um número maior de canais de fomento. #IP-Endócrino recebe recursos de agências públicas espanholas (4), agência de fomento alemã (1) e Fundação de Amparo à Pesquisa de um estado do Brasil (2). Artigos com fomento da indústria farmacêutica foram apenas os decorrentes dos ensaios clínicos de que participou. O não recebimento de patrocínio em algumas das publicações de #IP-Endócrino parece ser resultante de uma estrutura auto-suficiente que adquiriu e que @ permite produzir parte relevante de suas pesquisas. #IP-Endócrino consegue obter recursos de fontes variadas e ao mesmo tempo realizar artigos sem fomento.

O que fica claro a partir de uma leitura sobre as produções locais dos investigadores é que o contato com ensaios clínicos e farmacêuticas pode estimular outros desdobramentos em suas carreiras. Quando os investigadores conduzem ensaios não realizam uma atividade descontextualizada de suas práticas acadêmicas, ainda que os ensaios sejam, muitas vezes, insensíveis aos locais. Existem pontos de convergência. Os ensaios fornecem, em alguns momentos, evidências assimiladas por estes investigadores e reproduzidas nos seus artigos locais, como também viabilizam recursos financeiros para o desenvolvimentos de outras atividades de pesquisa nos seus ambientes locais.

Falas situadas

Maiores detalhes sobre as carreiras destes investigadores e suas interfaces com os ensaios clínicos são melhor compreendidas através das falas dos próprios envolvidos. Os parágrafos seguintes destacam alguns trechos destacados por estes investigadores e seus colaboradores através de entrevistas concedidas no ano de 2020⁷.

Um primeiro ponto justifica a adoção de entrevistas para compreender de forma mais abrangente sobre as carreiras dos investigadores, pois as informações no Currículo Lattes

⁷ IP- Nefro não é por não ser informado sobre fontes de patrocínio em seu único artigo publicado (2018-2019). O registro completo das entrevistas que contempla integralmente os relatos consta nos Apêndices 5 e 8 da tese.

possuem limitações. Na plataforma não é informado de forma integral os dados sobre os pesquisadores. #IP-Hemato fala sobre a hesitação de pesquisadores informarem sobre os ensaios clínicos de que participam: “no lattes isso fica pouco transparente. As pessoas não colocam (os dados)”. #IP-Gastro declara a respeito de seus projetos com ensaios clínicos informados no Lattes: “Tem muito mais do que isso. Eu não botei todos não”.

No início da trajetória das carreiras dos investigadores há um componente social que direciona suas escolhas a ingressar na medicina. #IP-Nefro fala das relações na escola e de amizades ao escolher ser médico: “comecei a frequentar o laboratório na minha escola e fiquei com muito interesse. Mas assim, também teve um certo viés de estar muito com um amigo que era filho de médicos e me trazia muitas informações sobre a vida de médico”.

A influência familiar também é uma característica identificada no seguimento da carreira médica. #IP-Reumato a este respeito diz: “meu pai era médico; acompanhava muito ele na atividade profissional dele. Sempre me interessou essa atividade profissional e acabei escolhendo a Medicina”. #IP-Hemato apresenta a mesma justificativa: “Meu pai era médico né. Influência familiar forte. Tinha um laboratório de patologia clínica relativamente grande e eu muito influenciado. Eu desde pequeno eu ia no laboratório, pequeno mesmo, 5, 6 anos.”

Na continuidade, pelas especialidades médicas, os vínculos sociais permanecem determinantes nas escolhas seguidas. As relações familiares continuam exercendo influências. #IP-Reumato diz: “meu pai era Reumatologista, você vê que esse consultório é bastante antigo. Ele já existia na época, mas meu pai faleceu e eu estava no terceiro ano da Faculdade de Medicina, mas o consultório milagrosamente continuou”.

Além disso, a admiração ou proximidade com determinados professores é outro exemplo identificado. #IP-Gastro comenta:

“A gente é muito influenciado pelos professores que a gente tem né ... essa pessoa era da emergência, e ele tinha uma característica muito interessante de (apesar daquela confusão toda de uma emergência) de ir de leito em leito, discutindo os casos ... e pra mim ele era um máximo né. E aquilo me influenciou muito na minha escolha”.

#IP-Nefro menciona em complemento: “Fisiologia Renal me interessou bastante e eu tinha até um professor que me acompanhava muito. Era como se fosse um tutor mesmo. E eu comecei a ficar muito entusiasmado na fisiologia renal”.

Os desempenhos dos investigadores na assistência médica do Hospital #R é uma atividade que se correlaciona com a prática na condução dos ensaios clínicos. Embora os medicamentos sejam experimentais, são reconhecidos desde o início como possibilidades

imediatas de alternativa terapêutica para seus pacientes. A esse respeito @ coordenadora@ de #IP-Endócrino comenta:

“quando a gente recebe um estudo clínico, a gente vê quais os pacientes que poderiam se beneficiar com aquela medicação. Geralmente, são pacientes que não respondem ao tratamento convencional que a gente tem disponível, hoje, no Brasil. Então a gente inclui estes pacientes, mas são pacientes já da instituição.”

Além disso, representam para os próprios pacientes melhores condições de serem assistidos. #IP-Gastro diz:

“muitos que são do próprio hospital eles até gostam né. Quando eles vão para o ambulatório eles ficam esperando três horas para serem atendidos e ali não, ali é um setor especial né. É. E se ele passa mal, tem uma dor de barriga no domingo, ele tem com quem falar. E no hospital, de uma maneira geral, não tem né”.

#IP-Reumato corrobora a este respeito quando menciona:

“eu achava que os pacientes iam relutar muito em participar. Inclusive tinha aquela história dos pacientes que falavam “eu não quero ser cobaia”. Depois que os pacientes participavam, como eles eram vistos praticamente todo mês, faziam exames que eram enviados para os Estados Unidos e eles ... e eles se sentiam acolhidos e bem tratados, o que me surpreendeu foi que a maioria dos pacientes falou assim “olha eu quero continuar com o remédio. Se não tiver ... quando não der certo, se tiver outra pesquisa, por favor me inclui!”.

Outro ponto possível de ser compreendido pelas entrevistas é de que o local onde os investigadores passam a desempenhar seus trabalhos, embora tenham especificidades comuns ao lugar, são ao mesmo tempo um espaço híbrido. Os lugares de trabalho são construídos a partir de experiências dos investigadores fora do Brasil em sequência reproduzidas no retorno ao país. #IP-Nefro comenta sobre seu retorno de um *Fellow Ship* nos Estados Unidos: “Quando eu trouxe o laboratório para cá, um laboratório de fisiologia renal, onde eu fazia uma técnica que ninguém fazia aqui no Estado”. #IP-Gastro fala sobre uma curta trajetória em Barcelona como intercâmbio para o desenvolvimento de ensaios clínico: “eu fui ver, naquela época, como é que eles funcionavam, quais eram os critérios, essa coisa ... e a gente passou um período lá.” #IP-Hemato fala sobre a tentativa inicial de implantar o centro de transplantes na Universidade #R após sua passagem pela Itália:

“a ideia era de se fazer um centro de transplante aqui também. Foi uma experiência muito difícil, porque é ... até frustrante (de certo ponto), porque levou muito tempo para isso acontecer. E você vem muito preparado de fora”.

Parece ser uma tendência na Universidade #R que as iniciativas dos projetos sejam personificadas, isto é, não tanto como uma política da instituição, mas como uma iniciativa de motivação pessoal do investigador. E estes projetos se preservam na tutela dos seus idealizadores iniciais não existindo no local, portanto, outro investigador clínico de Gastroenterologia ou Hematologia (por exemplo), mas uma clara atribuição exclusiva a determinados nomes.

Um dado de extrema relevância para este trabalho é colocado por #IP-Hemato. A fonte abordou sobre como o contato da indústria promoveu a internacionalização de sua carreira e contato com outros pesquisadores, mas que ao mesmo tempo permanecem barreiras justamente na atuação incisiva de significar os dados. #IP-Hemato diz:

“Eu hoje me sento com a elite do Mieloma do mundo. A elite mesmo, com quinze. Mas quem convidou foi a indústria. Eu to ali, porque eu sei que eu represento um país grande, que está entre os dez maiores mercados do mundo. Tá entre os dez maiores! Às vezes é o quinto, às vezes é o sexto ... Então para eles é fundamental que nós, os chineses estejamos, um japonês. Então, tem sempre um de cada (país). Então o que que eu sinto? Que a gente participa, mas a gente não produziu”.

Em outro ponto da entrevista, #IP-Hemato menciona mais a este respeito:

“realmente você começa a ir para fora e ter contato. Eles (indústria) trazem as pessoas de fora nos nossos congressos e a gente começa a ir muito para fora. Esse intercâmbio e as tuas publicações te fazem com que você se torne revisor e começa a de alguma forma falar fora, você participa dos trials. Então há todo um sistema que começa a rodar⁸, entendeu?”.

Sobre a complementaridade envolvida entre as muitas identidades profissionais assumidas pelos investigadores, #IP-Nefro menciona algumas palavras:

“Um acaba nutrindo o outro, porque na verdade assim, você fazer pesquisa, você tem que mergulhar nos assuntos e aí você acaba tirando dali matérias para fazer palestras, você mostrar os resultados e ensinar. E com tudo isso aí você também quer ter a tua experiência frente ao paciente. Em muitas situações a gente acaba aplicando tudo isso no próprio lidar ali do paciente, no dia-a-dia.

A fala da fonte permite considerar que, embora os ensaios clínicos multinacionais restrinjam a atuação dos investigadores locais, ao mesmo tempo promovem experiências situadas em que o profissional absorve e aplica em outras práticas profissionais de seu cotidiano.

⁸ O uso da expressão “sistema que começa a rodar” mencionado permite mais uma vez pensar sobre o conceito de máquina de significação, proposto nesta tese.

Por outro lado, #IP-Reumato vê estas muitas atribuições do profissional como um problema. #IP-Reumato destaca: “*“você às vezes não pode fazer pesquisa, porque tem que dar aulas burocráticas. que às vezes você não quer dar, mas você é obrigado a dar”*”. #IP-Hemato assume uma posição intermediária. Reconhece que há um problema no exercício de muitas funções desempenhadas, mas que sobretudo o fato se deve aos profissionais trabalharem em mais de um local, terem seus consultórios particulares e não existir um tempo razoável no exercício da pesquisa. Diz a fonte:

“Lá fora (isso na Europa e nos Estados Unidos, aí não tem diferença nenhuma) a pessoa trabalha num hospital só, num local só, onde ela se dedica só àquilo e tem um tempo dedicado grande à pesquisa. Onde ela não faz mais nada a não ser isso”.

Em relação às outras atividades de pesquisa desempenhadas pelos profissionais, maiores informações são extraídas das entrevistas. @ coordenador@ de #IP-Endócrino fala de uma forma geral quais são estas pesquisas que #IP-Endócrino realiza além dos ensaios. A fonte pontua:

“#IP-Endócrino ama fazer é translacional. El@ adora biologia molecular. Você vai ver que a maioria das publicações é em biologia molecular, em translacional ... a gente vê os gens, o IBA⁹ (a doença rara a tem uma percentagem que é familiar), então a gente faz essa investigação. Então a gente tem muitos projetos nossos, nessa área genética.”

Com base na fala da fonte fica claro o porquê #IP-Endócrino consegue realizar tantas associações, inclusive captando recursos de fomento de diferentes locais, afinal transita entre diferentes etapas da pesquisa, da pesquisa básica até a pesquisa de maior aplicação (como os ensaios).

A inexistência de publicações científicas de #IP-Reumato em seu currículo não traduz a ausência efetiva de trabalhos produzidos. Parece ter sido uma decisão de #IP-Reumato não informar sobre estes trabalhos na plataforma. Talvez a razão seja direcionada a #IP-Reumato, em grande parte de sua carreira, não priorizar com maior ênfase a pesquisa acadêmica, sobretudo a pesquisa fora dos ensaios com as multinacionais farmacêuticas. #IP-Reumato revela seu contentamento em realizar, pouco antes de se aposentar, pesquisa sem colaboração da indústria, desenvolvendo seus próprios protocolos. #IP-Reumato Menciona:

“a gente abriu um ambulatório de Arbovirose. A gente tinha o laboratório do Virologista X3 lá na Biologia. Fizemos pesquisas incríveis. Foi o melhor

⁹ Inferred from Biological aspect of Ancestor (IBA). IBA é um tipo de evidência filogenética em que um aspecto de um descendente é inferido por meio da caracterização de um aspecto de um gene ancestral.

período da minha vida acadêmica. A gente não publicou tanto quanto a gente descobriu de muita coisa interessante.“

Ainda sobre pesquisas de caráter mais acadêmico #IP-Hemato revela maiores detalhes, quando diz:

“o que a gente tenta um pouco fazer hoje é se ligar a pesquisadores mais básicos, né? @ professor@ HD (aqui do laboratório de transplantes); eu trabalho junto com @ Professor@ ES lá no Instituto de Pediatria (que é na de Citometria). Para ser pesquisador do CNPq, se a gente não fizer uma rede de colaboração ... (silêncio) Isso é legal, porque eles precisam muito da gente.”

A fala da fonte esclarece os parágrafos anteriores. A associação com investigadores da pesquisa básica (na maioria dos casos não médicos) é uma estratégia para publicar trabalhos em uma interação entre aqueles que possuem os laboratórios (pesquisadores básicos) e os que possuem os dados dos pacientes (médicos). Esta foi a estratégia também seguida em determinada ocasião com #IP-Reumato. Já #IP-Endocrino possui seu próprio laboratório de pesquisa. Novamente indicando sua capacidade de mobilizar maiores recursos.

Os ensaios clínicos das empresas multinacionais podem inviabilizar os investigadores a conduzirem seus próprios ensaios, mas ao mesmo tempo fornecem recursos financeiros e estrutura para que os investigadores realizem outros tipos de pesquisa e atividades no seu espaço local. @ coordenador@ de #IP-Endocrino confirma os dados apontados inicialmente neste capítulo quando menciona:

“com a pesquisa clínica, se a gente tem muita pesquisa translacional e publica muito é porque a gente compra reagente, material ... com esse dinheiro. Então na realidade a pesquisa clínica que movimenta toda a Neuroendócrino. Toda tese de mestrado e doutorado, essas publicações translacionais .. todo esse material, esses reagentes caríssimos, essas máquinas milionárias. Isso tudo a gente compra com o dinheiro de pesquisa clínica”.

#IP-Reumato também aponta benefícios para o seu local de trabalho advindos do contato dos ensaios com a indústria. El@ destaca:

“a gente começou a fazer . A gente recebeu material para fazer o IGRA¹⁰. Dentro do Hospital Universitário R, A gente só fazia o PPD¹¹. Então isso,

¹⁰ IGRA (Interferon Gamma Release Assay). ensaios de detecção de interferon gama em amostras de sangue - foram desenvolvidos e têm demonstrado ser excelentes ferramentas para o auxílio da tuberculose latente. O princípio do teste é a medida dos níveis in vitro do interferon gama (um tipo de proteína) produzido por células T que tenham sido estimuladas por antígenos de TB (tuberculose). É um avanço diagnóstico, por ser mais preciso da detecção que o PPD.

¹¹ Exame PPD é feito em laboratório com uma pequena injeção debaixo da pele do antebraço e é indicado em caso de suspeita e também para indicar a cura. O exame PPD, ou teste tuberculínico, é realizado com uma

houve um avanço tecnológico. A gente recebeu um aparelho de Eletrocardiograma que era o melhor aparelho que o hospital tinha. Então assim, a gente teve algumas facilidades. Nós recebíamos laptops para fazer a pesquisa. A gente recebia aparelhos, que a gente deixava tudo na unidade de pesquisa clínica”.

No entanto, nem todos os investigadores possuem os mesmos privilégios frutos desta relação com as farmacêuticas. Por exemplo, #IP-Gastro destaca: “O financiamento, assim, nem computador eles dão para a gente. Eles não dão nada para a gente”.

Os entrevistados mencionam de forma unânime que a chegada dos ensaios clínicos na Universidade #R promoveu uma mudança cultural no ambiente, melhorando a qualidade das práticas de pesquisa e transformando a arquitetura e infraestrutura de pesquisa no hospital. Novamente, ainda com todas as limitações destas relações com as indústrias, muitos elementos são absorvidos deste contato. #IP-Gastro relata: “houve uma mudança de cultura, pois ensaios clínicos não eram muito habituais. E de início a estrutura não estava preparada para isso. Foi uma quebra de paradigma”. #IP-Gastro acrescenta mais adiante:

“Ingressar na condução de ensaios permitiu maior visibilidade da instituição. Permitiu adquirir maior conhecimento crítico sobre este tipo de estudo ao ter contato direto com ele. Permitiu ajudar na formação de profissionais, envolvendo os residentes neste processo, permitindo que eles atuassem na pesquisa e conhecessem como funciona.”

#IP-Hemato ratifica o relato anterior ao dizer sobre o que favoreceu no contato com a indústria:

“principal vantagem é criar um ambiente de pesquisa clínica e tentar consolidar este ambiente. Isso é uma vantagem grande. É, é ... é a organização de uma estrutura de pesquisa clínica, profissional né, no bom sentido. Profissional, no bom sentido, com coordenador de estudo, farmácia, laboratório, tudo!”

#IP-Hemato também esclarece que parte desta mudança de práticas em parte é atribuída aos aspectos regulatórios que foram impostos. Isto permite pensar que as exigências, embora visando proteger os pacientes tornaram o país mais vulnerável na condução de suas próprias pesquisas, dificultando iniciativas locais, pois os custos envolvidos chegaram a patamares difíceis de serem arcados por instituições brasileiras. #IP-Hemato comenta:

“Eu vivenciei desde uma época, vamos dizer assim: “amadora” (quando você fazia as coisas dentro do que você tinha aprendido de bioestatística¹²,

pequena amostra de derivado proteico purificado, por isso a sigla PPD, da bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecida como bacilo de Koch.

¹² É a aplicação de estatísticas para uma ampla gama de tópicos em biologia. Abrange o desenho de experimentos biológicos, especialmente em medicina, farmácia, agricultura e pesca; a coleta, sumarização e análise de dados desses experimentos; e a interpretação e inferência dos resultados.

ou do que você tinha entendido de como isso devia funcionar), até uma transição muito rápida para o profissionalismo, entendeu? Eu tenho publicações da época anterior, que foi um esforço gigantesco. Hoje eu entendo, que não tem como, pelo padrão de exigência regulatória, você ter um estudo executado só com a iniciativa do investigador sem grant¹³, entendeu? Isso aí é o maior aprendizado, entendeu?”

Além dos benefícios na aquisição de recursos materiais e melhorias de infraestrutura, com o advento dos ensaios internacionais, #IP-Reumato indica a possibilidade de aprendizado técnico em contato com os protocolos clínicos desenhados pela indústria. Embora #IP-Reumato reconheça que o controle dos protocolos limita demasiadamente a atuação dos pesquisadores, el@ menciona:

“a pesquisa ela é super controlada, o paciente é super controlado, você acaba é, fazendo práticas que você não costuma fazer no seu dia-a-dia, de controles ... por exemplo: uma das coisas que a gente não fazia era controle, que começou a exigir nos últimos tipos de pesquisa ... de suicídio, ideação suicida¹⁴. Então não fazia parte do nosso questionário de tratar o paciente com artrite reumatóide e perguntar se ele, com aquele remédio ele começou a ter ideação suicida¹⁵ ... Então a gente começou a fazer questionários que eles abrangiam muito a nossa área de atuação e a gente aprendia muito com isso.”

Outro ponto central abordado pelos entrevistados trata sobre como eles iniciaram a condução de ensaios clínicos. A iniciativa nunca parte de uma vontade dos pesquisadores brasileiros, mas de uma sondagem realizada pelos representantes da indústria através de convites. Existem CRO's especializadas que realizam este tipo de serviço de mapear os potenciais centros de pesquisa e investigadores de um país. #IP-Reumato conta justamente sobre este processo que @ introduziu na condução dos ensaios. #IP-Reumato Afirma:

“a gente então entrou num rol (que eu não sei que rol é esse), mas que as ... as empresas que são contratadas por essas firmas no Brasil (cada país tem uma empresa né). Elas procuram os locais capacitados”.

É interessante que a “máquina de significação” pode não estar interessada em produzir evidências situadas, mas ao mesmo tempo ter um amplo conhecimento sobre a realidade local de centros de um determinado país, identificando aqueles com maior potencial de cumprir a pesquisa. O convite parte, portanto, da própria indústria e é dirigido nominalmente aos responsáveis pelos centros de pesquisa de interesse. #IP-Gastro conta exatamente sobre este procedimento ao relatar sua experiência de iniciação:

“Ofereceram para chefe do serviço (que foi ess@ orientador@ de tese), que se desenvolvesse um trabalho multicêntrico internacional. E el@ achou

¹³ Grant significa programas de subsídio, fomento.

¹⁴ Pensamentos e planos suicidas são chamados de ideação suicida.

¹⁵ Referência a ter pensamentos suicidas.

aquilo muito complicado, aquela papelada muito complicada e tinha muita burocracia. E aí el@ resolveu naquele momento e disse: “não, então se você quer dar continuidade a isso, você começa a fazer”.

#IP-Nefro relata ocorrência semelhante:

“A gente é procurado. É assim: você recebe um convite para participar. Você pensa um pouco se vai, se tem condições, avalia se há tempo, se tem disponibilidade, se tem recursos na instituições onde você tá, se o centro comporta.

Em alguns casos, o convite pode surgir através de um investigador de outra instituição brasileira, convidado em primeiro lugar pela indústria e de que recebe a incumbência de localizar demais investigadores de seu país para integrarem conjuntamente o estudo. Esta é uma possibilidade alternativa mencionada por #IP-Reumato em um dos ensaios com sua participação, quando diz: “fui convidado por um colega do Hospital B. Ele sugeriu o nosso nome ... a gente precisa de um número grande de Centros de Pesquisa. Então o colega do Estado Z recomendou que fossem nos procurar”.

Com base nos relatos dos investigadores, o que fica claro é que a indústria monitora e convida os investigadores não inicialmente pelo domínio técnico que possuem na condução de ensaios. Outras qualidades, como capacidade de o profissional recrutar muitos pacientes e dispor de infraestrutura local satisfatória parecem ter maior relevância para o recebimento de convites. Tanto é que muitos investigadores ingressaram nessas atividades sem necessariamente dominarem este tipo de prática. A formação e aprendizado são adquiridos sem a exigência de cursos formais, mas essencialmente pelo exercício da atividade e no intercâmbio com outros profissionais médicos mais experientes. #IP-Nefro menciona a este respeito sobre como adquiriu expertise na condução dos ensaios patrocinados pela indústria:

“Olha, com colegas que fazem né. Então assim, a gente vai passando de um para outro. Vai adquirindo a experiência com a própria vida, a própria execução destes projetos mesmo, trabalhando e vamos tendo a ajuda desses nossos colegas que já fizeram, que fazem. Fundamentalmente isso.”

#IP-Gastro relata também sobre seu processo de aprendizado na condução de ensaios clínicos em contato com outros profissionais. #IP-Gastro afirma:

“quando a gente começou a fazer isso (e eu não sabia como fazer), a gente se juntou com o pessoal da Pneumo. Então eles já tinham uma estrutura montada e a gente foi aprender a fazer com eles. Para a gente poder fazer isso, parte do que a gente recebia a gente dava para eles, como se fosse uma forma de compensação para eles nos ajudarem. Aí chegou um momento que a gente se sentiu, suficientemente, é ... capaz de ter uma certa autonomia e a gente se separou deles”.

Em certos momentos do relato dos entrevistados houve a possibilidade de captar situações pontuais em suas vivências compartilhadas que expressam suas posições periféricas durante a condução dos ensaios. Os casos exemplificam como as relações assimétricas desautorizam suas condutas, desconsideram a relevância de suas localidades e fazem o próprio investigador não se reconhecer como indivíduo relevante na colaboração. #IP-Reumato narra a este respeito um caso vivenciado em anos anteriores:

“Eu me lembro uma vez que a gente participou de uma pesquisa (eu não lembro qual foi). A gente foi convidado para ir para o exterior para ver o desenho da pesquisa e sugerir mudanças. A gente sugeriu, os brasileiros sugeriram mudanças, mas eu acho que eles não tão nem ... não vão nem ouvir o que a gente sugere ... Eu não sei se aquilo foi mais um marketing deles. Na realidade a coisa já vem em um pacote fechado”

O caso assinalado ilustra como os investigadores locais até mesmo em possibilidade de colaboração mais estreita podem não se reconhecer como iguais diante de tantas experiências anteriores que o colocam em posições subalternas. #IP-Gastro coloca justamente esta situação quando participou de um encontro com representantes da indústria e pesquisadores de diferentes partes do mundo. #IP-Gastro conta sobre este fato ocorrido:

“eles não estão abertos para nenhum tipo de mudança, apesar de você questionar determinadas coisas que muitas vezes são inerentes aos nossos países, né. Então enfim, então acaba sendo um encontro mais para dizer o que eles querem e infelizmente eles não tão muito abertos para o que a gente, para os questionamentos que a gente tem quando vai colocar, na prática, o estudo”.

O caso compartilhado retrata como as especificidades dos lugares muitas vezes são desconsideradas em favor de um projeto fechado em que não há interesse de colaboração estendida.

#IP-Hemato coloca as desvantagens muitas vezes do Brasil na participação de ensaios multicêntricos de Mieloma Múltiplo. O país tende a não ser uma prioridade e costuma ser incluído tardiamente nestes estudos. Alguns dos ensaios deixam de vir para o país em razão dos investigadores brasileiros não terem o mesmo tempo de recrutamento dos pacientes como alguns lugares da Europa possuem. #IP-Hemato aborda:

“Aí ele é o primeiro a receber o estudo, aí tem um ano para recrutar. A gente é o último a receber e um mês para recrutar. O que que vai acontecer? ... Às vezes eles pensam: “Ah, será que vale a pena colocar o Brasil? Ah, será que não vale a pena colocar o Brasil. Ah, vamos botar, vai!?”. Aí, quando vai botar aqui, leva um ano. Aí quando você vai ver é competitivo e você fica com um mês. Eu tive estudo que abriu e fechou. Aí não dá”.

O caso mais emblemático talvez seja o de uma droga experimental aplicada em doença reumatológica com ótima resposta nos pacientes brasileiros, mas que o estudo foi descontinuado pela patrocinadora. A este respeito #IP-Reumato conta: “essa molécula que nos surpreendeu pela sua eficácia no tratamento dos nossos pacientes. A gente ouviu muitos pacientes falando assim: “ó Doutor, eu nunca tive tão bem na minha vida””.

O estudo parecia muito promissor levando em conta os dados situados no continente americano, contudo por não atender uma resposta global, #IP-Reumato complementa: “essa molécula ela trouxe efeitos adversos num grupo de asiáticos, se eu não me engano no Japão, então ela foi suspensa por questões de segurança e parece que isso é um problema específico dessa população”.

O exemplo é emblemático para questionar o que representa os ensaios clínicos de drogas inovadoras no controle quase absoluto de empresas farmacêuticas multinacionais. Prosseguir o estudo ou desenvolver outros ensaios com a população dos continentes onde não houve o problema da molécula poderia resultar em benefícios para estas populações locais. Entretanto, diante de estratégias globais em que o investimento é pensado na possibilidade de retorno financeiro, não ter a população asiática certamente resultu no encerramento da investigação. #IP-Reumato complementa: “Os pacientes ficaram sem o remédio e eu me lembro que até o final eles falavam assim: “Doutor, aquele foi o melhor remédio que eu tomei até hoje”. Este é um interessante exemplo de que os dados locais podem não ter valor para os projetistas dos ensaios, mesmo diante do que suas evidências apontem.

Perfis identificados

Os pontos abordados pelos investigadores e que foram apresentados neste capítulo, foram apenas fragmentos destacados.¹⁶ Cabe uma última seleção da fala destes profissionais em complemento a tudo que anteriormente foi observado, de modo a estabelecer um perfil sobre cada um dos seis investigadores acompanhados. Embora todos eles trabalhem na Universidade #R e apresentem algumas características similares, cada investigador possui um determinado perfil, principalmente, no contato com os ensaios clínicos da indústria e em como encaram estas relações.

#IP-Gastro, no período observado, é @ investigador@ que mais conduziu ensaios clínicos. No entanto, não participa da maioria das publicações geradas por estas investigações.

¹⁶ A íntegra das entrevistas com os investigadores e coordenadores de pesquisa encontra-se nos apêndices desta tese.

A respeito de sua atuação na investigação clínica, menciona: “a gente trabalha muito direitinho, a gente faz tudo direitinho. A gente ganhou uma visibilidade ... a gente acaba que participa de quase todos (ensaios)”. Sua fala denota uma participação disciplinada a se manter neste tipo de colaboração e se valer do recebimento do máximo possível de ensaios, não almejando outras posições e sim essencialmente mantendo o contato com novas drogas experimentais em favor dos pacientes de sua localidade.

#IP-Hemato, vem conduzindo um número relevante de ensaios e sua posição nestes desenhos com a indústria é também pouco destacada ao observar, por exemplo, as publicações dos artigos decorrentes de ensaios. #IP-Hemato produz muitos artigos frutos de pesquisas acadêmicas. É @ únic@ com experiência na condução de diferentes ensaios clínicos multicêntricos envolvendo um grupo brasileiro de pesquisa (sem participação da indústria). A configuração de grupos nacionais de pesquisa (reunindo diferentes instituições de um mesmo país), parece ser uma tendência de sua especialidade médica (Hematologia). Há diferentes grupos nacionais de estudo de Mieloma. Embora, o grupo brasileiro de que faz parte, atualmente, não desenvolva ensaios clínicos. #IP-Hemato possui uma visão crítica sobre a ausência de estudos clínicos projetados no Brasil. #IP-Hemato observa uma saída para a resolução deste problema quando diz: “A única maneira é ter ideias originais, diferentes, perguntas diferentes e propor à indústria estudos de iniciativa do investigador, de um grupo de pesquisa.”. #IP-Hemato reconhece esta possibilidade e, mesmo ainda não conseguindo executá-la, mantém-se obstinad@ a emplacar algum estudo. Sobre este ponto, #IP-Hemato declara:

“Eu tive é ... uma proposta recente. Ela foi aprovada e levou tanto tempo para iniciar que ela acabou sendo rejeitada. E você se cansa. Toda responsabilidade econômica e financeira recai sobre você mesmo. Eu não joguei a toalha. Não joguei a toalha. Não é isso. Eu acho que o grau de complexidade para essas coisas, ele é muito grande, entendeu?”

_____ #IP-Reumato foi aquel@ quem mais conduziu ensaios na Universidade #R com o início da chegada da indústria. #IP-Reumato não possui uma participação destacada nas publicações dos ensaios e possui baixa produtividade acadêmica. Aposentou-se da Universidade #R tendo se desligado completamente da participação de ensaios clínicos desde 2016. Sobre sua relação com os ensaios no passado, comenta: “A pesquisa clínica eu vou te falar: hoje em dia eu não faria de novo, pela burocracia e pela dificuldade que temos no serviço público. Hoje eu não faria de novo, mas eu acho que ela é essencial.” #IP-Reumato, portanto, apresenta um descontentamento com as dificuldades encontradas no passado e o desejo em permanecer sem vínculo com os ensaios clínicos.

#IP-Nefro possui pouca experiência como investigador clínico em ensaios da indústria e apenas conduziu 2 ensaios neste formato. Destas experiências pontuais, não participou ativamente das publicações decorrentes. #IP-Nefro possui produção científica relevante destinada à pesquisa básica em estudos sobretudo de fisiologia renal. Quanto sua experiência recém iniciada na condução dos ensaios, compartilha:

“eu to aguardando outro ensaio que deve começar, com essa pandemia a gente sabe que tudo ficou um pouco paralisado quando se trata de ensaios novos né, só os antigos continuaram. A partir de 2021 a gente já tem mais dois estudos aí para a gente participar ... tô até mais tranquilo em relação a isso agora, porque a gente vai adquirindo mais cancha né. Vamos trabalhar com a UPC¹⁷, como nós fizemos também nesse ensaio. E, é uma questão de tempo mesmo.”

A declaração de #IP-Nefro indica um profissional recém introduzido ao mundo dos ensaios e com a expectativa de permanecer colaborando neste ambiente. Além disso, revela tanto o seu desejo de atuar em um número maior de ensaios clínicos, como o reconhecimento de que de certo modo ainda está se ambientando a esta prática.

#IP-Neuro conduz um número menor de ensaios clínicos devido ao fato da doença rara #A, a qual investiga, despertar menos interesse pelas farmacêuticas desenvolvedoras. #IP-Neuro está presente ativamente em todos os ensaios clínicos da indústria que investigam a doença rara #A. É figura recorrente nos artigos produzidos a partir dos ensaios clínicos, assinando inclusive autoria principal de um dos trabalhos. #IP-Neuro, além disso, possui altíssima produção acadêmica, onde parte relevante dos trabalhos também recebeu fomento pela indústria. Sua posição destacada em grande medida é atribuída ao centro de pesquisa do qual assumiu coordenação em meados da década de 80. A este respeito @ coordenador@ de pesquisa que lhe auxilia, destaca:

“O Centro #P ele foi o primeiro centro de referência brasileira e é o único reconhecido pelo Ministério da Saúde. Então isso faz com que a gente seja procurado por todos os estados brasileiros e também pela Bolívia. A gente também recebe pacientes da Bolívia”.

Com base neste relato, algumas considerações podem ser realizadas. O centro de pesquisa em questão não foi uma idealização de #IP-Neuro, mas sim um local no qual já recebia pacientes com este tipo de doença e que #IP-Neuro deu prosseguimento às atividades ao assumir a coordenação do local. Não desmerecendo o protagonismo inegável dest@ pesquisador@, ter atuação neste centro @ credencia a alcançar posições que outros

¹⁷ A Unidade de Pesquisa Clínica (UPC), situada no 5º andar do Hospital, tem como propósito viabilizar a realização de ensaios clínicos fase, atendendo as normas das boas práticas em pesquisa.

investigadores brasileiros dificilmente alcançariam. Afinal, o centro é o único certificado no país no tratamento de pacientes com a doença rara #A. Poucos são os que manifestam esta doença no mundo, ao passo que o Brasil (com proporções continentais) recebe inclusive pacientes da América Latina. Somado a este detalhe, a população brasileira é uma das populações no mundo com maior incidência de herança genética da doença.

Isto coloca automaticamente #IP-Neuro no centro do mundo, sendo ponto de passagem obrigatório para a indústria desenvolver terapias destinadas a este tipo de doença. Se o interesse de uma pequena parcela da indústria multinacional sobre esta doença foi iniciado ao final dos anos 90 e início dos anos 2000, desde a década de 80 o centro #P já acumulava dados de estudos observacionais, acompanhando centenas de pacientes durante a extensão de suas vidas. Torna-se quase impossível, diante tantos elementos, ao pesquisar sobre a doença rara #A, não ter o Centro #P e automaticamente #IP-Neuro como figuras presentes.

#IP-Endócrino é a pesquisador@ de maior destaque entre os investigadores acompanhados. Não participa de um número elevado de ensaios clínicos, em razão das doenças associadas à hipófise (sua atenção) concentrarem um número reduzido de farmacêuticas interessadas em desenvolver terapias. #IP-Endócrino está presente ativamente nas publicações decorrentes dos ensaios, participando frequentemente da lista de autores destes artigos. #IP-Endócrino, além de conduzir ensaios, atua na pesquisa básica e translacional. Enquanto outros médicos se associam aos pesquisadores não-médicos de laboratórios presentes na Universidade #R, #IP-Endócrino coordena seu próprio laboratório de Biologia Molecular. Possui uma das maiores produções científicas entre pesquisadores brasileiros.

Não por acaso, seu nome foi listado entre os 100.000 pesquisadores mais influentes do mundo em publicação recente sobre indicadores científicos¹⁸. Além disso, está presente em algumas sociedades médicas internacionais e em pleno contato com órgãos de fomento científico europeus. Sobre a posição destacada de #IP-Endócrino, @ coordenador@ de pesquisa menciona um fato relevante:

“A indústria passou a perguntar muito para a gente algumas questões. Então a gente não participa na elaboração dos protocolos, A gente não escreve, mas eles hoje, hoje mesmo eu respondi que eles querem marcar uma reunião, por conta da logística do transporte dos laboratórios, eles querem a nossa opinião porque isso vai influenciar no estudo.”

¹⁸ IOANNIDIS, John PA; BOYACK, Kevin W.; BAAS, Jeroen. Updated science-wide author databases of standardized citation indicators. *Plos Biology*, v. 18, n. 10, p. e3000918, 2020.

A fala d@ coordenador@ de pesquisa é sintomática, pois se com outros pesquisadores a indústria é irreduzível na imposição de seus protocolos como pacotes fechados, com #IP-Endócrino as patrocinadoras buscam contemplar suas considerações. O que merece ser destacado é que @ coordenador@ fala em “a indústria passou a perguntar”, ou seja, antes não realizava este tipo de pergunta. Isto mostra como a trajetória de #IP-Endócrino foi sendo construída até alcançar esta posição de prestígio. E o fato corrobora com a publicação citada anteriormente sobre os 100.000 pesquisadores mais influentes do mundo. Os autores deste artigo separam os ilustres pesquisadores em dois blocos. Pesquisadores com maior impacto ao longo da carreira e pesquisadores com maior impacto em um único ano (2019). #IP-Endócrino figura apenas com maior impacto no ano de 2019, o que indica tratar-se de um@ investigador@ em ascensão recente na projeção internacional. @ coordenador@ de #IP-Endócrino diz mais a respeito desta relação singular com a indústria:

“hoje em dia, eles já nos chamam para participar deste processo de desenho, se a gente acha viável aquele tipo de paciente, aquele perfil de paciente, se a logística do estudo funciona, se a gente acha que é funcional ou não. Então isso já começou a acontecer com o nosso centro”.

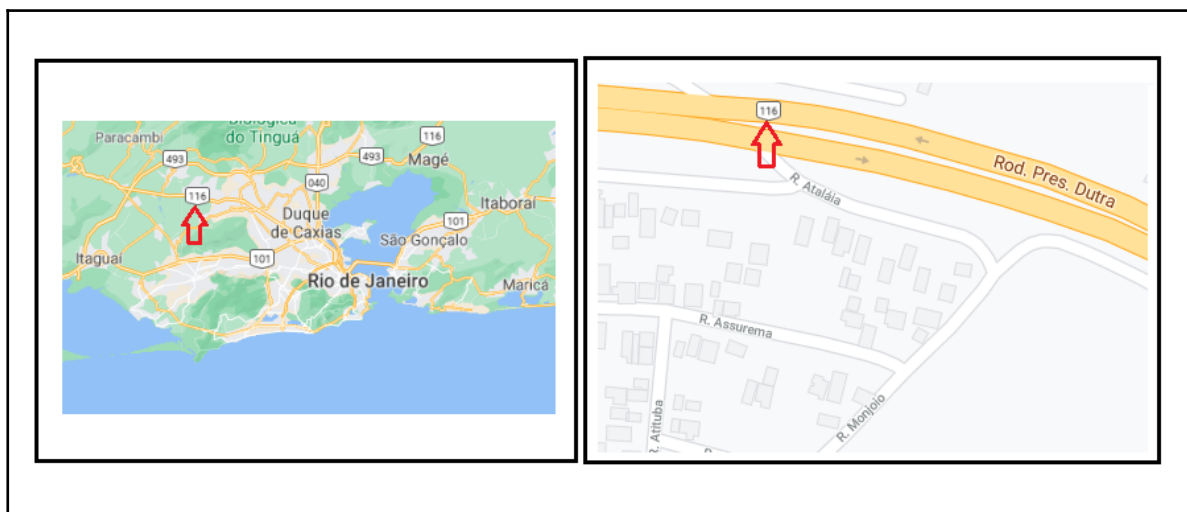
Novamente @ coordenador@ enfatiza que a condição assinalado é algo recente, ou seja, uma posição alcançada no percurso da trajetória de carreira. O exemplo comprova que a nacionalidade ou região de um pesquisador, ainda que seja um obstáculo para uma carreira internacional, não inviabiliza por completo o investigador ocupar ou participar de determinados papéis centrais. O fato revelado também possibilita pensar que o protocolo, em especial nestes casos, é fruto de uma construção transcultural em que o documento não é totalmente desenhado pelos projetistas de fora, mas se molda às condições impostas pelos locais. Por fim, @ coordenador@ de #IP-Endócrino fornece mais uma particularidade: “geralmente a gente é o top recruit dos estudos.”. O centro de pesquisa de #IP-Endócrino não é o único no Brasil, tampouco no mundo a tratar de pacientes com doenças da hipófise. No entanto, #IP-Endócrino é a que mais recruta pacientes e o que pode ser decisivo para esta condição é justamente sua capacidade de mobilizar tantos elementos em seu favor. #IP-Endócrino está construindo os estatutos sobre as doenças da hipófise e mobilizando mais do que os outros investigadores uma ampla rede de aliados. A estrutura que detém lhe coloca em vantagem para processar com celeridade suas operações e assim recrutar mais pacientes em menor tempo.

Os perfis sobre os 6 investigadores mostram, portanto, que muitas podem ser as posições e interesses destes indivíduos e que o local de pesquisa jamais deve ser generalizado. O local são muitos locais, muitas realidades. O último capítulo empírico desta tese se direciona justamente para os espaços de trabalho destes investigadores, de maneira a compreender como suas posições podem ser também traduzidas na infraestrutura material e humana que dispõem para conduzir os ensaios clínicos. O que pode mais ser observado na presença nestes lugares?

Capítulo 5 - Redes locais e fluxos de trabalho

Nos capítulos anteriores, os investigadores da Universidade R# foram observados de duas maneiras. A primeira, através das inscrições envolvendo ensaios clínicos (protocolos, registros de ensaios e artigos). A segunda, resgatando a trajetória de suas carreiras (por entrevistas e mais inscrições). Muito pôde ser observado a respeito do que realizam, sobretudo, na condução dos ensaios clínicos com a indústria. No entanto, existem mais elementos que podem ser apreendidos se a observação é estendida para o interior de seus espaços locais. Uma comparação com o auxílio da figura 22 é esclarecedora.

Figura 22 - Estradas automobilísticas



Fonte: elaboração própria

As setas vermelhas nos mapas apontam para a mesma região. Trata-se da BR-116, uma rodovia brasileira que atravessa alguns estados brasileiros e no Rio de Janeiro é conhecida como Via Dutra. No quadro à esquerda (mais afastado) apenas é possível enxergar a rodovia. Entretanto, quando a imagem é aproximada mais elementos compõem o cenário. Torna-se clara a existência de conexões que abastecem a rodovia.

Do mesmo modo, os investigadores vistos a partir de boa parte dos relatos anteriores desta tese, parecem indivíduos solitários em seus locais. Entretanto, quando as lentes se aproximam, há mais entidades em associação para que eles desempenhem suas ações. Segundo Law (2009)¹, "entidades assumem sua forma e adquirem seus atributos como

¹ LAW, J. After ANT: complexity, naming and topology John. In: LAW, J.; HASSARD, J. (Eds.). **Actor-network Theory and After**. Oxford: Blackwell Publishers, 1999. p. 1–14.

resultado de suas relações com outras entidades”. Latour (2013)² afirma o mesmo, quando menciona que: “o autor não é nada mais que uma rede”. Portanto, o que os torna investigadores não são apenas suas competências, mas o conjunto de entidades mobilizadas no espaço local e associadas para a produção dos ensaios clínicos. O ator ou actante, portanto, é uma entidade relacional.

Uma característica presente nos ensaios clínicos é que a rede de colaboradores de um investigador local, para que exista, depende necessariamente do alistamento do investigador de maneira formal, através das “delegações de competências”.³ Um@d@s coordenador@s de pesquisa entrevistad@s a este respeito diz: “Eles vão delegar a gente no estudo, porque a gente não pode fazer nada se a gente não for delegado para o estudo.” O investigador além de alistar sua equipe, fala em nome dela. Ele é o porta-voz da rede. @ mesma@ coordenadora complementa a este respeito: “ele pode delegar funções, mas ele não delega responsabilidades. Então, por exemplo, se eu cometo um erro, ou se um sub-investigador comete um erro, a responsabilidade é do investigador”.

Deste modo, conhecer mais sobre os investigadores envolve segui-los de perto. Isto requer um contato direto com o ambiente de suas práticas de maneira a observar como entidades humanas e não-humanas participam deste processo conjuntamente. Três dos investigadores inicialmente acompanhados (#IP-Gastro, #IP-Neuro e #IP-Endócrino)⁴ foram escolhidos no prosseguimento desta observação. Para compreender como suas redes locais funcionam é apropriado que primeiro sejam apresentados seus espaços, equipes de trabalho e demais entidades envolvidas.⁵

Locais: Hospital da Universidade #R

Todos os investigadores acompanhados são do hospital vinculado à Universidade #R. Os investigadores conduzem os ensaios apenas no interior das dependências deste hospital. Alguns exames específicos são realizados em clínicas particulares, mas não são conduzidos pelos investigadores clínicos e suas equipes, ocorrem de forma terceirizada. O hospital da Universidade #R foi construído no final da década de 70 e conta com 15 andares e um

² LATOUR, Bruno. Redes, sociedades, esferas: reflexões de um teórico ator-rede. **Informática na Educação: teoria & prática**, v. 16, n. 1, 2013.

³ O capítulo 1 apresenta a definição de delegação de competências.

⁴ #IP-Hemato atualmente realiza ensaios clínicos em outra instituição. #IP-Reumato não participa mais de ensaios. #IP-Nefro não colaborou com o prosseguimento desta pesquisa e portanto não foi possível abordar sobre seu ambiente de trabalho.

⁵ As informações detalhadas sobre os lugares estão apresentadas no apêndice 7.

espaço de mais de 100 mil metros quadrados. Trata-se de uma instituição pública federal que atende pacientes com média e alta complexidade, além de realizar pesquisas de diferentes naturezas e ser um espaço ainda de formação de profissionais da saúde. Os locais internos destinados à pesquisa clínica ocupam alguns pontos do prédio do hospital, conforme os próximos relatos apresentam.

Locais: Unidade de Pesquisa Clínica

A Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) é a unidade que centraliza boa parte das ações dos ensaios. Ela está vinculada à Divisão de Pesquisa (responsável por acompanhar outras pesquisas do hospital). A UPC é uma iniciativa recente de centralizar as pesquisas clínicas realizadas no hospital através de uma estrutura em atenção às boas práticas clínicas. Sua criação ocorreu a partir de 2005 por intermédio de um financiamento obtido pelo Governo Federal, o qual foi destinado visando a estruturação das unidades de pesquisa clínica em hospitais públicos no Brasil. Em 2008 houve a inauguração do espaço, situado no 5º andar do Hospital e que representa uma área de mais de 900 metros quadrados. A UPC é uma unidade auto-sustentável no hospital, pois os investigadores clínicos interessados em utilizar o espaço pagam uma parcela do que recebem na condução dos ensaios para o aluguel do espaço. O valor destes pagamentos proporcionam a manutenção do local sem a utilização dos recursos destinados ao hospital. Segundo informação de um dos entrevistados, atualmente a UPC abarca 36 ensaios clínicos em condução. Contudo, no início da operação da UPC houve muita resistência dos investigadores em trazer suas pesquisas para a unidade, em razão dos serviços serem cobrados.⁶

Na UPC existe uma equipe de trabalho própria situada na unidade, a qual atua em auxílio das pesquisas dos investigadores clínicos do Hospital. O corpo de profissionais da UPC é composto de um@ coordenador@ técnica (médic@ e responsável pelo local) e um@ coordenador@ de enfermagem que gerencia o restante da equipe e que representa: 1 médica plantonista, 2 farmacêuticos; 2 técnicos de laboratório; 1 secretária executiva e 1 mensageiro. Todos, com exceção d@ coordenador@ técnica, são alocados exclusivamente na UPC.

A infraestrutura é apontada, por muitos dos entrevistados, como de excelente qualidade. E parte do deslocamento de alguns investigadores para a condução dos ensaios na

⁶ Maiores informações estão presentes no Apêndice 6D e 7A

UPC, deve-se em certo ponto por uma exigência das patrocinadoras que passaram a reconhecer a excelência da estrutura do local, principalmente quanto aos recursos de controle de temperatura e geradores de energia para acondicionamento seguro das medicações investigadas. A UPC conta com setor de farmácia para dispensar medicamentos, armazenar e manipular drogas; 5 ambulatórios para consultas; enfermarias com 8 leitos; posto de enfermagem; sala de coordenação de enfermagem; sala de guarda documentos dos estudos; sala de monitoria; sala de coleta e manuseio de material biológico; sala de administração e reunião.⁷

Os equipamentos presentes nas enfermarias são: bombas infusoras; monitores multiparâmetros, eletrocardiograma, oxímetro portátil. Na sala de coleta e preparação de amostras existem: capela de fluxo laminar e centrífugas refrigeradas. Nos ambulatórios: equipamentos de pressão e balanças eletrônicas. Na farmácia: *freezers*, *ultra freezers*, refrigeradores, sensores de temperatura e capela de fluxo laminar.

A relação dos investigadores clínicos com a UPC para a utilização do espaço segue um trâmite burocrático. O investigador contata a UPC manifestando seu interesse por utilizar o espaço. Algumas reuniões entre investigador e patrocinador junto com o representante da UPC podem existir para definir o que determinado ensaio exige de estrutura e se a unidade tem condições de oferecer o serviço. Sendo determinado os serviços utilizados pela UPC, a equipe da unidade é delegada pelo investigador clínico através de documento formal, de forma que os profissionais delegados possam exercer as atividades no ensaio.

A cada visita de um paciente ao local ou outro evento que seja necessária a utilização de alguma estrutura da UPC, o coordenador de pesquisa do investigador clínico realiza um contato prévio de 48h com a unidade para que a equipe do local se prepare para o cumprimento da atividade demandada. Os serviços consumidos na UPC são faturados a cada 3 meses e o recebimento ocorre via uma interveniente administrativa da universidade (que anteriormente recebe o dinheiro advindo da patrocinadora do estudo). Cada investigador clínico possui sua dinâmica de trabalho específica, o que significa que dependendo de qual seja este investigador clínico uma determinada parte da UPC será utilizada, enquanto outras atividades serão realizadas fora da unidade, no próprio espaço de trabalho do investigador clínico ou em área externa do hospital, por terceiros. Para esclarecer estas divisões de trabalho comuns a cada investigador clínico, são apresentados, nos próximos parágrafos, individualmente estes locais.

⁷ Maiores informações no Apêndice 7B.

Locais: O Centro #P

O Centro #P é o espaço de trabalho de #IP-Neuro e localiza-se no 7º andar do hospital. O lugar recebe os pacientes com a doença rara #A. Neste ambiente não é realizado somente parte dos ensaios clínicos, mas também outras pesquisas, como estudos observacionais, além de assistência médica de pacientes não inscritos em ensaios clínicos e portadores da mesma doença. O Centro existe desde meados dos anos 80 e é dedicado exclusivamente ao diagnóstico e tratamento da doença rara mencionada. A estrutura do local comporta além de área de recepção destes pacientes, consultórios, gabinetes de trabalho de #IP-Neuro e sua equipe, além de sala de consultas onde são realizados alguns exames específicos. O Centro #P fica em frente ao elevador do hospital e concentra um grande número de atividades em um mesmo espaço. Parte desta arquitetura talvez seja em função da debilidade dos pacientes, isto é, para que estes não se desloquem excessivamente pelas dependências do hospital.

De acordo com relato de um@ das coordenador@s⁸ o Centro #P foi o primeiro centro de referência no tratamento da doença e o único reconhecido pelo Ministério da Saúde. O Centro não possui vínculo com o setor de Neurologia da instituição e tem uma estrutura independente, ao que parece inclusive em relação ao próprio hospital. Um exemplo fornecido pel@ coordenador@ informante é de que o Centro, ao contrário de outras unidades do hospital, possui seus próprios prontuários de pacientes. Os registros dos pacientes do Centro não ficam no arquivo do hospital. Esta independência administrativa ocorreu a partir da obtenção do espaço atual, situado no 7º andar.

A equipe no Centro #P é subordinada a #IP-Neuro e compreende 5 coordenadores de pesquisa. Esta é uma característica peculiar em relação às equipes de outros investigadores clínicos da Universidade #R, os quais geralmente conferem para um único profissional a coordenação dos estudos. No Caso do Centro #P cada coordenador é responsável por uma pesquisa diferente conduzida no local. @ coordenador@ informante desta tese, por exemplo, auxilia #IP-Neuro em uma pesquisa observacional com pacientes da doença rara. @ coordenador@ informante é enfermeir@ e não realiza apenas atividades administrativas, pois inclusive realiza testes de eletrocardiograma com pacientes. Além dos coordenadores, a equipe conta com um variado número de sub-investigadores de diferentes especialidades. Este é um fato também particular e provavelmente atribuído às características dos pacientes que apresentam muitas complicações de saúde. Ao todo são 7 sub-investigadores (3

⁸ Apêndice 6E

Neurologistas, 2 Cardiologistas e 2 Nefrologistas) que compõem a equipe, junto ainda de dois técnicos que operam um aparelho diagnóstico específico para identificação da doença.

Na estrutura física do lugar são observados:⁹ sala de espera, salas com ambulatorios para consulta e exames de pacientes (com aparelhos de teste neurológico da indústria, ecocardiogramas, eletrocardiograma e aparelho de eletrorretinografia). O centro ainda conta com o escritório de #IP-Neuro, gabinete de trabalho dos coordenadores de pesquisa e espaço aberto multifuncional (com balança para pesagem dos pacientes, guarda de documentos e kits de coleta e transporte de material biológico). Parte dos equipamentos de diagnóstico do Centro foram adquiridos com dinheiro da indústria, como por exemplo um dos eletrocardiogramas existentes. Além disso, os equipamentos específicos para diagnóstico da doença rara #A são utilizados por uma espécie de regime de comodato, onde ao término do estudo são devolvidos para a indústria patrocinadora (detentora do equipamento).

No Centro #P realizam-se as atividades administrativas da equipe, todas as consultas e boa parte dos exames com os pacientes. Exames oftalmológicos são realizados fora do hospital, em clínica particular. Nenhum exame neurológico é feito no serviço de Neurologia do Hospital e sim apenas no Centro #P. Embora o setor realize exames de eletrocardiograma, quando as pesquisas envolvem ensaio clínico com fomento da indústria, utiliza-se nestes casos o aparelho da UPC. O Centro #P também utiliza outros serviços da Unidade de Pesquisa Clínica, como o arquivo para guarda de documentos dos ensaios clínicos encerrados; a área de guarda dos medicamentos e o local para coleta de sangue e preparação das amostras.

Locais: Centro de Pesquisa em Neuroendócrino

O Centro de Pesquisa em Neuroendócrino está vinculado ao serviço de Endócrino, situado no 9º andar do hospital. O Centro é chefiado por #IP-Endócrino e foi criado como um projeto influenciado por sua passagem nos Estados Unidos, quando então concluiu seu doutorado, no final da década de 90. O começo das atividades no local ocorreu no início dos anos 2000. Algo, portanto, anterior ao surgimento da UPC. Em parte este fato justifica o Centro de Pesquisa realizar grande parcela das atividades em seu anterior e utilizar apenas alguns serviços pontuais da UPC, pois já detinha uma estrutura satisfatória para realização de ensaios clínicos. O local não realiza somente pesquisas clínicas e, além disso,

⁹ A observação completa consta no Apêndice 7B.

#IP-Endócrino possui um laboratório de Biologia Molecular em outra instituição pública, onde há forte conexão entre os dois lugares quanto às atividades de pesquisa.

A equipe destinada aos ensaios clínicos é pequena. Além de #IP-Neuro (investigador@ principal), uma técnica de enfermagem, 1 coordenador@ de pesquisa (enfermeir@) e sub-investigadores que não são fixos e compreendem os médicos mestrandos do programa de endocrinologia da universidade integram a equipe. Estes colaboradores são remunerados por intermédio dos ensaios clínicos custeados pela indústria. @ coordenador@ de pesquisa (que auxilia #IP-Neuro) não realiza apenas atividades administrativas, mas também procedimentos clínicos como coleta de sangue. Outro aspecto característico d@ coordenador@ de pesquisa é que possui maior envolvimento nas pesquisas, inclusive participando de coautorias em alguns dos artigos de #IP-Endócrino.

A infraestrutura do local, embora compacta, abriga uma grande parte do que é necessário para o desenvolvimento dos ensaios. O Centro possui sala de reuniões, uma pequena sala para acomodar os monitores visitantes, gabinete de trabalho da coordenadora e técnica, escritório de #IP-Endócrino, espaço de armazenamento de kits e espaço de armazenamento de medicamentos. Esta área de armazenamento de medicamentos experimentais contém: câmara refrigerada, freezer e ultra-freezer. Há também uma centrífuga próximo aos refrigeradores para preparação de amostras biológicas.¹⁰

Os medicamentos, portanto, são armazenados no próprio Centro e não na UPC. Este é um aspecto característico deste local e singular, pois não foi observado no hospital outros lugares com esta mesma condição de infraestrutura. A UPC apenas é utilizada para as atividades que exigem contato direto com o paciente, como utilização dos ambulatórios para consulta e aplicação do medicamento, além da área de coleta de sangue. Outro ponto característico é que não são os técnicos da UPC que realizam a coleta, mas a técnica do Centro de Neuroendócrino que se direciona para as instalações da UPC e realiza este serviço ocupando a unidade ao lugar dos técnicos da UPC. Parece que esta é uma escolha proposital de forma a centralizar os procedimentos com a equipe e ter maior controle sobre as práticas desempenhadas. O Centro desta forma, realiza todas as etapas do processo que não envolvem pacientes, como arquivamento dos documentos, preparação das amostras, processamento das informações e armazenamento das medicações. Sobre os medicamentos @ coordenador@ informante mencionou que pelo fato dos medicamentos usados nos ensaios serem intramusculares e/ou orais e não envolverem requisitos complexos de armazenamento e preparação, que atualmente não é necessário a presença de um profissional

¹⁰ Maiores informações sobre o local estão no Apêndice 7C.

farmacêutico. Por fim, exames de ressonância magnética e oftalmológicos, quando exigidos por alguns protocolos de ensaios, são realizados em clínicas particulares terceirizadas, fora do hospital.

Locais: Centro de Pesquisa Clínica em Gastroenterologia

O Centro de Pesquisa Clínica em Gastroenterologia, como diz o próprio nome, é destinado somente à condução de ensaios, diferente dos locais anteriores observados. O centro é uma idealização de #IP-Gastro e permanece sob sua direção. Ele está localizado em uma pequena sala no 4º andar, numa região próxima ao Serviço de Gastroenterologia, embora não esteja vinculado a este setor e sim diretamente ligado à Divisão de Pesquisa do Hospital.

O início das atividades de pesquisa clínica de #IP-Gastro foram no Serviço de Pneumologia, em razão deste lugar ser no hospital um dos precursores na condução de ensaios. #IP-Gastro se aproximou deste local do hospital para aprender as dinâmicas envolvidas na pesquisa clínica com a indústria. A obtenção de seu próprio espaço envolveu muitas dificuldades, dentre as quais a cisão com o Serviço de Pneumologia (que anteriormente recebia parte da remuneração dos ensaios em gastroenterologia realizados no hospital).

O local onde está situado o Centro de Pesquisa Clínica em Gastroenterologia possui uma dimensão reduzida e é subdividido por 3 salas de pequeno porte. A presença de #IP-Gastro neste espaço deve-se basicamente às consultas de atendimento aos pacientes inscritos nos ensaios, bem como recebimento de monitores. Portanto, #IP-Gastro não dispõe de um posto de trabalho fixo no local, diferente dos investigadores clínicos anteriores que possuem uma sala de escritório particular.

Das 3 salas, a sala maior concentra dois profissionais da equipe e eles estão instalados de forma permanente no local. Tratam-se de @ coordenador@ de pesquisa e sua auxiliar, ambos os nomes desempenham no local basicamente atividades administrativas de processamento de informações. As duas salas menores que compõem o ambiente funcionam como locais de recebimento tanto de monitores quanto de pacientes, dependendo de qual seja a atividade realizada no momento.¹¹

¹¹ Maiores informações sobre o local estão presentes nos apêndices 6C e 7D.

Os sub-investigadores da equipe são transitórios e geralmente são em torno de 2 médicos. Eles representam residentes na especialidade de Gastroenterologia interessados por se envolver com o ambiente da pesquisa. Alguns destes sub-investigadores às vezes permanecem após a residência por mais algum tempo na função. Além destes profissionais mencionados, o centro utiliza de forma compartilhada uma secretária com outro setor do hospital.

Os serviços utilizados na UPC basicamente decorrem dos medicamentos utilizados nos ensaios clínicos conduzidos. As medicações envolvem requisitos especiais de armazenamento, o que exige a utilização dos serviços de farmácia da UPC. Parte das medicações investigadas são intravenosas, o que também requer a utilização de enfermagem e de profissional de enfermagem da UPC para a operação de bomba de infusão na administração das doses aplicadas nos pacientes. Outro espaço utilizado na UPC é a área de coleta de material de sangue, entretanto a preparação das amostras coletadas não são realizadas na UPC, mas em um local contratado fora do hospital. Os exames endoscópicos são feitos com regularidade nos ensaios e, embora o centro não tenha vínculo direto com o Serviço de Gastroenterologia, utiliza-se os aparelhos endoscópicos do hospital de forma remunerada. Independente do paciente ser um usuário do SUS, qualquer procedimento realizado no hospital demandado por ensaio clínico da indústria é pago pela patrocinadora para a interveniente administrativa do hospital.

Por último, as demais atividades como armazenamento dos Kits de coleta e de transporte das amostras, o arquivamento dos documentos gerados pelos ensaios, o atendimento aos monitores e as consultas médicas são todos realizados no interior do Centro de Pesquisa Clínica em Gastroenterologia.

Procedimentos básicos

O que se observa destes locais é que a maneira como os ensaios são conduzidos por cada Investigador mobilizam entidades diferentes, ainda que parte dos procedimentos sejam compartilhados pela estrutura da UPC. Em parte isto decorre das particularidades de cada especialidade médica que por sua vez dispõem de determinados aparelhos diagnósticos e pacientes com condição de saúde particulares. Isto tem uma influência sobre a arquitetura dos lugares e a quantidade dos profissionais envolvidos. Como também há um componente relacionado à posição destes investigadores (mencionado no capítulo anterior). Alguns

possuem maior protagonismo do que outros e habilidades em mobilizar um número maior de entidades ao seu redor, o que por sua vez, é traduzido na extensão de suas redes locais. Não é equivocado reafirmar que estas redes são os próprios investigadores, isto é, a composição de suas identidades.

Até aqui foram apresentados alguns dos elementos presentes nestas redes, entretanto as partes foram destacadas de forma isolada (com pouca interação). É imprescindível analisar também como, no curso das ações, estes coletivos mobilizados se relacionam durante um ensaio clínico. Antes de abordar cada experiência local neste sentido, mencionar aspectos comuns aos investigadores pode ser um ponto de partida.

O início de um ensaio é provocado pelo interesse de um determinado patrocinador em contar com certas regiões de forma a atingir o número necessário de pacientes inscritos pretendidos em sua pesquisa. Esta decisão é orientada muitas vezes por um trabalho prévio de CRO's que possuem relativamente mapeado os locais com potencial de recrutar pacientes com as características desejadas. Sobre este ponto, #IP-Gastro menciona: “eles detectam né quem são as pessoas que já participam e que efetivamente incluem pacientes e essa coisa toda e convidam a gente”. O início costuma ser caracterizado por uma primeira sondagem, conforme a fonte complementa: “eles perguntam para a gente qual o nosso potencial de inclusão, né. E aí, em função disso, é ... essas respostas são dadas junto com minha coordenadora de centro “.

A partir da verificação entre as partes de que é possível uma colaboração no estudo, então inicia-se um trabalho de preparação de documentos regulatórios e contratuais junto ao CEP da instituição e a interveniente administrativa responsável. Os coordenadores de pesquisa dos investigadores são encarregados em grande medida de organizar o conjunto de documentos exigidos.

Com a aprovação do estudo, inicia-se o processo de recrutamento e conseqüentemente o contato com os pacientes, que em muitos casos eram tratados por outros médicos (antes de ingressarem no estudo). #IP-Gastro aborda sobre esta atuação inicial:

“a gente explica como é que funciona o estudo clínico; o protocolo clínico; que ele pode estar usando inicialmente o placebo ou não; quanto tempo isso vai durar; e o que vai acontecer se ele piorar durante o estudo. Então a gente explica exatamente o que vai acontecer e, uma vez que o estudo terminar, ele volta para o médico dele”.¹²

¹² O processo na condução de ensaios clínicos de uma generalizada foi apresentado no Capítulo 1.

Deste ponto em diante, as ações conduzidas em um ensaio seguem caminhos diferentes, como aborda um@ das coordenador@s entrevistad@s: “Cada estudo vai ter o que a gente fala: o seu cronograma ... Com relação às funções depende muito de cada estudo.” Com vistas a tentar ilustrar como partes das atividades ocorrem em cada um dos locais anteriormente apresentados, a alternativa foi utilizar um protocolo clínico específico seguido por cada um dos investigadores (#IP-Gastro; #IP-Neuro e #IP-Endócrino).

A intenção é “reencenar” alguns dos procedimentos contidos nos protocolos selecionados. Afinal, se os métodos presentes nestes documentos são seguidos pelos pesquisadores e equipes numa atividade performativa¹³, é possível então, com o conhecimento prévio de parte das entidades e dos locais, reconstruir algumas destas cenas, isto é, recontá-las. As seções seguintes apresentam procedimentos, ou cenas, extraídas de 3 protocolos clínicos. O primeiro protocolo foi utilizado pela rede local de #IP-Gastro e aborda um estudo de fase III de *Vedolizumab* em pacientes com Colite Ulcerativa. Em seguida é apresentado um protocolo utilizado por #IP-Neuro sobre a substância #TM em pacientes com a doença rara #A. E, por fim, um protocolo de fase II em que #IP-Endócrino e sua equipe investigam Pasireotide LAR em pacientes com adenoma hipofisário.

Antes de tratar sobre cada estudo presente em um protocolo, alguns pontos devem ser destacados. Os ensaios compreendem um período delimitado de semanas e os procedimentos realizados nos locais de pesquisa ocorrem em função das dezenas de visitas dos pacientes durante a sequência da pesquisa. Ao todo são mais de 30 procedimentos estabelecidos por cada protocolo. Em cada um dos encontros com os pacientes, uma série de procedimentos podem ser realizados e os eventos produzirem outras sequências de rotinas envolvendo a equipe. A intenção é apresentar integralmente estes procedimentos de cada protocolo, mas descrever somente algumas cenas envolvidas em parte dos procedimentos. Os procedimentos com as cenas apresentadas seguem grifados e destacados em negrito nos próximos quadros apresentados.

¹³LAW, J.; SINGLETON, V. ANT and Politics: Working in and on the World. *Qualitative Sociology*, v. 36, n. 4, p. 485–502, 2013.

Estudo 1 com #IP-Gastro

Quadro 12 - Informações preliminares do ensaio clínico de participação de #IP-Gastro

Protocolo MLN0002SC-3027 / Estudo de 68 semanas

Estudo de Fase 3, randomizado, duplo cego e controlado por placebo, com um grupo de Vedolizumab IV como referência, para avaliar a eficácia e segurança de administrado por via subcutânea como terapia de manutenção em participantes com Colite Ulcerativa moderada a gravemente ativa que atingiram resposta clínica após terapia intravenosa com Vedolizumab.

Fonte: elaboração própria com base no protocolo analisado

Foram identificados 42 procedimentos no protocolo clínico. Os procedimentos estão separados em dois blocos nos quadros seguintes. São eles: “Avaliações, questionários e análise de documentos” e “Exames, coletas de material e dosagens”.¹⁴

Quadro 13 - Procedimentos listados no protocolo: avaliações, questionários e análise de documentos

Consentimento informado; Consentimento para análise farmacogenômico (opcional); Registrar o sujeito nos sistemas de resposta interativa da Web (IWRS); Demografia; Tabagismo; Terapias anteriores para Colite Ulcerativa; Instrução de diário; Medicamentos e procedimentos concomitantes; Inscrição IWRS; Randomização IWRS; Avaliação da elegibilidade para extensão de rótulo aberto; resultado relatado pelo paciente (PRO) - **questionários IBDQ** e EQ-5D; questionário WPAI (Produtividade no Trabalho e Diminuição da Atividade) em colite ulcerativa; Eventos relacionados a Colite Ulcerativa; avaliação de eventos adversos; avaliação de eventos adversos graves;

Fonte: elaboração própria com base no protocolo analisado

¹⁴ Maiores detalhes sobre estes procedimentos estão presentes no Anexo 1A.

Quadro 14 - Procedimentos listados no protocolo: exames, coletas de material e dosagens

Exame físico; Sinais Vitais; Eletrocardiograma de 12 derivações; **Rastreo de tuberculose**; **Sigmoidoscopia flexível**; Amostras de tecido do cólon; sangue farmacogenômico (DNA genômico + RNA); Dosagem de Vedolizumab às cegas intravenosa; Dosagem de Vedolizumab às cegas subcutânea; Teste sérico gravidez; Teste de gravidez de urina; rastreamento de HBV, HCV, HIV; hormônio folículo-estimulante FSH; química clínica; hematologia; Coagulação; Urinálise; Avaliação farmacocinética. (PK); avaliação de anticorpo anti-vedolizumab (AVA); Calprotectina fecal; Amostra de fezes de Clostridium difficile; lista de verificação de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML)

Fonte: elaboração própria com base no protocolo analisado

O Número de visitas compreendeu um total de 19 encontros, onde 13 foram responsáveis pela fase de manutenção da terapia. Os eventos são discriminados no quadro seguinte.

Quadro 15 - Visitas realizadas durante a execução do protocolo

manutenção (6,7,8,9,10,11,12,13,14, 15, entre visitas), Visita de acompanhamento de segurança (16); visita não programada

Fonte: elaboração própria com base no protocolo analisado

Cena 1- Questionário IBDQ¹⁵ (presente nos encontros 10 e 15)

Um sub-investigador de #IP-Gastro recebe na sala de consulta do Centro de Pesquisa Clínica em Gastroenterologia o paciente inscrito no ensaio. No encontro o sub-investigador abre a pasta do paciente em formulário padronizado contendo questões sobre doença inflamatória intestinal. O sub-investigador pergunta ao paciente sobre seus sintomas, aspectos emocionais e sociais e anota as respostas no formulário. Em seguida, #IP-Gastro confere as respostas, assina o formulário e o encaminha para @ coordenador@ de pesquisa, @ qual alimenta estes dados na ficha clínica dentro de um programa de computador da patrocinadora.

¹⁵ IBDQ O Questionário de Doença Inflamatória Intestinal de 32 itens (IBDQ-32) e é o instrumento mais frequentemente usado para capturar a qualidade de vida específica da doença em ensaios clínicos randomizados para colite ulcerativa.

Cena 2 - Rastreo de Tuberculose¹⁶ - (presente da fase de triagem)

O candidato a ingressar no ensaio passa por algumas baterias de exames para verificar se atende aos critérios de inclusão. Ele não pode manifestar tuberculose latente e precisa realizar o teste IGRA para obter a confirmação. O paciente é encaminhado para um laboratório particular para realização do teste. O resultado é enviado para o Centro de Pesquisa Clínica de Gastroenterologia. @ coordenador@ anexa o resultado na pasta do paciente. #IP-Gastro verifica o resultado e assina a folha que contém o exame.

Cena 3 - Sigmoidoscopia Flexível¹⁷ - (presente na fase de triagem e no encontro 15)

O paciente permanece sendo acompanhado durante o estudo. No encontro de número 15 é necessário avaliar através de exame endoscópico se sua inflamação intestinal está regredindo com o remédio experimental. O paciente é direcionado ao Serviço de Gastroenterologia para realizar o exame. Ele recebe um sedativo e o gastroenterologista então introduz o tubo colonoscópio, observando a filmagem através do processador do equipamento. A imagem é gravada em uma mídia de DVD. A secretária posta a mídia óptica para um laboratório central no exterior. O laboratório central interpreta as imagens e emite um laudo que então é enviado para o Centro de Pesquisa em Gastroenterologia. @ coordenador@ anexa o documento na pasta do paciente e alimenta os dados sobre o resultado na ficha clínica. #IP-Gastro verifica o resultado e assina.

¹⁶ O QuantiFERON®-TB Gold (QFT) é um exame de sangue que ajuda a diagnosticar a infecção por tuberculose latente. O QFT, da Qiagen, é um exame IGRA (interferon-gamma release assay), considerado um grande avanço sobre o centenário exame cutâneo (PPD), trazendo maior precisão e resultados mais confiáveis. O teste de interferon-gama (Interferon Gama Release Assay - IGRA) possui duas técnicas comercializadas internacionalmente: o QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QTF) e T-SPOT. Ambos são aprovados pelo FDA (US Food and Drug Administration), Health Canada e CE (Comitê Europeu), porém apenas o QTF possui registro no Brasil.

¹⁷ Durante o exame de sigmoidoscopia, um tubo fino e flexível (sigmoidoscópio) é inserido pelo reto. Uma câmara de vídeo pequena na ponta do tubo permite que o médico veja dentro do reto e a parte do cólon correspondente ao sigmóide.

Estudo 2 com #IP-Neuro.

Quadro 16 - Informações preliminares do ensaio clínico de participação de #IP-Neuro

protocolo B3461028 / Estudo de 120 semanas
Estudo de fase 3, multicêntrico, internacional, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da administração oral diária de #TM 20 mg ou 80mg em comparação com placebo, em pacientes diagnosticados com cardiomiopatia associada à doença rara #A

Fonte: elaboração própria com base no protocolo analisado

Foram identificados 42 procedimentos no protocolo clínico. Os procedimentos estão separados em dois blocos nos quadros seguintes. São eles: “Avaliações, questionários e análise de documentos” e “Exames, coletas de material e dosagens”.¹⁸

Quadro 17 - Procedimentos listados no protocolo: avaliações, questionários e análise de documentos

Consentimento informado e liberação do formulário de informações médicas; Histórico médico; Classificação de fumo e álcool; Revisão dos critérios de entrada; Randomização; teste de caminhada de 6 minutos (6MWT); O Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ) ; questionário EQ-5D-3L; Avaliação Global do Paciente (PGA); NYHA - classificação da New York Heart Association; medicamentos concomitantes ; **Registrar a adesão a dosagem**; Relatório de eventos adversos; Determinação de hospitalização; Documentação de transplante vital e status do implante; Discussões sobre contracepção

Fonte: elaboração própria com base no protocolo analisado

Quadro 18 - Procedimentos listados no protocolo: exames, coletas de material e dosagens

Exame físico (completo); Breve exame físico; Altura; Peso; Eletrocardiograma de 12 derivações; Sinais vitais; **Ecocardiograma**; **Biópsia de tecido**; Hematologia; Química do Soro; Coagulação (INR, PT - Local); Proteína de ligação ao retinol; Sorologia (HBsAg, anti-HCV e HIV); Teste de soro / urina para a# primária (cadeia leve) (AL); Urinálise; **Genotipagem**; Teste de gravidez; Estabilização de TTR, concentração de oligômero de TTR e concentração de TTRg; Concentração de oligômero TTR na urina; Concentrações de Tafamidis; Concentrações de Tafamidis (para indivíduos recebendo diálise ou hemofiltração); Concentração de diflunisal; Amostra farmacogenética; NT - proBNP, troponina ; Registro de tempo de dosagem; Dispensar medicação às cegas;

Fonte: elaboração própria com base no protocolo analisado

¹⁸ Maiores detalhes sobre estes procedimentos estão presentes no Anexo 1B.

O número de visitas compreendeu um total de 15 encontros.

Quadro 19 - Visitas realizadas durante a execução do protocolo

triagem, visita de linha de base, semana 2, mês 1, mês 3, mês 6, mês 9, mês 12, mês 15, mês 18, mês 21, mês 24, mês 27, mês 27, mês 30 ou descontinuação antecipada

Fonte: elaboração própria com base no protocolo analisado

Cena 1 - Genotipagem¹⁹ (triagem)

Um indivíduo recebe a informação de um familiar paciente de que a doença rara #a da qual foi diagnosticado tem um componente hereditário e de que o diagnóstico precoce é determinante para o controle. Ele informa que o Centro #P realiza teste genético gratuito. O familiar preocupado se direciona ao centro #P para verificar se também possui a mutação associada à doença. Ele realiza uma consulta com #IP-Neuro. Em seguida é encaminhado para uma outra sala de consulta onde um dos coordenadores abre um dos kits diagnósticos fornecidos pela indústria. O coordenador de pesquisa retira do frasco o swab e coleta a mucosa bucal do paciente por meio de esfregaço. Ele acondiciona o cotonete de volta ao frasco e o material é enviado para um laboratório conveniado responsável por detectar se a presença da mutação genética característica da doença. O resultado confirma a mutação. #IP-Neuro conversa com o paciente e lhe apresenta um estudo de medicamento experimental em recrutamento e com boas possibilidades de conter a longo prazo a doença. Ele decide participar. O resultado do teste genético é então anexado à pasta do paciente com a assinatura de #IP-Neuro validando o exame.

Cena 2 Ecocardiograma²⁰ - (triagem, mês 6, mês 18, mês 30 ou descontinuação antecipada).

O paciente se dirige para uma das salas de consulta do Centro #P que contém o ecocardiograma. O sub-investigador cardiologista direciona o transdutor sobre o peito do

¹⁹ Teste de genotipagem identifica se um indivíduo terá ou não maior propensão a desenvolver (manifestar) uma determinada característica de interesse. aqui no caso a #a. No estudo: Indivíduos sem genotipagem prévia exigirão a coleta de uma amostra de sangue para teste de genótipo TTR. A amostra será enviada a um laboratório de referência para sequenciamento genômico completo. Os testes genéticos são realizados em uma amostra. Por exemplo, um procedimento denominado esfregaço bucal usa uma pequena escova ou cotonete para coletar uma amostra de células da superfície interna da bochecha. Genotipagem - não necessária para indivíduos com genotipagem previamente documentada. Nesses casos, o resultado original do laboratório, ou cópia, será arquivado como documentação de origem;

²⁰ Um ecocardiograma (eco) é um teste de ultrassom que faz imagens do coração em movimento. ... Strain imaging avalia a função do músculo cardíaco (miocárdio) usando ultrassom cardíaco. Este método é usado para identificar mudanças sutis na função cardíaca.

paciente e analisa no monitor as imagens fornecidas pelo ultrassom. Uma mídia com a filmagem é produzida. O sub-investigador emite o laudo técnico. O material é encaminhado para um dos coordenadores de pesquisa que anexa na pasta do paciente e preenche os resultados na ficha clínica localizada no programa de computador da patrocinadora. #IP-Neuro recebe a pasta do paciente com o resultado do exame, verifica o laudo e assina.

Cena 3 - Biópsia de tecido²¹ - (triagem)

Para que o paciente candidato a ingressar no estudo seja inscrito é preciso comprovar por determinados exames que de fato tenha a doença rara #a manifestada. Seguindo as exigências do protocolo é necessário fornecer laudo sobre a confirmação da presença de determinados componentes depositados no tecido do indivíduo. O paciente então é encaminhado para um consultório fora do hospital para realizar a biópsia do tecido. Um pequeno fragmento de sua gordura abdominal é retirado por um profissional com o auxílio de uma pinça cirúrgica. O material retirado é colocado em um recipiente com formol tamponado e em seguida encaminhado para teste imuno-histoquímico. Um laboratorista, com o auxílio de um microscópio e de um reagente de cor depositado sobre o material, analisa o tecido. A cor observada indica a presença do componente no tecido e o laudo é encaminhado para o Centro #P. Um dos coordenadores arquiva o laudo na pasta do paciente e alimenta os resultados na ficha clínica. #IP-Neuro recebe a pasta com o laudo, confere o resultado e assina.

Cena 4 - Registrar adesão à dosagem²² - (triagem)

O paciente retorna ao Centro #P em mais uma de suas visitas. Ele porta consigo a carteira com os medicamentos que necessita tomar 4 vezes ao dia. O paciente é recebido por um dos coordenadores de pesquisa em uma das salas de consulta. Lá o coordenador lhe solicita que seja apresentada a carteira de medicamentos. O coordenador verifica pela

²¹ o tecido cardíaco ou não cardíaco será biopsiado. A Biópsia Endomiocárdica consiste na obtenção de pequenos fragmentos do músculo cardíaco para análise microscópica (estudo anatomopatológico). O procedimento é realizado, em geral, apenas com anestesia local. Após a anestesia, realiza-se a punção de uma veia femoral (na virilha) ou jugular (no pescoço). Introduce-se uma pinça especial de biópsia na veia, até o adequado posicionamento na cavidade do coração (ventrículo direito). Com essa pinça retira-se pequenos fragmentos do músculo cardíaco, que serão acondicionados em frascos apropriados e encaminhados ao Laboratório.

Existem vários exames que são fundamentais para diagnosticar #a. Em primeiro lugar, é necessária uma biópsia de tecido positiva para depósitos amiloides com coloração de vermelho do Congo, com a confirmação da presença de depósitos de Cadeia Leve kappa ou lambda por imunohistoquímica ou espectrometria de massa.

²² Dose oral de cápsulas moles de #TM de 20 mg ou 80 mg. A adesão à medicação é normalmente definida como uma proporção do número de doses do medicamento tomadas em relação ao número de doses prescritas durante um determinado período de tempo, por exemplo, como a proporção de posse do medicamento.

carteira as cápsulas vazias (sem medicamento) e se a quantidade é proporcional aos dias transcorridos. O coordenador aponta esta informação no registro das doses, presente na pasta do paciente. #IP-Neuro consulta a informação e assina.

Estudo 3 com #IP-Endócrino.

Quadro 20 - Informações preliminares do ensaio clínico de participação de #IP-Endócrino

protocolo CSOM230D2401 / Estudo de 24 semanas
Estudo de fase 2, aberto, de braço único, para avaliar a eficácia e a segurança de Pasireotide Lar no tratamento de pacientes com Adenomas Hipofisários clinicamente não funcionantes.

Fonte: elaboração própria com base no protocolo analisado

Foram identificados 33 procedimentos no protocolo clínico. Os procedimentos estão separados em dois blocos nos quadros seguintes. São eles: “Avaliações, questionários e análise de documentos” e “Exames, coletas de material e dosagens”.²³

Quadro 21- Procedimentos listados no protocolo: avaliações, questionários e análise de documentos

Formulário de Consentimento Livre e Esclarecido (SD); Demografia (DB); Diagnóstico e extensão da doença (DB); Histórico médico relevante / médico atual condições (DB); Avaliação dos critérios de inclusão / exclusão (SD); ECOG Performance status (DB); Eventos adversos (DB); Medicação anterior / simultânea (DB); Conclusão do estudo; Administração de Pasireotide LAR (DB)

Fonte: elaboração própria com base no protocolo analisado

²³ Maiores detalhes sobre estes procedimentos estão presentes no Anexo 1C.

Quadro 22 - Procedimentos listados no protocolo: exames, coletas de material e dosagens

Sinais vitais (DB); Exame físico (SD); Altura (DB); Peso (DB); **Avaliação dos sintomas / sintomas relacionados à doença (DB)**; Eletrocardiograma; Teste de gravidez de sangue; Hematologia (DB); Parâmetro de coagulação PT; Parâmetro de coagulação APTT; Urinálise (DB); **Glicemia em jejum, insulina** ; Hemoglobina Glicada, abreviada como Hb A1c; Química 6,8 (DB); teste de função hepática (ALT, AST, total bilirubin, albumin, ALP,γ-GT) (D); Sorologia. HBs-Ag and anti-HCV (D); Vitamina B12, ácido fólico 6; Avaliação hormonal; Avaliação da subunidade alfa; Avaliação do campo visual; Ultra-som da vesícula biliar (DB);_Ressonância magnética hipofisária / sela turcica; **Administração de Pasireotide LAR (DB)**;

Fonte: elaboração própria com base no protocolo analisado

O número de visitas compreendeu um total de 29 encontros.

Quadro 23 - Visitas realizadas durante a execução do protocolo

1-Triagem, 2-Inclusão, 3- Semana 3, 4- Semana 4, 401- Semana 7, 5- Semana 8, 6- Semana 11, 7- Semana 12, 8- Semana 16, 9- Semana 20, 10- Semana 24, 11 acompanhamento de segurança- Semana 28, extensão do estudo (11- semana 28, 12- semana 32, 402- semana 35, 13- semana 36, 14- semana 40, 15- semana 44, 16- semana 48, 17- semana 52, 18- semana 56, 19- semana 60, 20- semana 64, 21- semana 68, 22- semana 72, 23- semana 76, 24- semana 80, 25- semana 84, 26- semana 88, 27- semana 92, 2- semana 96) 29- acompanhamento de segurança

Fonte: elaboração própria com base no protocolo analisado

Cena 1 Avaliação dos sintomas / sintomas relacionados à doença (DB)²⁴

#IP-Endócrino e um dos sub-investigadores se direcionam para a Unidade de Pesquisa Clínica. Lá eles atendem em um dos consultórios reservados um paciente candidato a ingressar no estudo. O paciente aborda sobre os sintomas que vem sentindo. O sub-investigador realiza anotações sobre estes sintomas no prontuário. Após a consulta, #IP-Endócrino revisa as anotações e assina.

²⁴ Os sintomas incluem alterações na visão ou dores de cabeça. Em alguns casos, os hormônios também podem ser afetados, interferindo nos ciclos menstruais e causando disfunção sexual.

Cena 2: Glicemia em jejum, insulina²⁵

O paciente se encaminha em jejum para a Unidade de Pesquisa Clínica. Lá uma técnica do Centro de Pesquisa em Neuroendócrino coleta o seu sangue. Ela leva o material para o nono andar, onde utiliza a máquina centrífuga do seu centro, de acordo com as instruções do manual técnico. O soro do material é obtido. O material é acondicionado pelo coordenador de pesquisa em uma caixa de transporte de acordo com as especificações internacionais e é embarcado para seguir em um avião rumo ao laboratório central de análises clínicas do ensaio (fora do Brasil). O laboratório recebe o material e realiza a análise. O resultado é enviado de volta para o Centro de Pesquisa em Neuroendócrino. O laudo do exame é arquivado na pasta do paciente e os resultados alimentados na ficha clínica pelo coordenador. #IP-Endócrino confere os resultados na pasta e assina.

Cena 3 - Administração de Pasireotídeo LAR (DB)²⁶

O coordenador retira o medicamento em pó e um diluyente do refrigerador do Centro de Pesquisa em Neuroendócrino. O profissional leva o material junto de uma seringa descartável para a unidade de pesquisa clínica. Lá o paciente aguarda o profissional em um dos consultórios reservados. O coordenador ao chegar dilui o medicamento e realiza a extração com a seringa descartável. O coordenador injeta a solução na região glútea do paciente. O procedimento é anotado pelo profissional na pasta do paciente indicando a dosagem e a data. Em seguida, #IP-Endócrino confere em sua sala, no Centro de Pesquisa em Neuroendócrino, o registro da dose aplicada e assina o papel.

²⁵ O Exame Insulina é usado para medir os níveis de insulina no sangue. O resultado dele ajuda no diagnóstico de insulinoma, que são tumores endócrinos, além de identificar resistência à insulina e insulina elevada, problemas que podem evoluir para doenças crônicas, como o diabetes. exame de glicemia ou glicemia em jejum é aquele que mede o nível de glicose (taxa de açúcares) na corrente sanguínea, feito a partir de uma coleta do sangue venoso e de um período de 8 horas de jejum sem alimentos ou bebidas, exceto água. O sangue e a urina devem ser coletados antes da administração do medicamento do estudo. Os pacientes devem estar em jejum de 12 horas.

²⁶ O medicamento do estudo é o pasireotídeo LAR na dose de 60mg a cada 28 ± 3 dias, por 6 meses, administrado como injeção intraglútea de depósito pelo corpo clínico ou profissional de saúde em cada local de pesquisa. A primeira dose de 60mg de pasireotídeo LAR IM será administrada na Visita 2, depois que todas as avaliações iniciais forem concluídas e a elegibilidade para participar do estudo for confirmada. Para pacientes incapazes de tolerar o esquema de dosagem especificado no protocolo, uma redução da dose para 40 mg é permitida. Pacientes incapazes de tolerar a dose mínima de pasireotídeo LAR de 40 mg serão descontinuados do estudo.

Redes discursivas

As cenas descritas são capazes de fornecer, em poucas palavras, uma quantidade significativa de entidades sociotécnicas mobilizadas durante as ações. Ainda que tais descrições sejam imprecisas e não contemplem toda a riqueza de detalhes presentes em um evento, elas proporcionam identificar como tantos elementos agem no lugar dos investigadores clínicos. Por sinal, os investigadores pouco estão presentes nas cenas e surgem, na maioria dos casos, ao final do processo, para validar as ações. Basta retornar as cenas e identificar suas aparições ao final:

- “Em seguida, #IP-Gastro confere as respostas, assina o formulário e o encaminha para @ coordenador@ de pesquisa”;
- “ #IP-Endócrino confere os resultados na pasta e assina”;
- “#IP-Neuro consulta a informação e assina”.

Como anteriormente mencionado, as cenas foram recontadas pelos procedimentos informados nos protocolos, com base naquilo que foi observado em visitas aos locais e entrevistas com parte dos envolvidos. Mesmo com a liberdade em recontar os fatos, não há uma história ficcional nestas ações, pois os próprios envolvidos atestam por meio de suas falas que as relações dos investigadores com as entidades mobilizadas, em grande medida, ocorrem através dos documentos. Diz uma das coordenador@s, por exemplo:

“tudo que é regulatório, que a gente encaminha para o comitê de ética tem que ser assinado por #IP-Endócrino ... Tudo tem que ser assinado por #IP-Endócrino. Todos os relatórios de monitoria, até mesmo, por exemplo, CRF (que é onde a gente recebe os dados que a gente coleta dos pacientes) ... todos (documentos) passam pela aprovação de #IP-Endócrino, pela assinatura de #IP-Endócrino.”

#IP-Gastro corrobora quando em resposta, menciona sobre o que efetivamente passa pelo seu controle. Diz #IP-Gastro:

“Passa tudo! Então passa desde os contratos, passam os exames laboratoriais (que eu tenho que rever, checar se tá tendo algum tipo de problema em relação a eles), passa é ... todos os laudos passam, a parte de prontuário passa toda, se tiver algum evento adverso eu tenho que assinar, então passa tudo”.

Os Investigadores clínicos estão em todo lugar e ao mesmo tempo em lugar quase algum.²⁷ Tudo passa aos olhos dos investigadores. Cada fato ocorrido é capturado por registros que ao final chegam às mãos dos investigadores, sendo chancelados por suas assinaturas que validam as práticas realizadas. Esta situação comprovada conduz a pensar mais do que sobre o espaço local e retornar, ainda que brevemente, ao capítulo 3. Tanto no espaço micro (capítulo 5), quanto no macro (capítulo 3), a lógica parece ser a mesma. Se nas autorias dos artigos autores assinam publicações em que não coletaram necessariamente os dados nas localidades, mas assinam o texto mencionando: “Recrutamos pacientes”, há uma correlação expressa. Afinal, os investigadores locais realizam algo semelhante, pois deixam sua marca de autoria sobre os registros sem terem realizado verdadeiramente as ações.

Isto permite compreender mais sobre as posições ocupadas entre investigadores e suas assimetrias. O que é preponderante nestas relações não é ter a primazia em executar atividades, mas ter autoridade sobre elas, validando ou invalidando aquilo que é representado. No entanto, as comparações entre micro e macro, embora sigam a mesma lógica, possuem distinções. No espaço local a assinatura do investigador clínico na totalidade dos registros feitos por sua equipe cumpre uma dupla função. Há o poder de controle do investigador sobre aquilo que se passa na sua localidade, mas também há um controle do patrocinador sobre o próprio investigador clínico da localidade. Ter sua assinatura nas ações registradas também representa ser controlado pelo patrocinador, que se certifica que de fato tudo passou aos olhos do investigador e de que ele portanto assume a responsabilidade sobre os fatos ocorridos.

Outro ponto a se destacar é que seu controle não é efetivamente sobre o trabalho de sua equipe. Na ausência do investigador nos lugares onde as ações ocorrem, alguma falha pode ser ocasionada por algum dos profissionais colaboradores e não há como o investigador clínico intervir, afinal ele não está presente fisicamente nestes lugares em muitas das ocasiões. Isto permite dizer que o controle na realidade não é sobre o trabalho, mas sobre as representações deste trabalho desempenhado. A afirmativa pode ser melhor assimilada com um exemplo. Se um procedimento de laboratório na coleta de sangue é feito de uma forma diferente do manual técnico, os resultados fornecidos pelo exame apresentam valores discrepantes e o investigador clínico quando lê o exame os identifica. A trajetória do procedimento é refeita. O erro é identificado. O procedimento é refeito e os dados validados

²⁷ HARAWAY, Donna. Saberes localizados: a questão da ciência para o feminismo e o privilégio da perspectiva parcial. **Cadernos pagu**, n. 5, p. 7-41, 1995.

são os da segunda operação. Não há como conter os eventos anteriores, mas sim como validar qual das práticas deve ser considerada, no caso a segunda prática realizada.

Toda materialidade envolvida nos processos tende a ser capturada e virar informação facilmente transportável para qualquer lugar. Isto permite o controle do investigador clínico sobre sua localidade, como também permite o controle do patrocinador sobre os diferentes lugares participantes da pesquisa. Isto fica claro ao recontar parte do processo com o exemplo colocado pelas sentenças a seguir. Um kit diagnóstico chega ao local, o técnico abre o pacote e pega o tubo coletor. O tubo coletor é preenchido com sangue do paciente. O tubo agora é a amostra biológica e viaja para um laboratório central. A amostra é analisada e o exame é processado. A amostra é descartada e o exame viaja novamente para o local da pesquisa. Os dados do exame entram na ficha clínica e estes dados se juntam a mais dados do paciente. Os dados do paciente se juntam aos dados de mais pacientes. Os muitos dados dão lugar a um determinado desfecho, que por conseguinte fornece uma resposta sobre a terapia e em último grau a significa como segura e eficaz, ao passo que depois não é preciso mais mencionar que ela é segura e eficaz, mas apenas que é a terapia para determinada condição de saúde.

Em suma, nestas muitas relações o que parece predominar, mais do que entidades participando efetivamente junto de ações é uma relação discursiva. Os investigadores nomeiam através da palavra quem serão os membros participantes de sua equipe. Estas entidades humanas são criadas a partir de delegações de competência. As relações dos profissionais delegados com o investigador são ocasionadas, sobretudo, através dos documentos, pois aquilo que ocorre é registrado e chega ao seu conhecimento como informação que apenas passa a existir verdadeiramente por intermédio de sua assinatura. O investigador cria as entidades e as atividades desempenhadas no campo das representações, falando por elas, ao lugar delas, através de sua assinatura validadora. Não há como refutar que o investigador é a própria rede local.

UNIDADE III

Capítulo 6

Por uma abordagem crítica dos ensaios clínicos

Figura 1 - Garra mecânica



Fonte: banco de imagens públicas / autor desconhecido

A imagem indicada no texto introdutório é resgatada para o desfecho desta tese. A garra em ação representa uma metáfora sobre a realização do trabalho em serventia de mãos limitadas, que jamais teriam o poder de alcançar sozinhas os seus interesses. No entanto, a garra é apenas uma parte elementar deste processo. Outras entidades sociotécnicas são mobilizadas para estender o alcance das mãos aos itens de desejo de uma forma cada vez mais acessível, até que os elementos interessados estejam adaptáveis na “*ponta dos dedos*”, descartando-se inclusive a permanência da garra.

Figura 23 - Dedos humanos



Fonte: banco de imagens públicas / autor desconhecido

Todo o esforço mobilizado ao final concentra-se em um pequeno item encapsulado. Em seu interior não estão contidas apenas substâncias químicas/biológicas, mas as relações sociotécnicas de sua produção simbólica, mesmo que agora estes elementos sejam apagados como uma caixa-preta deste processo.

O que permite refletir com base na observação apresentada é que o poder da significação está diretamente associado à capacidade de reunir tantos elementos em favor de um mesmo projeto, condensado tudo que foi mobilizado de maneira que não seja mais necessário sequer contar com seus participantes, mas apenas com suas representações. O poder está em capturar tantas coisas para ao final produzir apenas uma, sendo representante máximo de tudo que foi investido. A Teoria ator-rede, neste sentido, fornece um referencial satisfatório para exercer este tipo de leitura aplicada aos ensaios clínicos.

De certo modo, este último capítulo “por uma abordagem crítica” pode ser compreendido, seguindo um processo similar, isto é, uma tentativa de construção inicial visando condensar todo o esforço dos capítulos anteriores em favor de um único conceito: “máquina de significação”. A expressão do conceito permite unificar todos os capítulos sem a necessidade de percorrer futuramente seus caminhos, ou ter de mencioná-los novamente. Algo similar ao exemplo da drágea, onde o coletivo sociotécnico torna-se acessível, “na ponta dos dedos”. No caso da palavra, esta representa o trabalho em reunir todo esforço intelectual analisado, a fim de alcançar um conceito inteligível, “na ponta da língua”. Neste exercício de construção em favor do conceito, algumas referências observadas na tese são destacadas como últimas considerações.

As patrocinadoras farmacêuticas são as máquinas de significação. Seus modos de funcionamento reproduzem uma lógica industrial capaz de mobilizar um elevado número de entidades como nenhuma outra é capaz de realizar. Isto permite controle sobre os processos de produção das evidências e ausência de concorrentes que possuam a mesma estrutura para discordar delas. A máquina tem a habilidade de capturar aqueles que podem contribuir em seu favor e ao mesmo tempo inviabilizar outras formas destes realizarem suas próprias maneiras de significar as terapias medicamentosas. Isto é algo patente ao observar que os investigadores clínicos que conduziam ensaios clínicos nacionais ao ingressarem no trabalho com a indústria passam exclusivamente a conduzir os ensaios multicêntricos internacionais.

Embora seja um cenário predominante, os investigadores alistados não ocupam apenas o papel da garra, como simplesmente coletores de dados que abastecem as centrais de cálculo. Alguns investigadores, excepcionalmente, exercem papéis mais contundentes no processo de significação. Um exemplo disto, foram as colaborações pontuais observadas em interpretação

de dados em artigos publicados ou na colaboração pontual em desenhos de protocolo. De todo modo, estes relatos observados mostram que estas são concessões pontuais que não retiram a centralidade inerente à máquina em determinar suas convicções perante os demais participantes. Afinal, as métricas e estatísticas planejadas para os desfechos clínicos dos estudos, a análise final dos dados e a última palavra sobre o que é produzido e veiculado, permanecem sob o controle das patrocinadoras farmacêuticas situadas no Norte Global.

Tratar desta entidade como máquina deve-se ao fato de que esta estrutura montada raramente revela a identidade dos seus projetistas, mas em substituição, simplesmente apresenta as operações de maneira despersonalizada, como se funcionasse independente daquele que exerce seu controle. A máquina, portanto, é uma estrutura de pensamento que recai sobre as formas de se desenhar e conduzir protocolos a partir de uma herança colonial. Isto fica claro quando elementos de suas práticas são desvelados tornando flagrante a origem destas pesquisas (representadas pelas patrocinadoras do Norte Global), bem como as formas de generalização que classificam e selecionam pessoas e doenças sem considerar suas singularidades.

Ao mesmo tempo a máquina, insensível aos locais, dispõe de elevado grau de conhecimento sobre certas localidades, reconhecendo onde estão situados pacientes de determinadas enfermidades, centros de pesquisa e lideranças locais, tendo estes dados mapeados com maior precisão do que muitas vezes os próprios locais representados.

Por outro lado, os investigadores locais quando aderem ao trabalho da máquina podem extrair algumas vantagens desta relação, mesmo que em parte abdicuem de desenhar suas próprias pesquisas. O encontro com a máquina em alguns casos favorece a obtenção de recursos financeiros e aquisição de equipamentos, insumos e recursos humanos locais. Estes recursos são utilizados para a condução dos ensaios clínicos, mas também aproveitados para o desenvolvimento de pesquisas de outra natureza, assistência médica e além da formação de alunos no espaço local, o que dificilmente seria possível com a limitação de recursos advindos de investimento público.

A possibilidade destes investigadores manterem contato e conseqüentemente continuidade de recursos financeiros parece ser o fator que os mantém permanentemente alistados ao projeto da máquina, sem que nunca ocupem o papel de discordantes. Assim, na produção local de suas pesquisas, conforme observado em capítulos anteriores, eles retransmitem em seus artigos as evidências fornecidas pelos ensaios, sem jamais questionarem a validade sobre as evidências terapêuticas fornecidas pelos ensaios de que participaram. Isto possibilita manter todos os investigadores locais continuamente alistados ao

projeto das farmacêuticas, algo que também representa a impossibilidade de leituras situadas sobre os resultados, permanecendo lacunas encobertas em detrimento das generalizações. Mais do que esta disciplina imposta de forma sofisticada há ainda uma relação de expropriação dos dados em que a máquina é detentora dos registros locais sobre os pacientes que ingressam no ensaio, impedindo publicações sem seu consentimento. Este é um dos mecanismos da máquina em manter suas evidências incontestáveis.

Mesmo sob este regime de controle, os investigadores locais assumem diferentes perfis e não há como generalizar de imediato que, pelo fato de suas localizações geográficas, necessariamente, que eles exerçam papéis de menor relevância. Estar entre sujeitos e objetos talvez seja mais adequado do que firmá-los em um determinado ponto. Ademais, as máquinas privam de um modo geral investigadores de qualquer parte do mundo em agirem incisivamente no planejamento dos estudos e análise de seus dados (etapas centrais na significação). Ao passo que também a máquina propositalmente intensifica sua proximidade com aqueles investigadores os quais lhe permitam obter maiores vantagens, como maior número de pacientes recrutados ou credibilidade dos ensaios por se associar a uma liderança médica de destaque.

Embora observado apenas em único caso neste trabalho, existe a chance de investigadores clínicos, por iniciativa própria, formularem projetos de ensaios que traduzem o interesse das patrocinadoras aos seus interesses particulares. Neste caso singular observado, o investigador assume maior controle sobre todo o processo de investigação, diferente das outras formas convencionais de trabalho junto com a indústria. Todavia, neste ponto sim, esta parece ser uma barreira na qual, dependendo da localização do investigador, seja praticamente inviável a concretização deste projeto. Não por acaso o investigador do caso assinalado era vinculado a uma universidade dos Estados Unidos, ao passo que no relato de um dos investigadores brasileiros acompanhados, o qual insistia em emplacar seu próprio projeto de pesquisa clínica com fomento da indústria, o desfecho se mantinha sem êxito. Estes são exemplos pontuais, mas parecem refletir parte desta assimetria de posições, dependendo de onde se esteja situado.

Resgatar a analogia das rodovias como formas de tecnologia, mencionada por Winner (2017)¹ no capítulo 1, permite defender uma aplicação talvez mais apropriada do que a noção de redes. Embora as relações sejam de fato transitórias e com múltiplas conexões, a topologia

¹ WINNER, Langdon. Artefatos têm política?. **Analytica**. Revista de Filosofia, v. 21, n. 2, p. 195-218, 2017.

da rede é influenciada pelo pensamento filosófico do rizoma², isto é, de uma estrutura com múltiplos ramos que podem se expandir de diferentes formas. No entanto, a fala de um dos entrevistados possibilita pensar em outra configuração, talvez mais adequada. A fonte entrevistada menciona em parte de seu relato ao abordar sobre sua interação com investigadores internacionais que estava “na carona”, junto com os principais centros do mundo. A palavra carona pode ser muito elucidativa neste contexto. Estar na carona significa estar junto, no mesmo lugar. Mas esta condição de pertencer a um mesmo lugar é enganosa, pois estar na carona, tomando a metáfora de um automóvel e das pistas, não representa possuir a direção sobre os rumos seguidos. A direção no volante é que efetivamente garante a decisão sobre as escolhas e os caminhos a serem adotados. No entanto, ter a direção pode não ser também plenamente satisfatório. E muitas ter a direção de um ponto do caminho não significa de fato uma autonomia, quando o que direciona verdadeiramente para os caminhos são as pistas que foram pavimentadas.

As máquinas de significação parecem funcionar deste modo como pistas e não como redes. Elas trazem para seu interior os alistados, de forma que quando os investigadores entram em seu domínio trafegam nas suas pistas controladas, que levam aos lugares que bem desejam. Ainda que no interior destas pistas existam formas de reprodução mais rizomáticas e possibilidades de escolha, negociação ou resistência, o que ocorre é que há uma estrutura mais rígida e difícil de ser alterada.

Isto não é algo facilmente desfeito ou desagregado como conexões de uma rede. Os investigadores alistados podem sair, outros podem chegar ao lugar, mas qualquer indivíduo presente tende a percorrer somente os locais autorizados, as vias pavimentadas previamente projetadas pela máquina, exatamente como o projeto das rodovias de Moses. Por vezes alguns podem assumir o volante de direção em certos pontos do percurso, mas as direções possíveis dependem do curso das pistas construídas. É desta tecnologia que reside o controle e poder de significar as terapias desenvolvidas como seguras e eficazes e que restringem os investigadores de uma maior colaboração.

Por último, esta tese foi conduzida para um elevado investimento empírico do qual as reflexões teóricas sobre os dados não foram aqui de todo esgotadas, mas que carecem de maior aprofundamento subsequente em continuidade de diálogo com o referencial teórico proposto. Ademais, os elementos trazidos ao texto são apenas um fragmento de uma extensa

² Um rizoma é uma estrutura componente em algumas plantas cujos brotos podem ramificar-se em qualquer ponto e transformar-se em um bulbo ou um tubérculo. Este rizoma pode funcionar como raiz, talo ou ramo, independente de sua localização na planta. Esta ideia foi apropriada como um conceito filosófico por Deleuze. DELEUZE, Gilles & GUATTARI, Félix. **Mil Platôs: capitalismo e esquizofrenia**. Rio de Janeiro: Ed. 34, 2000.

quantidade de dados coletados, os quais estão apresentados no apêndice desta tese e podem fornecer ainda muitas percepções fora ao que foi apresentado. Este trabalho representa não o fim, mas o começo de uma investigação, a qual requer sequência no aprofundamento teórico nos próximos trabalhos, acolhendo críticas e buscando diálogo inclusive com outras referências que permitam fortalecer o conceito embrionário de “máquinas de significação”. Portanto, este não é o ponto final, mas o início de uma trajetória ...

REFERÊNCIAS

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Por que pesquisa em saúde?** Brasília: Ministério da Saúde; 2007. (Série B. Textos Básicos de Saúde, Série Pesquisa para Saúde).

BRASIL. Ministério da Saúde. **Glossário temático: ciência e tecnologia em saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2013, p.27. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/glossario_tematico_ciencia_tecnologia_saude.pdf>. Acesso em 05 de maio 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 251, de 07 de agosto de 1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília, DF, 1997. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/16360.htm>. Acesso em: 15 de outubro de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Normas para pesquisa envolvendo seres humanos (Res. CNS n.o 196/96 e outras).** Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 200, de 26 de dezembro de 2017. Estabelece os requisitos mínimos para a concessão e renovação do registro de medicamentos. Brasília, DF, 2018. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3836387/%283%29RDC_200_2017_COMP.pdf/6316bee6-095d-426b-9398-6b1f659078b5>. Acesso em: 15 de outubro de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria 911, de 12 de novembro de 1998. **Orienta sobre pedidos de autorização para realização de Pesquisa Clínica com Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Novos.** Brasília, DF, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual para a notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos.** Brasília: Ministério da Saúde, 2016a. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/181267/001073818.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 15 de outubro de 2020.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Lei 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, DF, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Manual operacional para comitês de ética em pesquisa.** Brasília: Ministérios da Saúde, 2002. Disponível em: <<http://educacaosuperior.cneec.br/documentos/f3ac080023f0d89dc87d00ad2133ecc0>>. Acesso em: 15 de outubro de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Glossário temático: projeto de terminologia em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004, p.50. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/glossario_ms.pdf>. Acesso em 05 de maio 2020.

ADAMS, Vincanne et al. The challenge of cross-cultural clinical trials research: case report from the Tibetan autonomous region, People's Republic of China. **Medical Anthropology Quarterly**, v. 19, n. 3, p. 267-289, 2005.

ALFONSO, Fernando et al. Publication of Clinical Trials in Scientific Journals: Editorial Issues. **Revista Española de Cardiología (Internet)**, v. 59, n. 11, p. 1206-1214, 2006.

ANDERSON, W. Postcolonial Technoscience. **Social Studies of Science**, v. 32, n. 5, p. 643-658, 2002.

ANGELL, Marcia. **A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos**. Como somos enganados e o que podemos fazer a respeito. Rio de Janeiro: Record, 2007. p. 111-130, 151-186.

AVEZUM, A.; MOREIRA-FILHO, C. A.; HAMERSCHLAK; N. **Como organizar um Centro de Pesquisa Clínica: a experiência do Hospital Albert Einstein**. In: OLIVEIRA, Granville Garcia de. **Ensaio clínico: princípios e prática**. Brasília: Editora ANVISA, 2006, p.111-118.

AUSTRALIAN GOVERNMENT. National Health and Medical Research Council. What is a clinical trial? Disponível em: <<https://www.australianclinicaltrials.gov.au/what-clinical-trial>>. Acesso em: 16 fev. 2019.

AYRES, José Ricardo. Uma concepção hermenêutica de saúde. **Physis: revista de saúde coletiva**, v. 17, p. 43-62, 2007.

BANDEIRA, Lourdes. A contribuição da crítica feminista à ciência. **Revista Estudos Feministas**, v. 16, n. 1, p. 207-228, 2008.

BEETZ, Johannes. Material Semiotics and the Rhizomatic Subject. In: **Materiality and Subject in Marxism,(Post-) Structuralism, and Material Semiotics**. London: Palgrave Macmillan, 2016. p. 109-135.

BENDIT, Renata Kopel. **Manual do centro de pesquisa**. São Paulo: Dendrix, 2010, p.24-47, 57-114, 118-127, 155-165.

BHABHA, Homi K. **O local da cultura**. Belo Horizonte: Editora da UFMG, 2013.

BIAGGIONI, Italo. Industry-sponsored clinical research in academia. In: ROBERTSON, David. WILLIAMS, Gordon H. In: **Clinical and Translational Science: principles of human research**. London: Academic Press, 2009. p. 183-188.

BICUDO, Edison. **Pharmaceutical research, democracy and conspiracy: International clinical trials in local medical institutions**. London: Routledge, 2016.

BRAGA, Alcione Moraes de Souza. Monitoria de estudos clínicos. In: OLIVEIRA, Granville Garcia de. **Ensaio clínico: princípios e prática**. Brasília: Editora ANVISA, 2006, p. 232-237.

BRIVES, Charlotte; LE MARCIS, Frédéric; SANABRIA, Emilia. What's in a context? Tenses and tensions in evidence-based medicine. **Medical Anthropology**, v. 35, n. 5, p. 369-376, 2016.

BYNUM, William F.; BROWNE, E. Janet; PORTER, Roy (Ed.). **Dictionary of the History of Science**. Macmillan International Higher Education, 1981, p.412.

CALIFF, Robert M. Large Clinical Trials and Registries - Clinical Research Institutes. In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.349-353

CALLON, M. L'Agonie d'un laboratoire. In: CALLON, M. (Ed.). **La Science et ses réseaux**. Paris: Éditions La Découverte, 1989. p. 173–214.

CALLON, M. Some elements of a sociology of translation: domestication of the scallops and the fishermen of St Brieuc Bay. In: LAW, J. (Ed.). . **Power, action and belief: a new sociology of knowledge?** London: Routledge, 1986. p. 196–223.

CALLON, M. The Sociology of an Actor-Network: The Case of the Electric Vehicle. In: CALLON, M.; LAW, J.; RIP, A. (Eds.). . **Mapping the Dynamics of Science and Technology: Sociology of science in the real world**. London: The Macmillan Press, 1986b. p. 19–34.

CAMARGO JR, Kenneth Rochel de. A biomedicina. Physis: **Revista de Saúde Coletiva**, v. 15, p. 177-201, 2005.

CANGUILHEM, G. **O normal e o patológico**. Rio de Janeiro: Forense Universitária, 2009.

CASTRO, Regina Célia Figueiredo. Registros de ensaios clínicos e as consequências para as publicações científicas. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 42, n. 1, p. 31-35, 2009.

CHORGHADE, Mukund S. (Ed.). **Drug Discovery and Development**. Volume 2: Drug Development. New Jersey: John Wiley & Sons, 2007, p.364-374.

CHOPRA, Sameer S. Industry funding of clinical trials: benefit or bias?. **Jama**, v. 290, n. 1, p. 113-114, 2003.

Conselho Internacional para Harmonização de requisitos técnicos para produtos farmacêuticos de uso humano- ICH. Adendo integrado ao ICH E6(R1): **Guia de boas práticas clínicas**. Genebra: ICH, 2016.

CUMMINGS, Steven R. HULLEY, Stephen B. Redigindo uma proposta para solicitar financiamento de pesquisa. In: HULLEY, Stephen B. et al. **Delineando a pesquisa clínica**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2008, p.319-335.

DA ROCHA CARVALHEIRO, José; QUENTAL, Cristiane. Registro de ensaios clínicos: a discussão internacional e os posicionamentos possíveis para o Brasil. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde**, v. 1, n. 1, 2007.

DA SILVA, Luiza Rosângela et al. O ReBEC como repositório temático de ensaios clínicos e a cooperação internacional em pesquisa clínica. **Cadernos BAD**, n. 2, p. 165-170, 2014.

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

DELEUZE, Gilles & GUATTARI, Félix. **Mil Platôs: capitalismo e esquizofrenia**. Rio de Janeiro: Ed. 34, 2000.

EAGLETON, Terry. Versões de cultura. In: **A ideia de cultura**. São Paulo: Editora UNESP, 2011, p. 9-50.

EARDLEY, William. The literature review. In: PAGE, Piers et al. **An introduction to clinical research**. Oxford: Oxford University Press, 2012, p.1-12.

EPSTEIN, Steven. The construction of lay expertise: AIDS activism and the forging of credibility in the reform of clinical trials. **Science, Technology, & Human Values**, v. 20, n. 4, p. 408-437, 1995.

EPSTEIN, Steven. **Impure science: AIDS, activism, and the politics of knowledge**. Sacramento: Univ of California Press, 1996.

ESCOSTEGUY, Ana Carolina. Estudos Culturais: uma introdução. In: **O que é, afinal, Estudos Culturais?** Belo Horizonte: Autêntica Editora, 2010, p. 133-166.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Human regulatory. Clinical trials in human medicines, 2019. Disponível: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines>>. Acesso em: 16 fev 2019.

EUROPEAN PATIENTS' ACADEMY. Clinical trial, 2019. Disponível em: <<https://www.eupati.eu/glossary/clinical-trial/>>. Acesso em: 16 fev 2019.

FANON, Frantz. **Pele negra, máscaras brancas**. Salvador: Editora da UFBA, 2008.

FISHER, Jill A. Co-ordinating 'ethical' clinical trials: the role of research coordinators in the contract research industry. **Sociology of health & illness**, v. 28, n. 6, p. 678-694, 2006.

FISHER, Jill A. Institutional mistrust in the organization of pharmaceutical clinical trials. **Medicine, Health Care and Philosophy**, v. 11, n. 4, p. 403-413, 2008.

FLANAGIN, Annette; FONTANAROSA, Phil B.; DEANGELIS, Catherine D. Authorship for research groups. **JAMA**, v. 288, n. 24, p. 3166-3168, 2002.

FLECK, Ludwik. **Gênese e desenvolvimento de um fato científico** (Prefácio Mauro L. Condé. Trad. George Otte e Mariana Oliveira). Belo Horizonte: Fabrefactum, 2010

FRIEDMAN, Lawrence M. et al. What is the question? In: **Fundamentals of clinical trials**. London: Springer, 2010.

FRIEDMAN, Lawrence M. DIXON, Dennis O. Data and Safety Monitoring. In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.101-107.

GAD, Shayne C. SPAINHOUR, Charles B. Monitoring Ongoing Studies and Work. In: **Contract Research and Development Organizations: their Role in Global Product Development**. London: Springer, 2011, p.103-108.

GAD, C.; JENSEN, C. B. On the Consequences of Post-ANT. **Science, Technology, & Human Values**, v. 14, n. 2, p. 55–80, 2010.

GAMA, Ruy. **A tecnologia e o trabalho na história**. São Paulo: Nobel: Editora da Universidade de São Paulo, 1986, p.36-82.

GERMAIN, Diane C. St. Data Management in Clinical Trials In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.92-99.

GOBIERNO DE CHILE. Instituto de Salud Pública. Ensayos Clínicos, 2019. Disponível em: <http://www.ispch.cl/anamed/_ensayos>. Acesso em: 16 fev. 2019.

GOLDACRE, Ben. **Bad pharma: how drug companies mislead doctors and harm patients**. New York: Macmillan, 2014, p.122-239.

GO, Julian. **Postcolonial thought and social theory**. Oxford: Oxford University Press, 2016, p.1-63.

GOMES, R. D. P. et al. Ensaaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. **BNDES Setorial**, n. 36, p. 45–84, 2012.

GONÇALVES, Rafael Ramos et al. Merleau-Ponty, Sartre e Heidegger: três concepções de fenomenologia, três grandes filósofos. **Estudos e Pesquisas em Psicologia**, v. 8, n. 2, p. 402-435, 2008.

GOOD, M. J. D. Cultural studies of biomedicine: An agenda for research. **Social Science and Medicine**, v. 41, n. 4, p. 461–473, 1995.

GRADY, Deborah G. HULLEY, Stephen B. Implementing the Study and Quality Control. IN: HULLEY, Stephen B. et al. **Designing clinical research**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013, p.251-257.

GREIMAS, Algirdas Julien; COURTÉS, Joseph. **Dicionário de semiótica**. São Paulo: Cultrix, 1979.

GRANT, Jenna M. From subjects to relations: Bioethics and the articulation of postcolonial politics in the Cambodia Pre-Exposure Prophylaxis trial. **Social studies of science**, v. 46, n. 2, p. 236-258, 2016.

GUIMARÃES, Reinaldo. Bases para uma política nacional de ciência, tecnologia e inovação em saúde. **Ciência & saúde coletiva**, v. 9, p. 375-387, 2004.

HALL, Stuart. A centralidade da cultura: notas sobre as revoluções culturais do nosso tempo. **Educação & realidade**, v. 22, n. 2, 1997.

HALL, Stuart. Quando foi o pós-colonial? Pensando no limite In: **Da diáspora: identidades e mediações culturais**. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2006, p. 110-142.

HALL, Stuart. La cuestión de la identidad cultural. In: **Sin garantías: trayectorias y problemáticas en estudios culturales**, p. 363-401, 2010.

HANNERZ, U. Fluxos, fronteiras, híbridos. **Mana**, v. 3, n. 1, p. 7-39, 1997.

HARAWAY, Donna Jeanne. **Ciencia, cyborgs y mujeres: la reinención de la naturaleza**. Valencia: Universitat de València, 1995.

HARAWAY, D. **Primate visions: gender, race, and nature in the world of modern science**. New York: Routledge, 1989.

HARAWAY, D. Saberes Localizados: a questão da ciência para o feminismo e o privilégio da perspectiva parcial. **cadernos pagu**, n. 5, p. 7-41, 1995.

HARLAN, W. R. Clinical Trials. In: HEGGENHOUGEN, H. K. (Ed.). **International Encyclopedia of Public Health**. San Diego: Academic Press, 2008. p. 744-754.

HOMMA, Akira et al. Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 10, p. 671-696, 2003.

HORTON, Richard. The rhetoric of research. **BMJ**, v. 310, n. 6985, p. 985-987, 1995.

HOUAISS, Antônio; VILLAR, Mauro de Sales. **Dicionário Houaiss da língua portuguesa**. Rio de Janeiro: Objetiva, 2009, p.1821.

HULLEY, Stephen B. et al. **Delineando a pesquisa clínica**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2008.

HULLEY, Stephen B. NEWMAN, Thomas B. CUMMINGS, Steven R. Planning the Measurements: Precision, Accuracy, and Validity. In: HULLEY, Stephen B. et al. **Designing clinical research**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013, p.32-41.

IOANNIDIS, John PA; BOYACK, Kevin W.; BAAS, Jeroen. Updated science-wide author databases of standardized citation indicators. **Plos Biology**, v. 18, n. 10, p. e3000918, 2020.

JACOBSEN, Thomas M.; WERTHEIMER, Albert I. **Modern Pharmaceutical Industry: A Primer**. London: Jones & Bartlett Publishers, 2010, p. 1-29, 120-122, 131-154.

JAPIASSÚ, Hilton; MARCONDES, Danilo. Dicionário básico de. **Filosofia**. Rio de Janeiro: Zahar, 2008, p. 258, 326.

JASANOFF, S. Genealogies of STS. **Social Studies of Science**, v. 42, n. 3, p. 435–441, 2012.

JUNIOR, Bruno Rodolfo Schlemper. Acesso às drogas na pesquisa clínica. **Revista Bioética**, v. 15, n. 2, 2009.

KALDIS, Byron (Ed.). **Encyclopedia of philosophy and the social sciences**. Los Angeles: Sage, 2013, p.936.

KARP, Bárbara I. NUSSENBLATTY, Robert B. Writing a Protocol In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.483-489.

KELLER, Evelyn Fox. Qual foi o impacto do feminismo na ciência?. **cadernos pagu**, n. 27, p. 13-34, 2006.

KLEIN, V. P. **A pesquisa clínica no Brasil: uma análise preliminar a partir da RNPC**. [Dissertação] Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2015.

KLEIN, Vinicius Pellizzaro. Invisibilidade da Pesquisa Clínica no Brasil: considerações a partir de fontes de informação em Ciência & Tecnologia. **RECIIS (Online)**, 11(sup), p. 1-9, 2017.

KREIMER, P. Los estudios sociales de la ciencia y la tecnología: ¿son parte de las ciencias sociales? **Teknokultura**, v. 14, n. 1, p. 143–162, 2017.

KUHN, Thomas. **A Estrutura das Revoluções Científicas**. São Paulo: Perspectiva, 1978.

LAKOFF, Andrew. The Right Patients for the Drug: Pharmaceutical Circuits and the Codification of Illnes. In: **The Handbook of Science and Technology Studies**. 11 (Ed.). London: The MIT Press, 2008, .741-750

LATOUR, B. **Ciência em ação: como seguir cientistas e engenheiros sociedade afora**. São Paulo: Editora Unesp, 2000, p. 335-404.

LATOUR, Bruno. **The pasteurization of France**. Harvard: University Press, 1993.

LATOUR, B. **Ciência em ação: como seguir cientistas e engenheiros sociedade afora**. São Paulo: Editora Unesp, 2000, p. 335-404.

LATOUR, B.; WOOLGAR, S. **A Vida de Laboratório: a produção de fatos científicos**. Rio de Janeiro: Relume Dumará, 1995.

LAW, John. **Laboratories and texts**. In: Mapping the dynamics of science and technology. Palgrave Macmillan, London, 1986. p. 35-50.

LAW, J.; SINGLETON, V. ANT and Politics: Working in and on the World. **Qualitative Sociology**, v. 36, n. 4, p. 485–502, 2013.

LAW, J. After ANT: complexity, naming and topology John. In: LAW, J.; HASSARD, J. (Eds.). **Actor-network Theory and After**. Oxford: Blackwell Publishers, 1999. p. 1–14.

LAW, John. On sociology and STS. **The sociological review**, v. 56, n. 4, p. 623-649, 2008.
LOPES, Ilza Leite. Estratégia de busca na recuperação da informação: revisão da literatura. **Ciência da Informação**, v. 31, n. 2, p. 60-71, 2002.

LAW, J. STS as Method. In: FELT, U. et al. (Eds.). . **Handbook of Science and Technology Studies**. 4. ed. Cambridge: The MIT Press, 2017. p. 31–59.

LE MARCIS, Frédéric; ROUAMBA, George. Trial and routine: on the problematic relation between routine care and" private actors" within West-African health services (Burkina Faso). **Curare**, v. 36, n.3,2013.

LOOMBA, Ania. **Colonialism/postcolonialism**. Londres: Routledge, 2007.

LOPES, Renato D.; HARRINGTON, Robert A. **Compreendendo a pesquisa clínica**. Porto Alegre: AMGH Editora, 2015, p. 37.

LORETTO, Nelson Rubens Mendes. Plataforma Brasil: limites e desafios. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial**, v. 12, n. 1, p. 7-9, 2012.

LOUSANA, Greyce; ACCETURI, C.Estruturação de um centro de pesquisa, In: **Pesquisa clínica no Brasil**. Rio de Janeiro: Revinter, 2002, p.75-80.

LOUSANA, Greyce; ACCETURI, C. Plataforma Brasil - um mito que virou realidade. In: **Pesquisa clínica: Fluxos regulatórios no Brasil**. Rio de Janeiro: Revinter, 2013, p. 103-138.

MACHADO, M. H. P. T. Os Olhos do Império. Relatos de viagem e transculturação. **Revista Brasileira de História**, v. 20, n. 39, p. 281–289, 2000.

MACHIN, David; FAYERS, Peter M. Reporting. In: **Randomized clinical trials: design, practice and reporting**. London: John Wiley & Sons, 2010, p.140-143.

MALERBA, Franco; ORSENIGO, Luigi. The evolution of the pharmaceutical industry. **Business History**, v. 57, n. 5, p. 664-687, 2015.

MANNHEIM, Karl. **Ideologia e utopia**. Rio de Janeiro: Zahar Editores, 1972.

MARTIN, Emily. The egg and the sperm: How science has constructed a romance based on stereotypical male-female roles. **Signs: Journal of Women in Culture and Society**, v. 16, n. 3, p. 485-501, 1991.

MASSARO, Joseph. Experimental design. In: ROBERTSON, David. WILLIAMS, Gordon H. In: **Clinical and Translational Science: principles of human research**. London: Academic Press, 2009. p. 41-57.

MATTELART, Armand; NEVEU. **Introdução aos estudos culturais**. São Paulo: Parábola Editorial, 2006.

MATULA, Margaret A. Evaluating a Protocol Budget In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.491-498

MCGOEY, Linsey. Pharmaceutical controversies and the performative value of uncertainty. **Science as Culture**, v. 18, n. 2, p. 151-164, 2009.

MCNEIL, M. Introduction: Postcolonial Technoscience. **Science as Culture**, v. 14, n. 2, p. 105–112, 2005.

MCNEIL, M. **Feminist Cultural Studies of Science and Technology**. London: Routledge, 2007, p. 11-24.

MERTON, R. K. **The Normative Structure of Science**. In: MERTON, R. K. *The Sociology of Science*. Chicago: University of Chicago Press, 1973, p. 267-278.

MOL, A. Actor-Network Theory: sensitive terms and enduring tensions. **Zeitschrift für Soziologie**, v. 50, n. 1, p. 253–269, 2010.

NADKARNI, Prakash. Clinical Data Repositories: Warehouses, Registries, and the Use of Standards. In: **Clinical Research Computing: A Practitioner's Handbook**. London: Academic Press, 2016, p. 121-128.

NAYAR, Pramod K. **The postcolonial studies dictionary**. Oxford: John Wiley & Sons, 2015, p. 67-69, 118-120, 122-124, 132-134, 138-139, 158-160, 163-164.

NELSON, I. A. Semistructured Life History Calendar Method Ingrid. In: LIAMPUTTONG, P. (Ed.). **Handbook of Research Methods in Health Social Sciences**. Singapore: Springer Singapore, 2017. p. 1–19.

NIMMO, Richie. Actor-network theory and methodology: Social research in a more-than-human world. **Methodological Innovations Online**, v. 6, n. 3, p. 108-119, 2011.

NISHIOKA, Sérgio de Andrade; SÁ, Paula Frassinetti Guimarães de. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, n. 1, p. 60-62, 2006.

NOBRE, Moacyr Roberto Cuce; BERNARDO, Wanderley Marques; JATENE, Fábio Biscegli. A prática clínica baseada em evidências: Parte III Avaliação crítica das informações de pesquisas clínicas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 2, p. 221-228, 2004.

NUNES, João Carlos de Freitas Arriscado (Ed.) Laboratórios, escalas e mediações na investigação biomédica: a oncobiologia entre o global e o local. **Enteados de Galileu? a semiperiferia no sistema mundial da Ciência**. Porto: Afrontamento, 2001, p.33-69.

NUNES, J. A.; ROQUE, R. **Os estudos sobre a ciência**. In: NUNES, J. A.; ROQUE, R. (Eds.). *Objectos impuros: experiências em Estudos sobre a Ciência*. Porto: Edições Afrontamento, 2008. p. 13–35

OLIVEIRA, Maria Auxiliadora; BERMUDEZ, Jorge Antonio Zepeda; OSÓRIO-DE-CASTRO, Cláudia Garcia Serpa. **Assistência farmacêutica e acesso a medicamentos**. SciELO-Editora FIOCRUZ, 2007, p.39-41.

OLIVEIRA, Granville Garcia de. **Ensaio clínico: princípios e prática**. Brasília: Editora ANVISA, 2006.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Protocolo clínico. In: **Manual de boas práticas clínicas: documentos das Américas**. Santo Domingo: Organização Pan-Americana da Saúde; 2005.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos. Disponível em: <<https://www.who.int/ictrp/es/>>. Acesso em: 16 fev. 2019.

OSELKA, Gabriel Wolf; OLIVEIRA, Reinaldo Ayer de. **Conflito de interesses em pesquisa clínica**. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, 2007, p.36.

PAGE, Piers et al. Funding. In: **An introduction to clinical research**. Oxford: Oxford University Press, 2012, p.98-106.

PEREIRA, Maurício Gomes. Artigos científicos: como redigir, publicar e avaliar. In: **Artigos científicos: como redigir, publicar e avaliar**. 2013. p.193-326.

PETRYNA, Adriana. **When Experiments Travel: Clinical Trials and the Global Search for Human Subjects**. Princeton: Princeton University Press, 2009.

PESTRE, D. **Introduction aux science studies**. Paris: La Découverte, 2006.

PIACENTINI, P. Mudanças no MCTI e cortes no orçamento atrapalham desenvolvimento do setor. **Ciência e Cultura**, v. 68, n. 4, p. 06–08, dez. 2016.

PIAGGIO, Gilda et al. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. **Jama**, v. 295, n. 10, p. 1152-1160, 2006.

PIOVESAN, A.; TEMPORINI, E. R. Pesquisa exploratória: procedimento metodológico para o estudo de fatores humanos no campo da saúde pública. **Rev. Saúde Pública**, v. 29, n. 4, p. 318–325, 1995.

POLLOCK, A.; SUBRAMANIAM, B. Resisting Power, Retooling Justice: Promises of Feminist Postcolonial Technosciences. **Science Technology and Human Values**, v. 41, n. 6, p. 951–966, 2016.

POMBO, Olga. Interdisciplinaridade e integração dos saberes. **Liinc em revista**, v. 1, n. 1, 2005.

PRATT, Mary Louise. A crítica na zona de contato: nação e comunidade fora de foco. **Travessia**, n. 38, p. 7-29, 1999.

PRATT, Mary Louise. **Os olhos do império: relatos de viagem e transculturação**. Bauru: Edusc, 1999b, p.23-76.

PRIOR, Lindsay. **Using documents in social research**. Sage: London, 2003.

QUENTAL, C. M.; SALLES FILHO, S. S. Ensaio clínico em medicamentos: capacitação nacional para apoio à inovação farmacêutica. In: BUSS, P. M. **Medicamentos no Brasil: inovação e acesso**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008, p.129-144

RAJAN, Kaushik Sunder. **Pharmocracy: Value, politics, and knowledge in global biomedicine**. London: Duke University Press, 2017, p. 1-36, 193-228.

ROQUE, R. (Eds.). **Objectos impuros: experiências em Estudos sobre a Ciência**. Porto: Edições Afrontamento, 2008. p. 63–78.

ROSS, Joseph S. et al. Trial publication after registration in ClinicalTrials. Gov: a cross-sectional analysis. **PLoS Med**, v. 6, n. 9, p. e1000144, 2009.

ROSA, Eduardo Maffini da. LOPES, Edna de Freitas. **Pesquisa clínica: uma abordagem prática**. São Paulo: Ícone, 2011, p. 15, 56-61.

SAID, E. **Orientalismo: o Oriente como invenção do Ocidente**. São Paulo: Companhia das Letras, 1990.

SANTOS, Boaventura de Sousa. Para uma sociologia das ausências e uma sociologia das emergências. **Revista crítica de ciências sociais**, n. 63, p. 237-280, 2002.

SANTOS, Boaventura de Sousa. **Um discurso sobre as ciências**. São Paulo: Cortez, 2010, p. 73-79.

SHAPIN, S.; SCHAFFER, **Leviathan and the air-pump: Hobbes, Boyle and experimental life**. Princeton: Princeton University Press, 1985.

SCHLEMPER JUNIOR, B. R. Acesso às drogas na pesquisa clínica. **Revista Bioética**, v. 15, n. 2, p. 248–266, 2007

SILVA, R. E. DA; AMATO, A. A.; NOVAES, M. R. C. G. Funding of clinical trials in Brazil for the development of new drugs: who are the sponsors? **International Journal of Clinical Trials**, v. 2, n. 4, p. 75, 2015.

SISMONDO, Sergio. Ghost management: how much of the medical literature is shaped behind the scenes by the pharmaceutical industry?. **PLoS medicine**, v. 4, n. 9, p. e286, 2007.

SISMONDO, Sergio. **An introduction to science and technology studies**, Oxford: Blackwell Publishing, 2010.

SISMONDO, Sergio. The production and distribution of pharmaceutical clinical trial knowledge: Case studies in the political economy of scientific knowledge. In: **Science and Narratives of Nature**. Routledge, 2017. p. 305-324

SOCIÉTÉ CANADIENNE DU CANCER. Essais cliniques, 2019. Disponível em:<<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/clinical-trials/?region=ab>> . Acesso em: 16 fev. 2019.

STELLA, R. Estudo com antibiótico deixa controle do Parkinson mais próximo. **Jornal da USP**, p. 1–9, 23 fev. 2017. Disponível em: <<http://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-da-saude/estudo-com-antibiotico-deixa-controle-do-parkinson-mais-proximo/>>. Acesso em: 15 jan 2018.

STONE, Catherine M. JOHNSON, Laura Lee. Development and Conduct of Studies. In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.380-394.

TIMMERMANS, Stefan; BERG, Marc. Standardization in action: achieving local universality through medical protocols. **Social studies of science**, v. 27, n. 2, p. 273-305, 1997.

TIMMERMANS, Stefan; BERG, Marc. **The gold standard: the challenge of evidence-based medicine**. Temple University Press, 2010.

TSE, Tony. et al. The Role and Importance of Clinical Trial Registries and Results Databases In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.171-180.

TURNER, Bryan S. **The Cambridge dictionary of sociology**. Cambridge: Cambridge University Press, 2006, p. 40-41.

WILLIAMS, James. **Pós-estruturalismo**. Petrópolis: Vozes, 2013.

WINNER, Langdon. Artefatos têm política? **Analytica**. Revista de Filosofia, v. 21, n. 2, p. 195-218, 2017.

WOOD, K. L. The medical dictionary for drug regulatory affairs (MEDDRA) project. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 3, n. 1, p. 7-13, 1994.

ZAGO, M. A. A pesquisa clínica no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, n. 2, p. 363–374, 2004.

ZOON, Kathryn C. YETTER, Robert A. The Regulation of Drugs and Biological Products In: GALLIN, John I.; OGNIBENE, Frederick P. (Ed.). **Principles and practice of clinical research**. London: Academic Press, 2012, p.79-90.

APÊNDICE 1A

Lista de documentos sobre os ensaios clínicos analisados - IP-Gastro

IP	Doença	Substância	Protocolos			ensaio	artigo
			protocolo	protocolo analisado sumariamente	protocolo analisado integralmente		
#IP-Gastro	Doença de Crohn	Deucravacitinibe	x	x	x	IM011-023	x
	Doença de Crohn	Ozanimode	x	x	x	RPC01-3204	x
	Doença de Crohn		x	x	x	RPC01-3201	x
	Doença de Crohn		x	x	x	RPC01-3203	x
	Doença de Crohn		x	x	x	CNTO1959CRD3001	x
	Colite Ulcerativa	Guselkumabe	x	x	x	CNTO1959UCO2002	x
	Colite Ulcerativa	Vedolizumabe	sim	sim	sim	MLN0002SC-3027	#gastro.2019d
	Doença de Crohn e Colite Ulcerativa		x	x	x	MLN0002SC-3030	x
	Doença de Crohn		x	x	x	MLN0002SC-3031	x
	Doença de Crohn	Ustequinumabe	x	x	x	CNTO1275CRD3007	x
	Doença de Crohn		sim	x	x	CNTO1275CRD3003	#gastro.2016a , #gastro2017a , #gastro.2018a , #gastro.2018b , #gastro.2018c , #gastro.2019a , #gastro.2019b , #gastro.2019c
	Doença de Crohn		sim	x	x	CNTO1275CRD3001	#gastro.2016a , #gastro.2017a , #gastro.2018a , #gastro.2018b , #gastro.2019a , #gastro.2019b
	Doença de Crohn		sim	x	x	CNTO1275CRD3002	#gastro.2016a , #gastro.2017a , #gastro.2018a , #gastro.2018b , #gastro.2019a , #gastro.2019b

APÊNDICE 1A (continuação)
Lista de documentos sobre os ensaios clínicos analisados - IP-Gastro

IP	Doença	Substância	Protocolos			ensaio	artigo
			protocolo	protocolo analisado sumariamente	protocolo analisado integralmente		
#IP-Gastro	Colite Ulcerativa	Etolizumabe	x	x	x	GA28948	x
	Colite Ulcerativa		x	x	x	GA28950	x
	Doença de Crohn		x	x	x	GA29144	x
	Doença de Crohn		x	x	x	GA29145	x
	Colite Ulcerativa		x	x	x	GA28951	x

APÊNDICE 1B

Lista de documentos sobre os ensaios clínicos analisados - IP-Reumato e IP-Neuro

IP	Doença	Substância	Protocolos			ensaio	artigo
			protocolo	protocolo analisado sumariamente	protocolo analisado integralmente		
#IP-Reumato	Artrite Reumatóide	Oloquizumabe	x	x	x	CL04041025	x
	Artrite Reumatóide		x	x	x	CL04041023	x
	Lúpus Eritematoso Sistêmico	Anifrolumabe	x	x	x	CD-IA-MEDI-546-1013	#reumato.2016a
	Espondilo - artrite axial	Ustequinumabe	sim	x	x	CNT01275AKS3002	#reumato.2018a
	Espondilo - artrite axial	Ixekizumab	sim	sim	x	I1F-MC-RHBX	#reumato.2019a
#IP-Neuro	#doença rara a	#T	x	x	x	#303	#neuro.2016a, #neuro.2017a, #neuro.2018a, #neuro.2019a, #neuro.2020a
	#doença rara a - Cardio	#TM	sim	sim	sim	#028	#neuro.2017b, #neuro.2018b
	#doença rara a - Cardio		x	x	x	#045	x
	#doença rara a - polineuropatia	#P	sim	x	x	#004	#neuro.2017c, #neuro.2018c, #neuro.2018d, #neuro.2019b
	#doença rara a		sim	x	x	#002	#neuro.2015a

APÊNDICE 1C

Lista de documentos sobre os ensaios clínicos analisados - IP-Hemato

IP	Doença	Substância	Protocolos			ensaio	artigo
			protocolo	protocolo analisado sumariamente	protocolo analisado integralmente		
#IP-Hemato	Leucemia Mieloma Múltiplo	Pevonedistat	x	x	x	Pevonedistat-3001	x
	Mieloma Múltiplo	Pembrolizumab	sim	sim	x	MK-3475-185	#hemato.2019a
	Mieloma Múltiplo	Ixazomibe	x	x	x	C16021	x
	Mieloma Múltiplo	Isatuximab	sim	x	x	TED10893	x
	Mieloma Múltiplo		x	x	x	EFC15246	#hemato.2019b
	Mieloma Múltiplo	Daratumumab	x	x	x	54767414SMM3001	x
	Mieloma Múltiplo		x	x	x	54767414MMY3019	#hemato.2019c , #hemato.2019d
	Mieloma Múltiplo		x	x	x	54767414MMY2065	x
	Mieloma Múltiplo		x	x	x	54767414AMY3001	x
	Mieloma Múltiplo		sim	x	x	54767414MMY3012	x
	Mieloma Múltiplo	Ixazomib Citrate	sim	x	x	C16019	x

APÊNDICE 1D
Lista de documentos sobre os ensaios clínicos analisados
IP-Endócrino e IP-Nefro

IP	Doença	Substância	Protocolos			ensaio	artigo	
			protocolo	protocolo analisado sumariamente	protocolo analisado integralmente			
#IP-Endócrino	Doença de Cushing	osilodrostat	x	x	x	CLCI699C2302	x	
	Acromegalia	Pasireotide-Lar	sim	x	x	CSOM230C2413	x	
	Acromegalia		x	x	x	csom230g2304	#endo.2016a #endo.2018a , #endo.2019a , #endo.2020a	
	Adenoma Hipofisário		sim	sim	sim	CSOM230D2401	x	
	Doença de Cushing		x	x	x	CSOM230C2402	#endo.2014a	
	Doença de Cushing e Acromegalia	Pasireotide	sim	x	x	CSOM230B2219	#endo.2016a	
	Acromegalia		x	x	x	csom230b2412	x	
	Acromegalia		x	x	x	csom230b2411	x	
	#IP-Nefro	Nefropatia diabética	Finerenone	x	x	x	16244	x
		Nefropatia diabética		x	x	x	17530	#nefro.2019a

APÊNDICE 2A

Verbetes sobre as especialidades médicas

Endocrinologia¹

É o estudo da medicina que se relaciona com o sistema endócrino, que é o sistema que controla os hormônios. Endocrinologistas são médicos especialmente treinados que diagnosticam doenças relacionadas às glândulas. Endocrinologia é o estudo dos hormônios. Os hormônios são essenciais para nossa sobrevivência diária. Eles controlam nossa temperatura, sono, humor, estresse, crescimento e muito mais. Um hormônio é um mensageiro químico que viaja de uma célula para outra. Os hormônios são liberados em uma parte do corpo, viajam na corrente sanguínea e atuam em outra parte do corpo. Os hormônios são secretados pelas glândulas endócrinas, como as glândulas pituitária, tireóide ou adrenais.

Gastroenterologia²

É o estudo da função normal e das doenças do esôfago, estômago, intestino delgado, cólon e reto, pâncreas, vesícula biliar, dutos biliares e fígado. Envolve uma compreensão detalhada da ação normal (fisiologia) dos órgãos gastrointestinais, incluindo o movimento do material através do estômago e intestino (motilidade), a digestão e absorção de nutrientes no corpo, a remoção de resíduos do sistema e a função do fígado como um órgão digestivo. Inclui condições comuns e importantes, como pólipos e câncer de cólon, hepatite, refluxo gastroesofágico (azia), úlcera péptica, colite, doença da vesícula biliar e do trato biliar, problemas nutricionais, síndrome do intestino irritável (SII) e pancreatite. Em essência, todas as atividades normais e doenças dos órgãos digestivos fazem parte do estudo da Gastroenterologia.

Hematologia³

É o estudo do sangue e de doenças do sangue. Hematologistas são profissionais de saúde altamente treinados, especializados em doenças do sangue e de seus componentes. Isso inclui células do sangue e da medula óssea. Os exames hematológicos podem ajudar a diagnosticar anemia, infecção, hemofilia, distúrbios de coagulação do sangue e leucemia.

¹ Sociedade de Endocrinologia do Reino Unido

² American College of Gastroenterology

³ Universidade Johns Hopkins

APÊNDICE 2A (continuação)

Verbetes sobre as especialidades médicas

Nefrologia⁴

É a especialidade médica que se ocupa do diagnóstico e tratamento clínico das doenças do sistema urinário, em especial o rim. Preocupa-se com o diagnóstico, o tratamento e a gestão das funções renais e da terapia de substituição renal (renal), como a diálise e o transplante renal. Os nefrologistas tratam doenças sistêmicas que afetam os rins, como diabetes e doenças autoimunes, bem como hipertensão (pressão alta) e distúrbios eletrolíticos.

Neuroendocrinologia

Neuroendocrinologia é o estudo de como o sistema nervoso controla a secreção hormonal e como, por sua vez, os hormônios afetam o sistema nervoso. A neuroendocrinologia investiga as interações entre os sistemas nervoso e endócrino.

Neurologia⁵

É especialidade médica que estuda e trata dos distúrbios estruturais do sistema nervoso: cérebro, medula, nervos e músculos. Os neurologistas diagnosticam, tratam e controlam as doenças que afetam o sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal) e o sistema nervoso periférico (nervos e músculos que ativam o movimento e transmitem sensações de todas as partes do corpo para o cérebro). Eles também tratam doenças dos nervos periféricos que podem resultar em fraqueza ou deficiência sensorial.

Reumatologia⁶

É a área do conhecimento médico que se ocupa do estudo das doenças que acometem os tecidos conjuntivos, que incluem as articulações, os ossos, os músculos, os tendões e os ligamentos. Estas patologias são muitas vezes designadas de doenças reumáticas. A principal função do tecido conjuntivo é de unir tecidos, servindo de sustentação e preenchimento para o corpo. O Tecido Conjuntivo é um tecido de conexão, composto de grande quantidade de matriz extracelular, células e fibras. Suas principais funções são fornecer sustentação e preencher espaços entre os tecidos, além de nutri-los.

⁴ Dallas Nephrology Associate

⁵ Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido. <https://www.healthcareers.nhs.uk/>

⁶ Sociedade Brasileira de Reumatologia

APÊNDICE 2B

Verbetes sobre doenças e fisiopatologias

Acromegalia

É uma doença rara, debilitante e desfigurante, decorrente do excesso de produção do hormônio do crescimento (GH) e, conseqüentemente, do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), que leva a um crescimento excessivo do esqueleto e dos tecidos moles. Está associada com um aumento da mortalidade e redução da qualidade de vida dos pacientes. As alterações mais comumente observadas nos pacientes são: alargamento das estruturas da face (particularmente do nariz) e protuberância da mandíbula, aumento dos pés e mãos, espessamento e enrugamento da pele, transpiração excessiva, rouquidão, cansaço, fraqueza muscular e dores articulares. Complicações comuns são o diabetes melito e a hipertensão arterial.

- *Endocrinologia*
- *Neuroendocrinologia*

Adenoma pituitário ou hipofisário não funcionante

Os tumores hipofisários não cancerosos são a principal causa de distúrbios hipofisários. Os tumores costumam fazer com que seu corpo produza muito ou pouco hormônio, causando um distúrbio como a acromegalia. Outras causas comuns de distúrbios da hipófise incluem: Lesão na cabeça.

- *Endocrinologia*
- *Neuroendocrinologia*

Artrite Reumatóide⁷

Doença inflamatória crônica que pode afetar várias articulações. A causa é desconhecida e acomete as mulheres duas vezes mais do que os homens. Inicia-se geralmente entre 30 e 40 anos e sua incidência aumenta com a idade. A artrite reumatoide afeta o revestimento das articulações, causando inchaços e dores. Com o passar do tempo, a inflamação causada pela artrite reumatoide pode levar à erosão do osso e deformidade da articulação. Embora não exista cura para a artrite reumatóide, fisioterapia e medicamentos podem ajudar a retardar a progressão da doença.

- *Reumatologia*

⁷ Sociedade Brasileira de Reumatologia

APÊNDICE 2B (continuação) Verbetes sobre doenças e fisiopatologias

Colite Ulcerativa⁸

Essa condição envolve inflamação e feridas (úlceras) ao longo do revestimento superficial do intestino grosso (cólon) e reto. A colite ulcerosa é uma doença de longa duração em que o cólon e o reto ficam inflamados. O cólon é o intestino grosso (intestino) e o reto é a extremidade do intestino onde as fezes são armazenadas. Pequenas úlceras podem se desenvolver no revestimento do cólon e podem sangrar e produzir pus. A colite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal (DII) crônica caracterizada por inflamação difusa da mucosa cólica e pela evolução recidivante e remitente. Os sinais e sintomas da RCU dependem da localização, significância e gravidade da doença.

- *Gastroenterologia*

Desordens Neuromusculares

Desordens de nervos, músculos e junções neuromusculares (contato entre nervos e músculos). Dentre os casos mais atendidos estão a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), neuropatias periféricas, distrofias musculares e a Miastenia Gravis – uma doença crônica caracterizada pela fraqueza muscular e fadiga.

- *Neurologia*

Doença de Chron⁹

Inflamação do revestimento do trato digestivo, que muitas vezes pode envolver as camadas mais profundas do trato digestivo. A doença de Crohn é grave e pode afetar os tecidos gastrointestinais de uma forma bastante profunda, sendo um fator de risco para o câncer de intestino. A doença de Crohn é uma doença crônica e sem cura, que se apresenta ao longo da vida como crises agudas (com diarreia, dor abdominal, febre, perda de peso e sangramento retal) e períodos de remissão (ausência de sintomas). A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII) que se manifesta em qualquer porção do trato digestivo, da cavidade oral à região anal, embora com acometimento mais frequente do final do intestino delgado (íleo). Os sintomas mais comuns são diarreia, dor abdominal, febre, perda de peso e sangramento retal. A patogênese da DC não está completamente esclarecida, mas sugere-se o envolvimento de fatores genéticos, sistema imune e gatilhos ambientais. É uma doença crônica e sem cura, que se apresenta ao longo da vida como crises agudas e períodos de remissão (ausência de sintomas).

- *Gastroenterologia*

⁸ Crhons & Colitis Foundation

⁹ Crhons & Colitis Foundation

APÊNDICE 2B (continuação) Verbetes sobre doenças e fisiopatologias

Doenças da Hipófise¹⁰

Conhecida também como pituitária, a hipófise é uma glândula localizada na base do cérebro que tem a função de regular o trabalho das glândulas suprarrenal, tireoide, testículos e ovários, produzir o hormônio importante para a lactação (prolactina), o hormônio do crescimento e o hormônio antidiurético. As principais doenças da hipófise são: adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes, acromegalia, doença de Cushing, prolactinoma, diabetes insípido (diferente do diabetes mellitus) e hipopituitarismo.

- *Endocrinologia*
- *Neuroendocrinologia*

Doença de Cushing

Condição causada pela exposição a níveis elevados de cortisol por um longo período. A causa mais comum é a utilização de esteroides, mas também pode ocorrer devido ao excesso de produção de cortisol pelas glândulas adrenais. Os sinais são uma bola de gordura entre os ombros, rosto arredondado e estrias rosas ou roxas. As opções de tratamento incluem redução do uso de esteroides, cirurgia, radioterapia e medicamentos. O termo Doença de Cushing é reservado para síndrome de Cushing causada por tumores hipofisários. Os tumores geralmente são microadenomas (<1cm em diâmetro). Macroadenomas são raros.

- *Endocrinologia*
- *Neuroendocrinologia*

Doença Inflamatória Intestinal (DII)¹¹

É um termo genérico usado para descrever distúrbios que envolvem inflamação crônica do trato digestivo. Os tipos de DII incluem: Colite ulcerativa e Doença de Crohn.

- *Gastroenterologia*

¹⁰ Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

¹¹ Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido

APÊNDICE 2B (continuação) Verbetes sobre doenças e fisiopatologias

Doença Rara #A¹²

#A são um grupo de doenças raras sistêmicas caracterizadas pela deposição extracelular de uma proteína específica, que resulta em falência progressiva de órgãos. Três mecanismos podem operar de forma independente ou em combinação na doença: desdobramento incorreto desta proteína, que se torna evidente com o envelhecimento (caracterizada pelo tipo “selvagem”) ou por mutação adquirida hereditária. É uma doença rara que ocorre quando uma proteína anormal, chamada #, se acumula em seus órgãos e interfere em seu funcionamento normal. A # não é normalmente encontrada no corpo, mas pode ser formada a partir de vários tipos diferentes de proteínas. Os sintomas dependem dos órgãos afetados. Podem incluir inchaço, fadiga, fraqueza, falta de ar, dormência e formigamento ou dor nas mãos ou nos pés. Dependendo do tipo, medicamentos, quimioterapia ou transplante de células-tronco podem ser opções.

- *Neurologia*

Doença rara #A - Cardiomiopatia

No caso da cardiomiopatia, integra o grupo de doenças #A raras sistêmicas caracterizadas pela deposição extracelular de uma proteína específica, que resulta em falência progressiva de órgãos. Pode se manifestar como dois genótipos: hereditária ou selvagem (adquirida ou senil) e em ambas a proteína pode infiltrar qualquer uma ou todas as estruturas cardiovasculares, incluindo o sistema de condução, o miocárdio atrial e ventricular, tecido valvar, as artérias e coronárias. Os sintomas geralmente incluem insuficiência cardíaca, dispneia ao esforço, retenção de líquidos e hipotensão. Na prática clínica, atualmente o tratamento envolve avaliação do paciente para transplante de fígado com ou sem associação de transplante cardíaco, cujo objetivo é prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais e reduzir o ritmo de progressão da doença.

- *Neurologia*

Doença rara #A - polineuropatia¹³

No caso da polineuropatia, trata-se de uma doença genética autossômica dominante caracterizada pela formação de agregados anormais de proteínas no sistema nervoso periférico. É uma doença genética neurodegenerativa progressiva altamente incapacitante, irreversível e fatal. As manifestações clínicas são variadas, mas a principal disfunção é uma polineuropatia sensório-motora e autonômica progressiva e irreversível. O tratamento envolve medidas para aliviar sintomas e, em casos selecionados, o transplante hepático.

- *Neurologia*

¹² Comitê Nacional de Incorporação de Tecnologias para o SUS - CONITEC

¹³ Comitê Nacional de Incorporação de Tecnologias para o SUS - CONITEC

APÊNDICE 2B (continuação)

Verbetes sobre doenças e fisiopatologias

Doença Renal Diabética¹⁴

A nefropatia diabética resulta da longa exposição à glicemia elevada, associada ao mau controle da pressão arterial, dos níveis do colesterol, do hábito de fumar e também de fatores genéticos. A chance de um portador de diabetes melito ter algum grau de nefropatia diabética é ao redor de 30%. A nefropatia é classificada em estágios, sendo que o 1 é o mais brando e o estágio 5 o mais avançado, que leva o paciente a necessitar de terapia renal substitutiva (dialise ou transplante renal). Uma pessoa com doença renal crônica avançada, em geral apresenta redução do apetite e se o tratamento medicamentoso não for adequado, a chance de ocorrer hipoglicemia aumenta bastante.

- *Nefrologia*

Doenças Reumáticas Autoimunes¹⁵

Se caracteriza por inflamação em que o sistema imunológico está envolvido no aparecimento da doença, de acordo com as características genéticas do indivíduo. Uma doença autoimune é caracterizada por uma desordem no sistema imunológico, onde o próprio corpo passa a atacar determinadas regiões do organismo, como uma resposta autoimune.

- *Reumatologia*

Espondiloartrite Axial¹⁶

É um tipo de reumatismo que causa inflamação principalmente na coluna vertebral e nas articulações sacro ilíacas (articulações que ficam na região das nádegas). Caracteriza-se pela inflamação do esqueleto axial, entesite e acometimento de outros órgãos, que podem levar ao desenvolvimento de uveíte e inflamação intestinal crônica e pode ser dividida em duas doenças distintas: espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica. Além disso, a doença pode evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva do esqueleto axial, levando ao comprometimento também da qualidade de vida do paciente. Assim, à medida que a doença progride, os pacientes desenvolvem incapacidade para a realização de atividades diárias e profissionais, que podem resultar, inclusive, em perda de produtividade a curto e longo prazo.

- *Reumatologia*

¹⁴ Sociedade Brasileira de Diabetes

¹⁵ Sociedade Brasileira de Reumatologia

¹⁶ Comitê de Incorporação de Tecnologias para o SUS - CONITEC

APÊNDICE 2B (continuação) Verbetes sobre doenças e fisiopatologia

Lúpus Eritematoso Sistêmico - LES¹⁷

É uma doença inflamatória crônica de origem autoimune, cujos sintomas podem surgir em diversos órgãos de forma lenta e progressiva (em meses) ou mais rapidamente (em semanas) e variam com fases de atividade e de remissão. São reconhecidos dois tipos principais de lúpus: o cutâneo, que se manifesta apenas com manchas na pele (geralmente avermelhadas ou eritematosas e daí o nome lúpus eritematoso), principalmente nas áreas que ficam expostas à luz solar (rosto, orelhas e nos braços) e o sistêmico, no qual um ou mais órgãos internos são acometidos. Por ser uma doença do sistema imunológico, que é responsável pela produção de anticorpos e organização dos mecanismos de inflamação em todos os órgãos, quando a pessoa tem LES ela pode ter diferentes tipos de sintomas. Alguns sintomas são gerais como a febre, emagrecimento, perda de apetite, fraqueza e desânimo. Outros, específicos de cada órgão, como dor nas juntas, manchas na pele, inflamação da pleura, hipertensão e/ou problemas nos rins.

- Reumatologia

Mieloma Múltiplo¹⁸

O Mieloma é um tipo de câncer mais frequente em pessoas acima dos 50 anos. Os *plasmócitos defeituosos* acumulam-se na medula óssea, formando os *plasmocitomas*, que é considerado um “*tumor maligno*”, por se tratar de um aglomerado de células defeituosas a atrapalhar o bom funcionamento das células saudáveis. Os plasmocitomas são tumores localizados, formados por um aglomerado de plasmócitos anormais. Eles podem crescer tanto dentro do osso, quer dizer de forma *intramedular*, como fora dele, ou seja de forma *extramedular*. Quando os plasmocitomas crescem dentro do osso, prejudicam tanto a produção normal das outras células sanguíneas como danificam a estrutura óssea, ao se expandirem para a parte sólida do osso. O MM é uma doença incurável, com evolução amplamente variável, sendo a sobrevida mediana próxima de 5 anos, com significativa morbidade relacionada a dores ósseas, lesões renais e anemia. Para pacientes com MM sintomáticos elegíveis, o tratamento padrão é a quimioterapia de indução, seguida de quimioterapia (QT) de alta dose com transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH). Quando bem-sucedida, esta abordagem pode trazer melhora significativa da sobrevida livre de progressão e qualidade de vida, e pode, em alguns casos, manter o MM em remissão durante vários anos.

- Hematologia

¹⁷ Sociedade Brasileira de Reumatologia

¹⁸ Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

APÊNDICE 2C

Verbetes sobre substâncias testadas

Anifrolumab (x - Astrazêneca)¹⁹

O anifrolumabe é um anticorpo monoclonal desenvolvido para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES). O medicamento foi desenvolvido pela MedImmune, uma unidade da AstraZeneca, que optou por mover o anifrolumabe em vez do sifalimumabe para estudos de fase III para lúpus em 2015. O anifrolumab foi investigado para o tratamento da esclerodermia. O anifrolumabe não atingiu seu desfecho de redução significativa da doença, conforme avaliado pelo instrumento SLE Responder Index 4 no ensaio de fase III TULIP 1. Este estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo acompanhou adultos com LES moderado a grave ao longo de um ano. Os resultados preliminares foram anunciados em 31 de agosto de 2018.

- *Reumatologia*
- *Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)*

Daratumumab (Darzalex[®] - Janssen)²⁰

O daratumumab é um anticorpo monoclonal imunoglobulina desenvolvido pela Janssen e Genmab. Foi descrito pela primeira vez na literatura em 2010 como um anticorpo monoclonal que tem como alvo as células de mieloma múltiplo. O daratumumab recebeu a aprovação da FDA em 16 de novembro de 2015. O daratumumab, vendido sob a marca Darzalex, é um medicamento anticâncer. Foi originalmente desenvolvido pela Genmab, mas agora está sendo desenvolvido em conjunto pela Genmab junto com a subsidiária da Johnson & Johnson Janssen Biotech, que adquiriu os direitos de comercialização mundial da droga da Genmab. O daratumumabe recebeu o status de droga de terapia inovadora em 2013, para mieloma múltiplo. Em maio de 2018, o FDA expandiu a aprovação do daratumumabe para uso em combinação com bortezomibe, melfalano e prednisona para incluir o tratamento de pessoas com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que não são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco. Na União Europeia é indicado como monoterapia para o tratamento de adultos com mieloma múltiplo recidivante e refratário

- *Hematologia*
- *Mieloma Múltiplo*

¹⁹ Banco de dados DrugBank em <https://go.drugbank.com/> e na página do fabricante em: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/medical-releases/anifrolumab-showed-early-and-sustained-treatment-benefit-for-patients-with-systemic-lupus-erythematosus-in-the-tulip-clinical-trial-programme.html>

²⁰ Na página da fabricante em <https://www.darzalex.com/> e em DrugBank na página <https://go.drugbank.com/>

Deucravacitinib (x - Bristol-Myers Squibb international Corporation)²¹

Deucravacitinib, ou BMS-986165, está sendo investigado no ensaio clínico NCT04772079 (Um estudo para avaliar os níveis de medicamentos, eficácia e segurança de BMS-986165 em participantes adolescentes com psoríase em placas moderada a grave). Deucravacitinibe (BMS-986165) contra TYK2 para psoríase, artrite psoriática, doença inflamatória intestinal e lúpus eritematoso sistêmico. Atualmente em testes de Fase III para psoríase e de Fase II para outras doenças.

Etrolizumab (x - La Roche)²²

Etrolizumab tem sido usado em ensaios que estudam o tratamento da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa. Etrolizumab (rhuMAb Beta7) é um candidato a medicamento biofarmacêutico em desenvolvimento para o tratamento de colite ulcerosa e doença de Crohn. É um anticorpo monoclonal humanizado. De acordo com os dados de uma meta-análise, a eficácia do Etrolizumabe é comparável às terapias convencionais, como o Infliximabe, com menos eventos adversos. Em 14 de outubro de 2020, a Hoffmann-La Roche, empresa controladora da Genentech, anunciou que havia abandonado os esforços adicionais para desenvolver etrolizumabe para colite ulcerosa, mas continua o desenvolvimento para a doença de Crohn.

- *Gastroenterologia*
- *Colite Ulcerativa*
- *Doença de Chron*

²¹Disponível na página da fabricante em:

<https://news.bms.com/news/details/2021/Bristol-Myers-Squibb-Announces-Positive-Topline-Results-from-Second-Pivotal-Phase-3-Psoriasis-Study-Showing-Superiority-of-Deucravacitinib-Compared-to-Placebo-and-Otezla-apremilast/default.aspx>

²² Página do fabricante. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-08-10.htm> e banco de dados DrugBank em <https://go.drugbank.com/>

Finerenone (x - Bayer)²³

A finerenona está sob investigação no ensaio clínico NCT02545049 (Eficácia e segurança da finerenona em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e o diagnóstico clínico de doença renal diabética). É um antimineralocorticoide não esteroideal que está em ensaios clínicos de fase III para o tratamento de doença renal crônica em pessoas com diabetes tipo II em outubro de 2015. A finerenona bloqueia os receptores mineralocorticóides, o que a torna um diurético poupador de potássio. No estudo ARTS-DN de Fase II, a finerenona reduziu, de maneira dependente da dose, a proporção de albumina urinária para creatinina em pacientes com doença renal diabética. Com base nessas descobertas, a finerenona está sendo estudada nos grandes estudos de resultados de Fase III FIDELIO e FIGARO projetados para avaliar se a finerenona reduz o risco de progressão da DRC e eventos cardiovasculares adversos em pacientes com doença renal crônica e diabetes tipo 2. Esses ensaios envolveram mais de 13.000 pacientes com conclusão primária de FIDELIO prevista para 2020 e FIGARO em 2021.

- *Nefrologia*
- *Doença Renal Diabética*
- *Nefropatia diabética*

Guselkumab (Tremfya[®] - Janssen)²⁴

Guselkumabe, vendido sob a marca Tremfya, é um anticorpo monoclonal contra a interleucina-23 usado para o tratamento da psoríase em placas. Em ensaios clínicos, guselkumabe demonstrou melhora na depuração da pele e melhora sintomática nas manifestações dermatológicas da psoríase. Como o guselkumabe reduz a liberação de moléculas de sinalização do sistema imunológico, os pacientes podem ter um risco maior de contrair infecções por bactérias, vírus e fungos. Por esse motivo, as pessoas com psoríase sendo consideradas para tratamento com guselkumabe devem ser rastreadas para infecção por tuberculose antes do tratamento com guselkumabe.

- *Gastroenterologia*
- *Colite Ulcerativa*
- *Doença de Chron*

²³ Página <https://go.drugbank.com/>

²⁴ Página do fabricante. <https://www.tremfya.com/legal-notice> e banco de dados DrugBank em <https://go.drugbank.com/>

Isatuximab (Sarclisa[®] - Sanofi)²⁵

Isatuximabe, vendido sob a marca Sarclisa, é um medicamento com anticorpo monoclonal (mAb) para o tratamento de mieloma múltiplo. É um anticorpo monoclonal derivado de IgG1 humanizado. Junto com daratumumabe, outro mAb anti-CD38, o isatuximabe, constitui um novo tratamento modalidade para pacientes com mieloma múltiplo de difícil tratamento. Isatuximab recebeu a designação de medicamento órfão e aprovado em 2 de março de 2020, para o tratamento do mieloma múltiplo. É fabricado pela Sanofi-Aventis US.

- *Hematologia*
- *Mieloma Múltiplo*

Ixaxomib (Ninlaro[®] - Takeda)²⁶

Ixazomibe (nome comercial Ninlaro) é um medicamento para o tratamento de mieloma múltiplo, em combinação com outros medicamentos. É tomado por via oral na forma de cápsulas. A droga foi desenvolvida pela Takeda. Nos EUA, está aprovado desde novembro de 2015 e na UE desde novembro de 2016. Utilizada no tratamento de mieloma múltiplo em combinação com 2 outras terapias (lenalidomida e dexametasona) para pacientes que receberam pelo menos 1 terapia anterior. Verificou-se que tem eficácia semelhante ao bortezomibe (o primeiro IP aprovado para terapia de mieloma múltiplo) no controle do crescimento do mieloma e prevenção da perda óssea. Não há experiências com crianças e jovens com menos de 18 anos de idade. Obteve o status de medicamento órfão nos EUA e na Europa para mieloma múltiplo em 2011 e para doença rara #A em 2012.

- *Hematologia*
- *Mieloma Múltiplo*

Ixaxomib Citrate (Ninlaro[®] - Takeda)

O citrato de ixazomibe é comercializado pela Takeda Pharmaceuticals sob a marca Ninlaro, que é uma pró-droga que se converte rapidamente em seu metabólito ativo, ixazomibe, após a administração.

- *Hematologia*
- *Mieloma Múltiplo*

²⁵ Na página da fabricante em <https://www.sarclisa.com/> e em DrugBank.

²⁶ https://www.takeda.com/4ab3a7/siteassets/pt-br/home/what-we-do/produtos/ni_caps_1219_0120_vps.pdf (site do fabricante)

Ixekizumab (Taltz[®] - Eli Lilly and Company)²⁷

Ixekizumab, vendido sob a marca Taltz, é um medicamento injetável para o tratamento de doenças autoimunes. Quimicamente, é uma forma de anticorpo monoclonal humanizado. O medicamento foi desenvolvido pela Eli Lilly and Co. e é aprovado para o tratamento da psoríase em placas na União Europeia e nos Estados Unidos. Em particular, descobriu-se que IL-17A está implicado em uma variedade de doenças autoimunes, incluindo artrite reumatóide e psoríase em placas. Ixekizumab é produzido por tecnologia de DNA recombinante em uma linha de células de mamíferos recombinantes e purificado usando tecnologia padrão para bioprocessamento. DNA Recombinante é a denominação dada às moléculas de DNA que possuem parte de DNA derivados de duas ou mais fontes, normalmente essas fontes são espécies diferentes

- *Reumatologia*
- *Espondiloartrite Axial*

Olokizumab (Artlegia[®] - R-Pharm)²⁸

Olokizumab é um imunomodulador. Assim, atuando como um agente terapêutico anti-IL-6 direcionado a doenças inflamatórias, e artrite reumatóide (AR). Imunomoduladores são substâncias que atuam no sistema imunológico conferindo aumento da resposta orgânica contra determinados microorganismos, incluindo vírus, bactéria, fungos e protozoários, mediante à produção de interferon e seus indutores. O olokizumab foi aprovado para uso médico na Rússia. Em 21 de maio de 2020, o Ministério da Saúde da Rússia aprovou a marca Artlegia (olokizumab). O olokizumab tem sido usado em ensaios que estudam o tratamento da doença de Crohn.

- *Reumatologia*
- *Artrite Reumatóide*

²⁷<https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-taltzr-ixekizumab-receives-us-fda-approval-treatment-1> e banco de dados DrugBank em <https://go.drugbank.com/>

²⁸ Na página da fabricante em <http://old.www.r-pharm.com/en/press-center/news/467> e banco de dados DrugBank em <https://go.drugbank.com/>

Osilodrostat (Isturisa[®] - Novartis)²⁹

Osilodrostat, vendido sob a marca Isturisa, é um medicamento para o tratamento de adultos com doença de Cushing que não podem se submeter à cirurgia da glândula pituitária ou foram submetidos à cirurgia, mas ainda têm a doença. É tomado por via oral. O osilodrostat foi aprovado para uso médico na União Europeia em janeiro de 2020 e para uso médico nos Estados Unidos em março de 2020. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA o considera um medicamento de primeira classe.

Osilodrostate é um inibidor da biossíntese de corticosteroides não esteroidais, oralmente ativo, desenvolvido pela Novartis. É usado para reduzir os níveis de cortisol circulante no tratamento da doença de Cushing, um distúrbio em que os níveis de cortisol são crônica e suprafisiologicamente elevados. O osilodrostate fornece uma nova opção de tratamento para pacientes nos quais a remoção do agente causador tumor não é uma opção ou para quem a cirurgia hipofisária anterior não foi curativa.

- *Endocrinologia*
- *Neuroendocrinologia*
- *Doença de Cushing*

Ozanimod (Zeposia[®] - Celgene)³⁰

Vendido sob o nome comercial de Zeposia, é um medicamento imunomodulador (Como o nome sugere, os medicamentos imunomoduladores atuam no seu sistema imunológico, responsável pelo combate a microorganismos (vírus, bactérias, fungos) e todo tipo de elemento que ameaça a saúde do organismo). Para o tratamento da esclerose múltipla recorrente (RMS), incluindo síndrome clinicamente isolada, doença recorrente-remitente e doença progressiva secundária ativa, em adultos.

Ozanimod foi licenciado para a empresa de biotecnologia Receptos Inc. A Receptos foi adquirida pela Celgene por \$ 7,2 bilhões. Ozanimod foi aprovado para uso médico nos Estados Unidos em março de 2020, [9] [4] [5] na União Europeia em maio de 2020, [3] e na Austrália em julho de 2020. Em ensaios clínicos, o Ozanimod demonstrou ser bem tolerado e resultou numa diminuição mais elevada na taxa de recidivas da Esclerose Múltipla do que com o interferon beta-1a intramuscular, um padrão atual na terapêutica da EM. Estudos envolvendo pacientes com doença inflamatória intestinal também têm mostrado resultados promissores.

- *Gastroenterologia*
- *Doença de Chron*

²⁹ <https://www.novartis.com/clinicaltrials/study/nct03708900> (site da fabricante) e e banco de dados DrugBank em <https://go.drugbank.com/>

³⁰ <https://ir.celgene.com/press-releases-archive/press-release-details/2019/Celgene-Submits-Application-to-FDA-for-Ozanimod-for-the-Treatment-of-Relapsing-Forms-of-Multiple-Sclerosis/default.aspx> e banco de dados DrugBank em <https://go.drugbank.com/>

Pasireotide (Signifor[®] - Novartis)³¹

O pasireotídeo é um hexapeptídeo cíclico sintético de ação prolongada com atividade semelhante à da somatostatina. É comercializado como um sal diaspartato denominado Signifor, que é utilizado no tratamento da doença de Cushing. Pasireotide, vendido sob a marca Signifor, é um medicamento órfão aprovado nos Estados Unidos e na União Europeia para o tratamento da doença de Cushing em pacientes sem resposta a outras intervenções ou que são inelegíveis para terapia cirúrgica. Foi desenvolvido pela Novartis. A pasireotida foi aprovada para a doença de Cushing pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em abril de 2012 e pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em dezembro de 2012.

- *Endocrinologia*
- *Neuroendocrinologia*
- *Doença de Cushing*
- *Acromegalia*

Pasireotide-Lar (Signifor LAR[®] - Novartis)

O Pasireotide LAR foi aprovado pelo FDA para o tratamento da acromegalia em dezembro de 2014 e foi aprovado para essa indicação pela EMA em setembro de 2014.

- *Endocrinologia*
- *Neuroendocrinologia*
- *Doença de Cushing*
- *Acromegalia*
- *Adenoma Hipofisário*

Pembrolizumab (Keytruda[®] - Merck Sharp & Dohme Corp. /MSD)³²

O pembrolizumabe, vendido sob a marca Keytruda, é um anticorpo humanizado usado na imunoterapia contra o câncer que trata melanoma, câncer de pulmão, câncer de cabeça e pescoço, linfoma de Hodgkin e câncer de estômago. É administrado por injeção lenta na veia. O pembrolizumabe foi aprovado para uso médico nos Estados Unidos em 2014. Em 2017, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA o aprovou para qualquer tumor sólido metastático ou irressecável com certas anomalias genéticas (deficiência de reparo de incompatibilidade ou instabilidade de microssatélites). Está na Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial de Saúde.

- *Hematologia*
- *Mieloma Múltiplo*

³¹ Banco de dados DrugBank em DrugBank em <https://go.drugbank.com/>

³² https://saude.msd.com.br/static/mcibr/images/keytruda_bula_profissional.pdf (site do fabricante) e Em DrugBanks

Pevonedistat (X - Takeda)³³

Pevonedistat tem sido usado em ensaios que estudam o tratamento de Linfoma, Tumores Sólidos, Mieloma Múltiplo, Linfoma de Hodgkin e Melanoma Metastático, entre outros. Em um ensaio clínico de fase 1 para determinar a dosagem em pacientes com LMA e síndromes mielodisplásicas, "atividade clínica modesta foi observada". Mais recentemente, em 2016, o pevonedistat demonstrou um efeito terapêutico significativo em três outros ensaios clínicos de câncer de Fase I. Isso inclui estudos com pevonedistat contra mieloma múltiplo ou linfoma recidivante / refratário, melanoma metastático e tumores sólidos avançados.

- *Hematologia*
- *Leucemia*
- *Mieloma Múltiplo*

#P (#[®] - #)³⁴

#P, vendido sob a marca #, é um medicamento para o tratamento da polineuropatia em pessoas com doença rara #a por meio hereditário. O primeiro pequeno medicamento baseado em RNA de interferência aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA e o primeiro medicamento aprovado pelo FDA para tratar essa condição. É uma droga silenciadora de genes que interfere na produção de uma forma anormal da proteína que leva ao problema. Foi aprovado para uso médico nos Estados Unidos e na União Europeia em agosto de 2018. O #P recebeu o status de medicamento órfão. O medicamento órfão é um status dado a medicamentos que tratam doenças raras por um órgão regulatório de saúde oficial do país. Para o FDA é considerado medicamento órfão aqueles que tratam de doenças que atingem menos de 200 000 americanos.

- *Neurologia*
- *Doença rara #A*
- *Polineuropatia*

³³<https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2020/takeda-announces-u.s.-fda-breakthrough-therapy-designation-granted-for-pevonedistat-for-the-treatment-of-patients-with-higher-risk-myelodysplastic-syndromes-hr-mds/> (página do fabricante). E em DrugBank

³⁴ Na página do fabricante (endereço omitido para preservar identidade das fontes) e banco de dados DrugBank em <https://go.drugbank.com/>

#T e #TM (#[®] e #[®] - #)³⁵

#T, vendido sob as marcas # e #. É um medicamento usado para retardar a perda da função nervosa periférica em adultos com polineuropatia pela doença rara #A. Ele age estabilizando a proteína responsável pelo problema. Também é usado para o tratamento de doenças cardíacas (cardiomiopatia) causadas pela doença rara #A. #T é usado para retardar o comprometimento da função nervosa periférica em adultos com polineuropatia. É tomado por via oral. A substância era pesquisada desde 1990. O #T foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em novembro de 2011 para retardar o comprometimento dos nervos periféricos em adultos com a doença rara #A. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA rejeitou o pedido de aprovação de marketing em 2012, com base no fato de que o ensaio clínico não mostrou eficácia com base em um desfecho funcional, e o FDA solicitou mais ensaios clínicos. Em maio de 2019, o FDA aprovou duas preparações de #T, pela marca # para polineuropatia e a marca # para #TM em caso de cardiomiopatia.

- *Neurologia*
- *Doença rara #A*
- *Polineuropatia*
- *Cardiomiopatia*

Ustekinumab (Stelara[®] - Janssen)³⁶

Ustekinumab, vendido sob a marca Stelara[®], é um medicamento com anticorpo monoclonal desenvolvido pela Janssen Pharmaceuticals, para o tratamento da doença de Crohn, colite ulcerativa, psoríase em placas e artrite psoriática. Stelara[®] foi aprovado para tratar a doença de Crohn nos Estados Unidos, Israel, Austrália e União Europeia (UE), e colite ulcerativa nos EUA e na UE para pacientes que não responderam a tratamentos mais tradicionais. Ele não foi considerado eficaz para esclerose múltipla. Em outubro de 2019, também foi aprovado pelo FDA para uso no tratamento de colite ulcerativa ativa moderada a grave em adultos. O ustekinumabe é atualmente a primeira e única terapia biológica aprovada para a colite ulcerosa que tem como alvo as citocinas interleucina.

- *Gastroenterologia*
- *Doença de Chron*
- *Reumatologia*
- *Espondiloartrite Axial*

³⁵ Na página do fabricante (endereço omitido para preservar identidade das fontes) e banco de dados DrugBank em <https://go.drugbank.com/>

³⁶ <https://www.janssen.com/stelara-ustekinumab-five-year-results-presented-long-term-extension-study-clinical-response-and> e banco de dados DrugBank em <https://go.drugbank.com/>

Vedolizumab (Entyvio[®] - Takeda)³⁷

Vedolizumab, vendido sob a marca Entyvio, é um medicamento com anticorpo monoclonal desenvolvido pela Millennium Pharmaceuticals, (uma subsidiária da Takeda Pharmaceuticals) para o tratamento de colite ulcerosa e doença de Crohn. Em colite ulcerativa O vedolizumab demonstrou ser mais eficaz do que o placebo. É usado no tratamento de colite ulcerativa ativa moderada a grave e doença de Crohn para pacientes que tiveram uma resposta inadequada, perderam a resposta ou eram intolerantes a inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) ou outras terapias convencionais.

- *Gastroenterologia*
- *Colite Ulcerativa*
- *Doença de Crohn*

³⁷ Página do fabricante. <https://www.entyvio.com/> e banco de dados DrugBank em <https://go.drugbank.com/>

APÊNDICE 3

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de esclarecimento:

- As informações aqui apresentadas estão sendo fornecidas para sua participação voluntária no estudo "Entre sujeitos e objetos: um estudo sociotécnico sobre a pesquisa com humanos em ensaios clínicos", que visa acompanhar a trajetória e o trabalho de pesquisadores nacionais e demais colaboradores em ensaios clínicos multicêntricos de abrangência transnacional;
- A participação do convidado consistirá em emitir respostas decorrentes de perguntas de um roteiro de entrevistas, além do acompanhamento de suas rotinas de trabalho no hospital e/ou laboratório durante a condução de ensaios clínicos.
- Caso o convidado aceite integrar o estudo, a adesão será formalizada através de sua assinatura neste termo, onde todas as páginas devem ser rubricadas e uma das vias entregue ao referido participante.
- A entrevista concedida será preferencialmente gravada e o arquivo de áudio gerado será armazenado em local seguro com acesso restrito somente ao pesquisador, seu orientador e o entrevistado;
- Como riscos possíveis durante a execução da entrevista e da observação etnográfica, são identificados: a lembrança de momentos dolorosos durante a vida profissional, bem como o constrangimento de realizar atividades sob o olhar de um observador. Estes transtornos pretendem ser minimizados e/ou evitados garantindo a plena liberdade do sujeito de pesquisa em determinar os limites e interrupções destes procedimentos.
- Há também o risco da identificação indireta do coordenador de pesquisa entrevistado, mesmo que aplicando o uso de pseudônimo que resguarde sua identidade. Este risco decorre do número reduzido de coordenadores de pesquisa clínica existentes na instituição e pode ser contornado, ou minimizado, ao omitir a localização geográfica e o nome da instituição de trabalho na qual o entrevistado/observado pertença [REDACTED]
- Os Benefícios para o participante é o de, a partir do seu relato, fornecer uma importante contribuição sobre a dinâmica das redes de colaboração científica no espaço dos ensaios clínicos, bem como as práticas realizadas nestes arranjos, duas questões que ainda demandam maiores estudos, sobretudo, no caso das experiências brasileiras onde existem poucas referências e trabalhos publicados;
- O entrevistado tem a liberdade de negar responder ou omitir quaisquer perguntas que lhe sejam realizadas, bem como limitar e/ou interromper em qualquer instante a permanência do observador no seu local de trabalho. Além disso, sua identificação e vínculo com sua instituição de trabalho serão omitidos em todas as publicações através do uso de pseudônimo;
- O presente Termo assegura ao sujeito da pesquisa o direito de recusar-se a responder as perguntas que ocasionem constrangimentos de qualquer natureza e o CEP tem ciência dos questionários que será utilizado.

Garantia de acesso:

- Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso ao profissional responsável que poderá ser encontrado através do(s) telefone(s): [REDACTED] e e-mail: [REDACTED]. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário [REDACTED]
- É garantida a liberdade de querer não participar do projeto de pesquisa ou de retirar o consentimento a qualquer momento, no caso da aceitação, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- Assegura-se ao sujeito da pesquisa que os dados pessoais oriundos da participação na pesquisa serão utilizados apenas para os fins propostos na produção da tese e de artigos subsequentes aos quais a pesquisa se destina;

- Os registros de áudio obtidos a partir da entrevista concedida somente serão consultados pelo pesquisador da tese e seu orientador e ao final da conclusão da tese, após o prazo de guarda, serão eliminados, sendo uma opção do entrevistado preservar os registros sobre seu domínio;
- O sujeito de pesquisa que conceda a entrevista será mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa;
- Por a referida pesquisa não tratar de nenhum método invasivo e sim somente a aplicação de questionários e observações etnográficas não estão previstas neste termo despesas e compensações ao sujeito submetido;
- O pesquisador responsável por este estudo se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa da tese e de artigos subseqüentes relacionados a este projeto, os guardando em caráter temporário, pelo período de 5 anos, em local seguro e de acesso restrito.

CONSENTIMENTO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim. Eu discuti com o pesquisador Vinicius Pellizzaro Klein, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e de que tenho garantia de acesso aos dados desta pesquisa quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e posso e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos sem a perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Eu receberei uma via deste de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha.

Nome do Sujeito da Pesquisa

Assinatura do Sujeito da Pesquisa

Rio de Janeiro, Data: ____/____/____

Nome do Pesquisador Responsável

Assinatura do Pesquisador Responsável

Rio de Janeiro, Data: ____/____/____

APÊNDICE 4

Modelo de Calendário de História de Vida Profissional dos Investigadores

formação	ocupação	artigos	ensaios
	projeto	prêmio	outros trabalhos
ano	área	atividade	complemento
1973-1979	formação	Graduação em medicina	Medicina na Universidade #R
1976 - 1978	ocupação	Bolsista realizando atividade de Monitoria na Universidade #R	Monitoria em ###
1988-1989	formação	Primeira especialização	Residência Médica em Clínica Médica no hospital ###
1990-1991	formação	Segunda especialização	Residência Médica no ### em Gastroenterologia
1984-1996	ocupação	Atuação como médic@	Hospital #####
1984	artigos	primeiro artigo publicado em periódico ####d	#### Relato de Um Caso.
1984 - 1987	formação	Mestrado	Clínica Médica na #####. Dissertação: ###
1985	artigos	primeiro artigo publicado como autor@ principal em: #####	### A Curto e Médio Prazos.
1987 - 1990	ocupação	Auxiliar de pesquisa na UNiversidade #R	pesquisa na linha de Imunologia Intestinal
1988	artigos	Coautor@ em artigo publicado em ### que trata pela primeira vez sobre ensaio clínico	Título: ###
1990 - 1994	ocupação	Pesquisa e desenvolvimento , Departamento de Medicina, Disciplina de Gastroenterologia da Universidade #S	Linhas de pesquisa GASTROENTEROLOGIA - ###
1994 - 1997	formação	Doutorado	Gastroenterologia na Universidade #S. Tese: ###
1994	artigos	Primeira publicação internacional em periódico indiano ###	título: ###
1996 - atual	ocupação	Admissão em concurso da Universidade #R	Gastroenterologia
1997-Atual	projetos	primeiro projeto de pesquisa que coordenou e primeiro relato sobre pesquisa clínica no Lattes. Financiado pelo CNPq	Projeto #####
2003	artigos	Primeira publicação internacional em periódico de grande centro: ###	Título: ###
2006 - 2009	projeto	Coordenação de estudo de Fase III	randomizado, multicêntrico, duplo-cego e de grupos paralelos para comparar a eficácia e a segurança de ###
2007 - 2009	projeto	Coordenação de estudo de Fase III	Multicêntrico, Randomizado, Controlado por placebo para avaliar a Eficácia Clínica e a segurança da Terapia de Indução e de Manutenção com Abatacept em Indivíduos com Doença de Crohn (DC) Ativa com Resposta Clínica Inadequada e/ou Into Descrição
2007 - 2009	projeto	Coordenação de estudo de Fase III	Estudo de fase III com abatacept em pacientes com retocolite ulcerativa idiopática.

2007 - 2010	projeto	Coordenação de estudo de fase IIIb com recebimento de auxílio financeiro da Fundação Carlos Chagas Filho	Estudo de fase III com certolizumabe pegol em pacientes com doença de crohn ativa.
2007 - 2011	projeto	Coordenação de estudo de Fase IIIb	multinacional, aberto, como continuação do estudo fase III, desenhado para avaliar a segurança de certolizumabe pegol a longo prazo, o qual é um fragmento peguilado de um anticorpo monoclonal humanizado de anti-TNT-alfa
2008	outros trabalhos	primeiro trabalho como revisor@ de periódico internacional	Periódico ###
2011	formação	Estágio pós-doutoral	Realizado no ### (Espanha)
2014 - 2025	ensaios	Ensaio clínico patrocinado pela Hoffmann-La Roche em que o HUCFF realiza recrutamento e que já finalizou o recrutamento (sem ainda apresentar resultados)	Estudos de fase 3 para testar ETROLIZUMABE em casos de Doença de Crohn/ Colite Ulcerativa
2014 - atual	ocupação	Membro fundadora de Organização	Organização Panamericana ###
2014 - atual	projetos	Coordenação de estudo de fase III	randomizado, duplo cego, de grupos paralelos, multicêntrico para avaliar a segurança e eficácia da terapia de indução com Ustekinumab em sujeitos com doença de Crohn moderada a gravemente ativa que falharam ou são intolerantes a anti TNF
2015 - atual	projetos	participação em Estudo de fase III Coordenado pelo professor Carlos Francisco Bittencourt Silva	Randomizado, Duplo Cego, de Grupos Paralelos para Demonstrar a Não Inferioridade na Eficácia e Avaliar a Segurança de CT-P13 Comparado com Remicade em Pacientes com Doença de Crohn Ativa
2015 - atual	projetos	Coordenação de estudo de Fase III	randomizado, duplo cego, controlado por placebo multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do etrolizumabe como tratamento de indução e manutenção para pacientes com doença de crohn moderada a gravemente ativa
2015	prêmio	Pelo conjunto da obra Obra em benefício da comunidade de Doença Inflamatória intestinal	Prêmio concedido pela ###
2016 - 2022	ensaios	Ensaio clínico patrocinado pela Takeda em que o HUCFF realiza recrutamento e que já finalizou o recrutamento	Estudos de fase 3 que testam o VEDOLIZUMABE em casos de doença de Crohn e Colite Ulcerativa
2016 - atual	projetos	Coordenação de Estudo Multicêntrico	Estudo multicêntrico e aberto, de CP-690,550 em sujeitos com colite ulcerativa moderada a grave. Descrição: Estudo com formação biológico para retocolite ulcerativa de moderada a grave
2017	formação	Formação complementar nos Estados Unidos	Em ###
2017 - atual	projetos	Participação de estudo de fase III sob coordenação de outro investigador	Estudo de Fase 3, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo, de Grupos Paralelos, Multicêntrico para Avaliar a Segurança e Eficácia da Terapia de Manutenção com Ustekinumab em Sujeitos com Doença de Crohn Moderada a Gravemente Ativa."
2017 - atual	projetos	Coordenação de estudo de fase III	Estudo envolvendo o emprego de vedolizumabe em pacientes com retocolite ulcerativa de moderada a grave pós tratamento de indução de remissão com a mesma droga.
2017 - atual	ocupação	Membro da Federação Brasileira de Gastroenterologia	Membro da ###
2018 - 2022	ensaios	Ensaio clínico patrocinado pela Celgene em que a Universidade #R ainda não começou a recrutar	Estudos de fase3 que testam Ozanimode em casos de Doença de Crohn

2018 - 2024	ensaios	Ensaio clínicos patrocinados pela Janssen Research & Development em que a Universidade #R ainda não começou a recrutar	Estudos de fase 2 e 2/3 que testam GUSELCUMABE em casos de Doença de Crohn e Colite Ulcerativa
-------------	---------	--	--

APÊNDICE 5A

Entrevista de História de Vida Profissional - IP-Gastro

Entrevista 1 com #IP-Gastro em 13/01/2020 no Centro de Pesquisa Clínica de Gastroenterologia (4º andar) do Hospital da #Universidade R.

Na verdade eu me formei em 79. O hospital universitário na verdade ele começou a funcionar eu acho que eu tava no sexto ano, quer dizer no internato, quando o hospital começou a funcionar. Ele não tinha estrutura ainda nenhuma, a gente não tinha ainda paciente e a gente tinha aula só com *slides*, enfim ... e depois eu fui fazer residência fora, no INAMPS.

Na graduação de medicina já existia essa vocação para a iniciação científica?

Ah sim. Na verdade durante toda a minha formação, durante todos os anos, desde o segundo, considerado segundo ano, eu já fazia iniciação científica. Então eu fiz em parasitologia³⁸ ... e depois eu fiz em DIP (Doenças Infecto parasitárias).

E esta monitoria em Parasitologia foi muito responsável d@ professor@ encaminhar para a Gastroenterologia? Tinha alguma conexão?

Não, não. Eu acho que a opção da ... quer dizer, eu pensei em várias coisas durante a minha formação. Eu pensei em Psiquiatria, pensei em Ginecologia. A gente é muito influenciado pelos professores que a gente tem né. Então .. pensei em Pneumologia. Depois, é ... tinha uma pessoa que eu já conhecia há bastante tempo, fora daqui, inclusive no #CF³⁹, e ela ... naquela época, ela era ... quando eu fiz, é ... eu fiquei um tempo num #bairro da zona norte, acho que no quinto ano fazendo emergência, essa pessoa era da emergência, e ele tinha uma característica muito interessante de (apesar daquela confusão toda de uma emergência) de ir de leito em leito, discutindo os casos ... e pra mim ele era um máximo né. E aquilo me influenciou muito na minha escolha, nessas dúvidas todas ... E acabou que .. é .. houve uma mudança logo depois que eu me formei, em que antigamente você não precisava fazer duas residências, você fazia uma residência só, e no meu ano já separaram. Você tinha que fazer uma residência clínica e depois uma especialidade. Então a residência clínica me fez amadurecer essa coisa de querer fazer Gastroenterologia e, por acaso, a residência foi no mesmo hospital que ele trabalhava como rotina.

No INAMPS⁴⁰, não é?

É. Isso. Foi no #CF. Foi no Hospital Federal ...

Era primeiro uma residência de Clínica Médica, mais genérica.

De Clínica Médica. Isso. E aí dava o tempo de você amadurecer pensando o que você queria fazer.

E os outros dois anos foram em Gastroenterologia?

³⁸ Parasitologia Médica ou simplesmente Parasitologia é o estudo dos parasitas de importância médica. Embora os tipos de organismos classificados como parasitas constituam um amplo grupo, aqueles associados a infestação humana são mais limitados em número, e compostos principalmente de Protozoários, Helmintos e Artrópodes.

³⁹ CF é um Hospital Federal, localizado na zona oeste da Cidade.

⁴⁰ Para entender esta mudança nas estruturas de governo em que o INAMPS deixou de existir, acessar: <http://www.portaldgh.saude.gov.br/index.php/dgh/>

Isso

Todos pelo INAMPS?

Também. Aí o primeiro eu comecei a fazer ... aliás, faltavam seis meses para terminar residência no hospital #CF, neste Hospital #da zona oeste, e ele tinha uma visão só ... muito mais de endoscopia e depois eu queria fazer a parte clínica, então eu pedi para ficar seis meses fora e fui para #outro hospital público. E #neste outro hospital eu terminei a residência e depois eu fiz a residência de Gastro lá.

E @ professor@ também teve uma trajetória no Hospital Municipal #da zona oeste?

Não, então ... Ele não era .. na verdade ele não era hospital municipal. Ele era do INAMPS, depois ele virou municipal e depois virou federal de novo ... Aí eu fiz o concurso público e passei aqui para ... era um concurso de clínica médica e inicialmente eu levei isso para o Hospital da #zona norte. Depois eu fiz um novo concurso, fiz para Gastroenterologia propriamente dito, mas eu fiz em #outro estado, eu consegui trazer essa situação (hoje não existe mais isso) para o #estado daqui. Tinha tirado primeiro lugar, enfim, eu consegui trazer. E aí essas duas situações, eu comecei no #Hospital da Zona Norte, mas quando eu trouxe essa segunda situação de São Paulo que não tinha vaga, eu peguei as duas situações e levei para o Hospital #CF, o hospital de lá da #zona oeste. E aí, uma eu fiquei na emergência e a outra na rotina.

Nesse momento ainda não existia Pesquisa Clínica?

Não. O que eu fazia lá, como eu era uma pessoa assim que não me bastava ficar só atendendo e prescrevendo ... eu criei um grupo de discussão ... é .. de casos, ou de *papers*⁴¹, com os residentes. E aí eu fundei o primeiro ambulatório de doença inflamatória intestinal #aqui no estado, junto com (de forma multidisciplinar), com outras pessoas que não eram, inclusive ... é ... profissionais concursados. Na verdade eu tinha uma assistente social e uma nutricionista e a gente implementou é ... (na época o chefe permitiu) e a gente criou este ambulatório de referência.

Então foi um momento de muito pioneirismo, de abertura de possibilidades?

Por insatisfação em ficar só numa rotina de assistência.

Produzindo oportunidades né?

É. Aí a gente começou a produzir cientificamente. A gente apresentava os nossos trabalhos na própria jornada, fora lá do hospital, no Congresso Brasileiro. A gente começou a dar uma dimensão um pouco diferente.

Sim. Pelo que eu observei no Lattes, o primeiro artigo (não sei se @ professor@ se recorda) seria em 1984 ...

É. Isso foi ainda #no hospital da zona norte. Foi quando eu terminei a residência de 82-84, tinha uma pessoa que era cirurgiã e trabalhava na parte de Hepatologia e ela queria fazer um trabalho e a gente fez um trabalho junto de um caso clínico nosso.

Então foi um estudo de caso baseado nessa experiência?

⁴¹ Que contém o relato, em primeira mão, dos resultados de uma pesquisa.

Um estudo de caso. Isso. Do serviço.

E aí a entrada do mestrado se deu entre 84 e 87?

É. E aí exatamente porque eu tava pouco satisfeita com o .. achava que assim, eu queria mais conhecimento, foi quando surgiu a oportunidade de eu fazer o mestrado com uma pessoa que tinha acabado de voltar da Inglaterra. E aí eu comecei a fazer o mestrado em paralelo com o fato de eu ser profissional deste hospital #da zona oeste.

Aqui na Universidade #R mesmo, o mestrado?

Foi.

E aí tem um outro artigo que @ Professor@ produziu, pelo que eu entendi, foi o primeiro de sua autoria principal?

É, então.. esse de 85 é uma continuidade desse de 84. Na verdade é o mesmo grupo.

Mas este @ professor@ assina como autora principal?

Ah não, tá errado aqui. Eu acho que esse aqui da Anastomose⁴² foi antes desse do Ars Cvrandi⁴³ O Ars Cvrandi foi já com o pessoal do mestrado. E esse de 85 que está aqui. E esse de 85 que tá aqui, na verdade foi na época da residência.

Eu vou checar então⁴⁴. @ professor@ também teve uma trajetória como auxiliar de pesquisa na Universidade #R entre 1987 e 1990.

Isso. Aí junto com o mestrado a gente fez um grupo e começou a fazer estudos nessa linha de imunologia intestinal. Essa professora, ela fazia principalmente bancada, não era uma professora de atendimento ... assistência. Só que quando eu vim, a minha proposta era fazer as duas coisas, uma visão mais integral sobre aquele paciente que eu tava acompanhando, porque eu queria ver a parte não só da doença em si, mas eu queria acompanhar o doente e ver se aquilo que eu estava fazendo estava dando certo em função daquele meu conhecimento anterior.

Já era o primórdio de um ensaio clínico?

É. Exatamente. Aí em 88 teve esse ... esse foi um artigo que na verdade (eu não sei se é de 88, tem que ver⁴⁵), mas na verdade ele já era uma espécie de estudo e protocolo clínico, mas ele não era multicêntrico. Era só daqui, de dois professores e então eu participei como autora deste trabalho.

Era um estudo nacional, o protocolo?

⁴² Anastomose é a ligação entre dois canais. Pelo que pesquisei, relacionado à Gastroenterologia, pode ser a ligação (anastomose) do estômago com o intestino delgado. Checar a informação no próprio trabalho.

⁴³ Ars Curandi é o nome do periódico.

⁴⁴ Ao checar o Lattes d@ entrevistad@, possivelmente a confusão se deve pelo fato do artigo que trata sobre anastomose ter sido publicado em 85 e em 84 e 86 (antes e depois) terem publicações ocorrido publicações no periódico Ars Curandi decorrentes de trabalho durante o Mestrado, com colaboração d@ orientador@.

⁴⁵ O artigo em questão de fato foi publicado em 1988, no periódico Folha Médica.

Não, era um estudo local.

O próprio protocolo foi desenvolvido ...

Foi desenvolvido aqui. A gente queria saber até ... qual era a extensão quando você aplicava o enema de mesalazina⁴⁶, até onde ele chegava.

Então pode se dizer que esse foi um dos primeiros estudos ...

Talvez seja o primeiro estudo envolvendo um ensaio clínico. É, exatamente.

Pelo que eu li, os ensaios clínicos no Brasil, neste formato multinacional, começa na década de 90, um estudo de HIV... e ... e aqui vocês já estavam fazendo.

Aqui a gente já estava fazendo, mas era um centro único né. E aí a gente fez na época, era multidisciplinar que a gente fez. A gente fez com cintilografia⁴⁷, então envolvia o pessoal da Radiologia. Foi bem legal.

E este estudo era parte do seu tema de mestrado?

Não. Não. Isso aí foi na época que eu tava terminando acho que ... na verdade, eu tava durante, acho que durante essa coisa do mestrado que surgiu. É uma coisa que eu comecei muito antes e a publicação foi mais tardia.

Entre 90 e 94 @ Professor@ realiza um doutorado fora daqui do #estado, #numa universidade federal?

É. Não existia doutorado em Gastroenterologia aqui na Universidade #R. Então, a alternativa que eu tive, já que eu queria fazer doutorado, era fazer o doutorado fora do #daqui do estado e houve a oportunidade de fazer #numa Federal deste estado, sendo que nesse momento, quando eu fiz lá, eu tinha perspectiva de mudar de repente para #esse estado, porque @ espos@ estava trabalhando lá. E ... como não tinha bolsa e eu teria que abrir mão, financeiramente, quer dizer, se eu trancasse aqui as minhas minhas matrículas eu ia ficar, eu ia ser não remunerad@. Então eu precisava ter uma bolsa. E aí eles só estavam dando bolsas para as pessoas #do próprio estado desta universidade. Então eu desenvolvi em parceria, mas a tese toda foi desenvolvida aqui. E aí eu só fui fazer, fiz uma disciplina lá e depois eu fui fazer só a defesa da tese.

Se manteve #aqui na cidade?

Me mantive #aqui.

E tem ... não sei se @ professor@ se recorda, foi a primeira publicação internacional, em 1994?

Isso.

Foi um periódico acho que Indiano?

⁴⁶ Enema é a introdução de água e medicamentos líquidos no organismo por via retal. Mesalazina é um fármaco utilizado no tratamento de doenças inflamatórias intestinais.

⁴⁷ Procedimento que permite assinalar num tecido ou órgão interno a presença de um radiofármaco e acompanhar seu percurso graças à emissão de radiações gama que fazem aparecer na tela uma série de pontos brilhantes (cintilação).

É. Porque a gente na verdade já estava trabalhando com esse grupo, esse professor que tinha sido minha orientador de mestrado, era co-orientador também no doutorado e ele tinha esse grupo e a gente trabalhava na época com HIV. Essa era a tese de um colega.

E aí em 1996 ocorre a admissão⁴⁸ ...

Isso. Aí eu abri mão lá de uma das situações desse Hospital #da zona oeste e entrei para cá como professor 40 horas não DE⁴⁹.

E era um departamento recém criado, ou já existia a Gastroenterologia?

Não. Na verdade não é departamento. Ela é uma disciplina do departamento de clínica médica. Ela não é um departamento próprio⁵⁰.

Como o professor falou, não existia ainda um doutorado ligado ...

É, mas nessa época né, já tinha. A coisa começou a evoluir, então começou ... a gente começou a (acho que não sei se foi em 96 ou 97 (que começou a ter o doutorado).

E o professor esteve envolvida neste processo, de construção mesmo do doutorado ligado à Gastroenterologia?

Não.

É um processo anterior?

Não. Este é um processo do departamento, entendeu? Não é da disciplina. Na verdade eu sou a única professora daqui hoje, concursada, para a disciplina de Gastroenterologia. Todos os outros são pro Departamento de Clínica Médica, e aí esse concurso envolve desde neurologistas, de ginecologistas e depois que eles colocam nas áreas clínicas ... enfim, concorre todo mundo e depois distribui as vagas. O meu não, o meu foi um concurso específico para Gastroenterologia.

Eu observei, pelo menos o primeiro relato no Lattes, de um projeto coordenado pelo professor na área de pesquisa clínica seria em 1997 e se mantém aberto. Ainda é uma temática em aberto que o professor continua seguindo?

Na verdade esse era um guarda-chuva, que agora já não pode ter mais projeto guarda-chuva. Antigamente você podia ter um projeto guarda-chuva⁵¹. E a gente consegue manter isso até hoje, as publicações.

⁴⁸ A admissão em questão é referente ao concurso de professora na UFRJ.

⁴⁹ Regime de dedicação exclusiva ao cargo de professor.

⁵⁰ Os cursos de Mestrados e Doutorado em Clínica Médica da #Universidade R concentram um grande número de especialidades médicas (como o caso da gastroenterologia).

⁵¹ Projetos Integrados/"Guarda-Chuva" são aqueles que se articulam e/ou se desdobram em outros (sub)projetos que são desenvolvidos em parceria com profissionais de outras instituições e/ou centros de pesquisa ou com estudantes em formação nos cursos lato e stricto sensu

Em 2003, tem um artigo publicado na ... no periódico *Digestion*⁵² ...

Digestion. É, Isso foi uma aluna de doutorado já ... Que a gente tinha orientado. Eu era co-orientadora.

Mas também dentro desse guarda-chuva?

Não. Isso já era, a gente já fez uma parceria com o pessoal dentro da Nutrologia. Então começou a fazer parcerias com outras disciplinas e a gente começou a desenvolver isso.

Aqui é mais uma questão, porque 2004 e 2005 existe a política da Rede Nacional de Pesquisa Clínica⁵³, do Decit⁵⁴, que injetou muitos recursos em unidades.

Aqui também.

E uma coisa que me chamou atenção, que eu não conhecia, é que eu achava que só existia unidade de pesquisa clínica⁵⁵ aqui no quinto andar. E aqui também é um centro de pesquisa clínica.

Na verdade o que aconteceu é o seguinte: antes de ter essa unidade de pesquisa clínica, a gente começou, porque ofereceram para chefe do serviço (que foi *ess@ orientador@ de tese*), que se desenvolvesse um trabalho multicêntrico internacional. E *el@* achou aquilo muito complicado, aquela papelada muito complicada e tinha muita burocracia. E aí *el@* resolveu naquele momento e disse: “não, então se você quer dar continuidade a isso, você começa a fazer”. E aí a gente foi e começou a fazer o primeiro estudo, esse primeiro protocolo clínico. Nem sei te dizer qual era exatamente. E aí dentro dessa (a gente não tinha essa sala ainda), quando a gente começou a fazer isso (e eu não sabia como fazer), a gente se juntou com o pessoal da Pneumo. Então eles já tinham uma estrutura montada e a gente foi aprender a fazer com eles. Para a gente poder fazer isso, parte do que a gente recebia a gente dava para eles, como se fosse uma forma de compensação para eles nos ajudarem. Aí chegou um momento que a gente se sentiu, suficientemente, é ... capaz de ter uma certa autonomia e a gente se separou deles, entendeu? E aí a gente foi brigar por espaço aqui, porque não tinha nem espaço para isso. E aí, nessa briga de espaço, dando muita confusão ... e aí com a expansão do próprio serviço (porque o serviço ele funcionava assim: uma parte no terceiro andar, uma parte na radiologia, os ambulatórios são no segundo, enfim, não tinha isso aqui que você está vendo). Então é ... essa mesma professora fez uma proposta, a gente ganhou o espaço, a gente fez toda a obra e aí as pessoas começaram a se juntar. Então veio o pessoal do esôfago que veio trabalhar aqui, o pessoal da endoscopia também e se criou este espaço para fazer a pesquisa clínica. E aí é que ganha corpo. A gente começou com esse espaço e depois é que começou esse negócio da rede em 2004, foi antes.

E *@ professor@* não esteve muito envolvida nesse projeto da rede?

⁵² Periódico internacional Suíço que concentra-se em relatórios de pesquisa clínica: além de editoriais e análises, a revista apresenta seções sobre Estômago / Esôfago, Intestino, Neuro-Gastroenterologia, Fígado / Bile, Pâncreas, Metabolismo / Nutrição e Oncologia Gastrointestinal.

⁵³ A implantação da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino (RNPC), em 2005, foi uma iniciativa conjunta dos Ministérios da Saúde e da Ciência e Tecnologia com a finalidade de alcançar um modelo institucional de pesquisa clínica baseado nas melhores práticas de pesquisa voltadas às necessidades do Sistema Único de Saúde (SUS). A RNPC foi idealizada com o intuito 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.

⁵⁴ Vinculado ao Ministério da Saúde, O Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) é responsável pelo incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no País.

⁵⁵ A Unidade de Pesquisa Clínica (UPC), situada no 5º andar do Hospital, tem como propósito viabilizar a realização de ensaios clínicos fase I, II, III e IV, atendendo as normas das boas práticas em pesquisa.

Da rede? Não. Não. Não.

Por que foi um movimento anterior, que já estava encaminhado?

É, já estava. Inclusive um dos colegas daqui é que conseguiu verba para fazer obra lá. Um pesquisador daqui que ajudou a fazer a obra. Se você olhar lá, tem um painel agradecendo. E aí houve muito empenho, em nível nacional, do governo federal para a coisa andar. É ...mas, aí começou uma certa discussão, o que que ia acontecer com estas pessoas que já faziam pesquisa clínica em seus próprios ambientes.

Tinham outros projetos?

Não, em seus próprios ambientes. Então tem, tinha o pessoal da Neuro; tinha o pessoal da Reumato, da Pneumo. Da Pneumo tem um grande aqui no quarto andar.

Tem de tuberculose também?

Não é só Tuberculose. Trabalha com Enfisema, com asma. Eles fazem um trabalho com várias coisas. Tem, tinha o pessoal do fígado (que também trabalhava com isso) e da Neuroendócrino. E aí começou a se ver o que que, o que que a gente utilizaria desse serviço (lá em cima⁵⁶) e o que faria aqui. Por que? Porque isso tinha um custo ... né? E você ficar, é ... na verdade assim, quando você recebe um dinheiro de uma pesquisa clínica você tem que dar uma parte para o interveniente (que é tipo é #Fundação J⁵⁷), você tem que dar uma parte para a faculdade de medicina, uma parte para o hospital, uma parte para ... conclusão: o que sobrava era muito pouco. Era muito trabalho e muito pouco.

Poderia fragmentar mais ainda?

Não. Não valia a pena fazer. Então o que a gente ... a nossa proposta, que os atendimentos fizessem aqui, que a gente tivesse uma coisa aqui que não houvesse a necessidade de usar tudo. Você paga lá prateleira (na geladeira), você paga a prateleira no armário, você paga ... então se você for ver não é uma quantia muito pequena.

Sim, mas atualmente os estudos clínicos que ocorrem aqui são bem concentrados aqui ou ainda utiliza alguma coisa lá?

Não. A gente utiliza ainda muita coisa lá. Por que? Porque a nossa geladeira, se falta luz, a gente tá ferrado aqui.

Por causa de medicamentos?

Isso. Então os medicamentos ficam lá. Se precisa preparar alguma infusão, alguma coisa, eles é que preparam.

E os arquivos-fontes⁵⁸?

⁵⁶ Referência ao sétimo andar, onde encontra-se a Unidade de Pesquisa Clínica financiada na época da Rede Nacional de Pesquisa Clínica.

⁵⁷ Fundação Universitária, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos. tem por finalidade promover e subsidiar programas de desenvolvimento do ensino, da pesquisa, da cultura, da ciência, da tecnologia, das letras, das artes, dos desportos e da ecologia, na Universidade R.

⁵⁸ Local onde se armazena as informações sobre os estudos e os pacientes dos estudos.

Os arquivos-fontes ficam aqui.

Algumas coisas ficam aqui?

É. A gente não consegue ... a gente não quer usar tudo se não sobra dinheiro para a manutenção do próprio local. O que aconteceu há alguns anos atrás? É ... em função do estabelecimento da CONEP de que ... é ... mesmo que, mesmo que o estudo terminasse eles eram obrigados, a indústria era obrigada a fazer a manutenção, é ... tipo continuar a dar os medicamentos para os pacientes, mesmo comercializados (pós-estudo), muitas indústrias deixaram de vir para o Brasil. E esses estudos não havendo, é ... teve vezes que a gente ficou praticamente sem estudo nenhum por seis meses. Então esse dinheiro, que fica reservado, ele é mantido até para continuar pagando as pessoas do local, porque se não você tem que refazer uma nova equipe. É muito ... é difícil, né? Porque você precisa ter pessoas com *Know-how* (e não é todo mundo que tem *Know-how*, principalmente num ... numa estrutura que é pública).

E é um conhecimento que ultrapassa o saber médico, de gestor mesmo, de gestor também né? Você teve que desenvolver também muito essa parte.

Sem dúvida.

Eu tenho aqui⁵⁹, acho que uma série de projetos de pesquisa, pelo menos está no Lattes como projetos ...

Não. Tem muito mais do que isso. Eu não botei todos não.

Sim. Sim. Acredito que eles tenham gerado vários ensaios a partir ... dentro dos projetos.

Isso. Sem dúvida.

E @ professor@ recorda de algum deles? Sobretudo estudos de fase 3 né? São de multinacionais?

É. Na verdade são internacionais. Então, estes estudos de fase 3 é o que nos interessava mais, por que é ... os estudos de fase 2 a gente não tinha muita garantia de que se o paciente ficasse bem com aquela medicação, de que a gente poderia continuar dando a ele essa mesma medicação. Então a gente teve alguns problemas com o estudo da fase 2, porque eles queriam que a gente continuasse fazendo relatórios, etc e etc ... e na verdade não queriam pagar nada. Então ... a gente, assim ... os estudos de fase 2 é raro. Para a gente é muito raro. A gente prefere fazer os estudos de fase 3, que é mais fácil.

É uma garantia de ... do paciente ter acesso a essa medicação? Por que os estudos de fase 2 acabam sendo mais problemáticos?

Isso. Exatamente. É mais problemático. E aí, por exemplo, esse estudo que foi esse aqui, o *Mesacol*⁶⁰, o que que acontece? É ... a gente é um centro de referência para doença inflamatória intestinal, onde supostamente a gente teria muitos ... é ... pacientes para incluir neste primeiro projeto (de 2006-2009). Acontece que ... aqui nós temos ... atualmente, quando eu cheguei aqui nós tínhamos um ambulatório que é o ambulatório do

⁵⁹ Refere-se ao calendário de história de vida profissional, que entrevistador e entrevistado estão seguindo seu roteiro para orientar a conversa por uma cronologia de fatos.

⁶⁰ *Mesacol*[®] – mesalazina – é revestido por uma cobertura especial que só permite sua liberação quando ele alcança o intestino grosso. Foi testado em projeto realizado pela professora em 2006-2009.

Professor #ELP (que esse inclusive é o autor principal desse projeto aqui 1988, tá vendo?⁶¹). E aí, ele tava, tinha o ambulatório dele e depois teve o ambulatório de uma cirurgiã, e eu entrei no ambulatório em paralelo. E a gente não fazia rotinas, eu não fazia coisas junto. Era como se fossem coisas independentes. Depois criaram em um outro dia mais dois ambulatórios (que também atuavam de forma independente). Então o grande problema que a gente tinha era como que a gente ia colocar os doentes nesses projetos? E aí tem uma série de discussões a serem feitas né. Como é que os colegas encaminham? Que dúvidas eles têm sobre isso? Se eles vão ganhar dinheiro com isso? Quem que ganha dinheiro? O que que se faz com o dinheiro? Então criou-se uma polêmica, né (que ainda não está totalmente resolvida, isso é um problema que a gente tem). E ... muitos desses pacientes (que foram incluídos) vieram de fora.

De outras localidades?

De outras localidades.

Fora do #Estado?

Não. No #estado, mas de outros locais. De consultórios, de clínicas. Porque a gente dava uma medicação que na verdade eles não conseguiam pelo sistema público, então a gente favorecia isso. Então muitos desses doentes vieram de fora. Muito mais até do que do próprio hospital. E a outra coisa que se questionava (e não tá muito bem organizado) é: como que um paciente, do hospital público, entra no projeto e o que que o hospital ganha com isso? E aí foi a grande discussão que começou né, que deveria se pagar tudo para o hospital público enquanto que aquele paciente estivesse dentro do projeto. Ele deixava de ser um paciente SUS e passava a ser um paciente particular (digamos aqui). Então tudo que ele fizesse aqui (desde o hemograma, até o raio-x) deveria ser pago, entendeu? Pelo projeto para o hospital.

Não SUS, diretamente para o hospital?

Não SUS. Aí na hora que ele sai do projeto, ele entra no SUS de novo.

E existe uma partilha destes recursos financeiros para o hospital. Entendi.

Isso tudo é muito diferente dos ... dos protocolos que são desenvolvidos em locais que são Centros de Pesquisas particulares né. É totalmente diferente. Então esse é um grande problema, acho que assim, a nível público, né ... na minha área, são muito poucos. Você conta nos dedos quais são os Centros Públicos.

Porque ... acaba é ... deixando de ser um pouco competitivo nessa busca, captação de sujeitos de pesquisa no Público por conta desses entraves?

Não. Muito pelo contrário. Às vezes a pessoa do privado, o médico que trabalha no privado vem aqui no público ver se capta paciente. A gente tem muito paciente. O problema não é esse. O problema é: como os colegas encaram um setor desses, entendeu? Como é que eles veem isso? “Ah você vai ficar com o meu doente?” Não é? “Eu posso mudar alguma coisa?” Não é? “Eu posso pedir exames?”. “Eu deixo de acompanhar, mas o doente é meu“. Existe uma certa dificuldade e depois “para onde vai esse dinheiro?” “É você que está ganhando esse dinheiro? “. E na verdade, assim, o dinheiro que a gente recebe daqui, a gente aplica em pesquisa acadêmica. A gente não ganha dinheiro. Eu não ganho dinheiro.

⁶¹ Está se referindo à informação no calendário de história de vida, sobre o artigo de 1988 da Folha Médica, de título: “Enemas de 5-Asa No Tratamento de Retocolite Ulcerativa Aguda: Ensaio Clínico Controlado”. Um artigo de autoria do referido professor e com coautoria da entrevistada

Mas não é algo muito formalizado? Parte mais do ... não existem normas ...

Não. Não existe. Cada centro, cada local de pesquisa do hospital trabalha de um jeito diferente.

Não existem normas ...

Não existem normas de distribuição financeira de nada. Isso são acordos que você vai fazendo.

Entendi. E aí tem alguns outros projetos, 2007-2010 ...

Então, se você ver a maior parte é em doença inflamatória intestinal⁶². Eu sou especialista nisso, então ... Agora teve um aqui (que eu não sei onde é que está⁶³), é teve um aqui que foi muito interessante que foi sobre esofagite⁶⁴ e a gente colocou muitos pacientes. Esse era um estudo nacional (não tá aqui), mas esse era um estudo nacional e ... a gente realmente colocou muitos pacientes, a maior parte deles vindo de fora (porque os pacientes aqui são pacientes que já estavam em tratamento e nossa proposta era dar o tratamento né). Então a gente não conseguia, a entrada de pacientes novos era mais difícil. E ... essa é uma doença que é uma doença muito comum. Então quem vê isso é atenção primária e secundária. Então aqui como nós somos um hospital de atenção terciária e quaternária⁶⁵ não chegava para nós esses doentes. Então a gente teve que ir para fora do hospital para captar estes pacientes. E a gente teve um número muito grande de pacientes, de pacientes neste estudo. De resto, a maior parte deles⁶⁶ é ... é ... são estudos em doença inflamatória intestinal, que a gente tem acesso.

Fase 3 com teste de drogas né?

É. Isso.

Em 2008, eu não sei se é muito relevante, foi o primeiro periódico internacional que a professora entra como revisora. Considera esse um marco?

É. Isso é importante. Sem dúvida. Na verdade isso começou com essa revista⁶⁷ e hoje a gente participa de corpo editorial.

Mas foi um marco, para uma carreira internacional?

Sim. Claro. Sem dúvida.

E foi um convite ou era um periódico onde a professora já publicava?

⁶² São doenças crônicas que inflamam os intestinos em intensidades variadas. As principais são Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa e Colites Indeterminadas.

⁶³ Procurando por determinado projeto clínico no calendário de história de vida profissional, mas provavelmente não foi localizado no calendário por muito provavelmente não ter sido registrado na Plataforma Lattes (fonte consultada para registrar sobre os projetos de pesquisa seguidos pela entrevistada).

⁶⁴ Inflamação da mucosa do esôfago

⁶⁵ Nível de complexidade das atividades prestadas pela unidade hospitalar: atenção básica, pequena, média e alta complexidade.

⁶⁶ Referindo-se aos projetos com ensaios clínicos conduzidos em via de regra.

⁶⁷ A revista citada é o periódico internacional American Journal of Gastroenterology do qual a entrevistadora integrou o corpo editorial em 2008.

Não. Foi um convite.

Pela sua relevância na área?

Isso.

Uma dúvida que eu tenho: nesse trabalho de revisão, geralmente o pesquisador ele recebe artigos relacionados a uma temática brasileira?⁶⁸

Não. Ele recebe artigos sobre a temática na qual você tem expertise.

Não tem uma diferenciação?

Não. Não é nacional, internacional. É expertise. Então se você publicou na área que seja importante, então eles te detectam como uma pessoa conhecedora do assunto e te encaminham.

Em 2011 tem um pós-doc financiado pelo CNPq que @ professor@ fez em Barcelona, não é?

Isso. Isso. Porque a gente ia fazer um trabalho multicêntrico internacional e a gente tinha uma proposta de fazer isso junto com eles, então eu fui ver, naquela época, como é que eles funcionavam, quais eram os critérios, essa coisa ... e a gente passou um período lá.

Seria em pesquisa clínica mesmo?⁶⁹

É. Em pesquisa clínica.

Seria observar a prática deles?

Isso. Trocar experiências.

E eles⁷⁰, em relação ao Brasil, estão um pouco mais à frente?

Muito mais à frente.

Barcelona?

Muito mais à frente.

Então foi um intercâmbio?

Foi um intercâmbio. Isso.

⁶⁸ A pergunta era no intuito de saber se um pesquisador nacional ao chegar ao corpo editorial de uma revista internacional conceituada, se lá era segmentado por sua localidade e assim avaliaria apenas trabalhos que tratassem do contexto brasileiro, de sua localidade.

⁶⁹ Referente ao pós-doc, na plataforma lattes não existe informação sobre o tema. Apenas é informado a localidade e o período.

⁷⁰ Hospital de Barcelona - Espanha. Um hospital de referência em Gastroenterologia.

Eu fiz um levantamento, mais pelo recorte do meu projeto, de levantar os últimos 5 anos, os ensaios clínicos coordenados pelo professor. Então estes em roxo⁷¹ seria isso. E eu notei que o professor tem contato com algumas patrocinadoras, farmacêuticas ...

Uhum

... em linhas gerais, essas experiências, por exemplo ... é ... com a *Janssen Scientific Affairs*⁷² ...

Na verdade, você quer saber o que? Como é que isso chega?

Como se deu esse contato? Você foi contactada por eles?

Na verdade assim, como eu tenho expertise na área há muitos anos e ... eu já fiz várias coisas em sociedades brasileiras e em sociedades é ... como esse PANCCO⁷³ (que é uma sociedade panamericana de doença inflamatória intestinal), você acaba sendo formador de opinião, tá? E aí quando se vê que essa pessoa que é formadora de opinião também trabalha pesquisa clínica, interessa, entendeu desenvolver ...

Ao mercado farmacêutico?

É ... desenvolver ... E a gente tem muitos anos, né? Você vê quanto anos que começou a pesquisa clínica. Então, é ... a gente é considerado um dos primeiros (talvez não seja o primeiro, talvez o pessoal do Sul, talvez seja o primeiro, tá? Da faculdade, da universidade federal⁷⁴), então a gente é um dos primeiros que já tem essa história longa e a gente trabalha muito direitinho, a gente faz tudo direitinho. A gente ganhou uma ... uma ...

Visibilidade?

Visibilidade, exatamente! Principalmente pelos ... pelas, pelos intervenientes (quer dizer, os que captam os estudos para o Brasil né) de que a gente era um centro que respondia bem, que fazia as coisas direitinhas. Então, por isso que a gente era escolhido. Então, todos os trabalhos, que se apresentam para o Brasil, a gente ... e aí um centro é ... coordenador de protocolos indica o outro (porque sabe a seriedade com que isso funciona) e a gente acaba que participa, praticamente a gente participa de quase todos (relacionados a essa área).

Entendi. Mas num é um sistema, como eu posso dizer, competitivo de conseguir recrutar ...

É competitivo também.

Também. Mas parte também de um convite?

É. É competitivo.

⁷¹ As partes do calendário de vida profissional destacadas na cor roxa que caracterizam os ensaios clínicos seguidos pela entrevistada.

⁷² Companhia farmacêutica multinacional sediada na Bélgica e patrocinadora de alguns ensaios clínicos conduzidos pela entrevistada.

⁷³ Organização Pan-americana de Doença de Crohn e Colite

⁷⁴ Hospital das Clínicas de Porto Alegre-RS - UFRGS.

Entendi. Entendi. Teve um estudo, que me chamou a atenção (foi 2012-2016), pelo que eu entendi, ele não se concretizou com a participação aqui do HU⁷⁵, da *Pfizer*⁷⁶.

2012?

É. Era de uma droga experimental que ela tem um código da substância.

#CP-Gastro?⁷⁷ Não tá aqui. Não, não me recordo. O que acontece, às vezes com o ensaio clínico, é que nós temos dois problemas. Um: é a demora em toda a parte, digamos assim ... no momento que você faz o convite, né (que tem que passar pelo CEP, aí tem que passar agora por uma procuradoria), então leva tanto tempo esse projeto pra ... até você assinar o contrato e efetivamente o centro ser iniciado, que muitas vezes você perde o *time* (exatamente porque é competitivo né), você perde o *time* para a inclusão⁷⁸ (esse é um problema). E o outro problema: é que outras vezes você tem vários projetos (a gente não procura fazer isso, mas às vezes acontece) com a mesma característica de pacientes.

Entendi.

... E se existe um estudo, que é muito ... muito trabalhoso, muito difícil e os critérios de inclusão e exclusão são muito restritos, assim muito difíceis, você acaba colocando esses pacientes num outro estudo que estejam ocorrendo na mesma época, entendeu?

Entendi. Pode ter sido um desses casos⁷⁹.

Pode ter sido uma dessas coisas.

Eu observo uma coisa que eu achei ... assim também diferente é ... que @ professor@ é .. publicou um artigo como co-autora em 2013 de um ensaio clínico.

É.

Mas o que eu observo, desses meus levantamentos é que não é comum os pesquisadores brasileiros parecerem na ... na rede de coautores ...

É. Não, isso é uma briga. Porque assim, no início ... é ... como é que ... então assim, vamos lá: como é que esses estudos são desenhados, tá? Normalmente a gente não é convidado para participar de nenhum estudo desenhado⁸⁰, tá? Nenhum desenho. Então, hoje, lá fora, você já tem firmas, empresas que são feitas pelos próprios pesquisadores internacionais, para ganhar dinheiro. Então eles fazem os desenhos e vendem esses desenhos para as indústrias.

E não são necessariamente os executores, que conduzem os ensaios? Não necessariamente?

⁷⁵ Hospital Universitário.

⁷⁶ *Pfizer* é uma empresa multinacional farmacêutica com sede em Nova Iorque - Estados Unidos, a qual patrocina alguns ensaios clínicos.

⁷⁷ @ entrevistad@ não se recorda e tenta chamar @ coordenador@ de suas pesquisas para consultar sobre a informação, mas o membro em questão no momento não estava presente.

⁷⁸ Inclusão de pacientes (recrutamento de sujeitos de pesquisa).

⁷⁹ Uma das razões prováveis do Hu não ter recrutado pacientes para o estudo da *Pfizer*.

⁸⁰ Desenho do estudo, relativo a construção do protocolo clínico. O protocolo de pesquisa que estabelece os procedimentos padronizados a serem seguidos por todos os centros participantes em um mesmo ensaio.

Não. Eles podem ser só os *managers*, entendeu? Eles projetaram e vão acompanhar e depois vão escrever o paper ou ver o que que deu.

E não tem uma abertura de muita negociação?

Não, e aí o que acontecia: no início eles é ... diziam para a gente o seguinte: “quem colocar mais pacientes num determinado país, tá? Ele vai ser co-autor”. E além disso, naquela época, tinha também uma verba específica para você ser investigador principal. Isso foi, na medida que essas, essas empresas deles começaram a ocorrer (e são sempre os mesmos, são sempre os mesmos) é ... eles colocam a gente na fase de agradecimento.

Como se fossem créditos?

É. E não colocam mais a gente como principal, entendeu? Você pode botar trezentos milhões de pacientes e você já não entra. E toda vez que a gente tem uma reunião (porque depois que eles fazem isso, antes de abrir o centro, eles fazem uma reunião com todas as pessoas que possivelmente vão estar dentro do estudo, todos os centros, tá certo?) e aí a gente questiona isso: a gente não pode colocar? “não, mas se vocês quiserem depois, vocês pedem uma autorização e aí vocês podem fazer um estudo, mas desde que tenha nossa autorização”. Entendeu? Então eles colocam assim: que se você quiser desenvolver depois alguma coisa aí isso é problema teu, mas, num estudo grande você não consegue entrar.

Mas é um desenho, uma engrenagem que incentiva essa competição né, de quem recruta mais.

Era né. Não. A competição existe até financeira né? Quem recruta mais, recebe mais no centro.

E tem a possibilidade de entrar como autor?

Antigamente. Agora ninguém entra mais como coautor.

É uma coisa que virou de praxe mesmo?

Não, eles bloquearam. Você pergunta para eles e “ah não dá, não dá, não dá”.

Por isso que me chamou atenção especial este estudo da Plos One⁸¹ (que é até um periódico aberto) d@ professor é ... ser um@ d@s coautor@s.

É. Eu mas eu acho que foi raridade

Mas também foi um estudo de farmacêutica?

Também

Mas foi um caso bem pontual né?

Isso.

⁸¹ Uma revista científica de acesso livre disponível apenas online em que a entrevistada participou como co-autora do artigo “A Randomized Controlled Trial Of the Efficacy and Safety of CCX282-B”.

Em 2013, a professora é .. funda esse grupo⁸² ...

Na verdade esse grupo já é fundado. Na verdade eu passei a ser vice-presidente, nessa época.

E ... esse grupo ... ele envolve especialistas brasileiros?

É. Ele é um grupo brasileiro de doença inflamatória intestinal, cuja a proposta era exatamente criar é ... *guidelines*⁸³ sobre tratamento, era fazer educação continuada, é ... promover a formação de centros de referência e aí a gente começou a trabalhar de forma multidisciplinar com enfermagem, com nutrição, com cirurgia, enfim ... é como se fosse uma sociedade, só que se chama de grupo de estudos.

@ professor@ considera alguma diferença no contato dessas empresas farmacêuticas? Ou geralmente o padrão é o mesmo de desenho, de ... de práticas, por exemplo: @ professor@ teve contato com a *Janssen*, com a *La Roche*, *Takeda* também ...

Não. É mais ou menos a mesma coisa.

Sempre é mais ou menos a mesma coisa? Um padrão?

É. É. Sempre é mais ou menos a mesma coisa. O que varia um pouco são os critérios de inclusão e exclusão e ... a abrangência do estudo, né? Quantos braços⁸⁴, enfim.

Sim. Sim. E tem uma outra Organização (acho que @ professor@ participa da fundação).

O PANCCO?

É. Panamericana. Também nos moldes daquele grupo⁸⁵?

É. Só que agora é maior. Hoje #ocupo um cargo de gestão lá.

Mas também com o mesmo enfoque?

O mesmo enfoque, só que a ideia é juntar o conhecimento a nível da América Latina, entendeu? E ... continua sendo o Brasil o grande ... o país que mais, que tá mais organizado.

Dentro da América Latina?

É.

E @ professor@ estabeleceu muitos contatos com o México, com alguns autores⁸⁶, foi a partir desse grupo também, desse contato?

⁸² Grupo de Estudos em Doença Inflamatória Intestinal

⁸³ Diretrizes clínicas

⁸⁴ Braços do estudo são os grupos de pacientes que receberão uma determinada intervenção em comparação a outro grupo (outro braço do mesmo estudo). Por exemplo: um ensaio pode ter 2, 3 braços.

⁸⁵ Grupo mencionado minutos atrás no diálogo: Grupo de Estudos em Doença Inflamatória Intestinal

⁸⁶ Colaborações em artigos

É. Sem dúvida.

Tem outros projetos aqui, também de fase 3, é ... geralmente esse desenho (duplo cego⁸⁷) ... e sempre muito relacionado à Doença de Crohn⁸⁸ que @ professor@ tem pesquisado?

Na verdade é ... sempre foi mais a doença de crohn, agora tá aparecendo mais coisa para retocolite ulcerativa⁸⁹, mas é doença inflamatória intestinal.

@ professor@ ganhou um prêmio em 2015, né? Que foi da Associação Brasileira⁹⁰ ...

É. Na verdade existe uma associação brasileira e tem uma associação de pacientes. E essa associação de pacientes eu fui #um dos membros durante muito tempo. E aí eles me deram esse prêmio de reconhecimento por esses anos todos. Na verdade eu vinha trabalhando pela ABCD⁹¹ acho que desde 90.

Aham. Aqui tem um ensaio clínico, acho que também está em aberto com a *Takeda*⁹² e geralmente são drogas, substâncias já conhecidas⁹³? É difícil ter substâncias experimentais⁹⁴?

Não. Não. É experimental. Já passaram pela fase 2 e agora estão vindo fazer parte de eficácia, dose e segurança. Basicamente a fase 3 é eficácia e segurança.

Mas quando existe algum código.

Código é porque você ainda não deu um nome para molécula.

Então, eu vou refazer, então seriam mais estudos com moléculas já conhecidas? Não necessariamente?

Não. Não necessariamente. O que pode acontecer muitas vezes é deles já começarem a fazer alguns trabalhos lá fora, com essas moléculas, mas não ter um estudo amplo que permita com que isso seja, essa droga seja provada, tanto nos EUA (pelo *FDA*⁹⁵), como também pela entidade que também aprova a comercialização na Europa⁹⁶. Então eles precisam ter um número muito grande de pacientes e às vezes aquele país (onde inicialmente foi desenvolvido ou está sendo utilizado) ele não tem número suficiente. Por isso que vem para América Latina e mais para o Brasil também e agora vai para Arábia, que são países que estão em crescimento da doença inflamatória intestinal, enquanto que na Europa Ocidental e nos Estados Unidos ela está meio que mantida. Então quando você quer fazer um estudo envolvendo pacientes que nunca usaram

⁸⁷ Onde nem o examinado nem o examinador sabem o que está sendo utilizado (substância ou placebo) em determinado braço.

⁸⁸ Um tipo de doença inflamatória intestinal

⁸⁹ Doença intestinal inflamatória e crônica que provoca inflamação no trato digestivo.

⁹⁰ Prêmio concedido pela Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn

⁹¹ ABCD é a sigla da Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn

⁹² Companhia farmacêutica do Japão. Patrocinadora de alguns ensaios conduzidos pela entrevistada.

⁹³ Embora não tenha se expressado com clareza, o entrevistador mencionou com base na observação de algumas drogas que já possuem diretriz terapêutica em especialidades como a Reumatologia e são testadas em relação ao seu potencial em doenças da Gastroenterologia.

⁹⁴ Neste momento não formulei a pergunta adequadamente, o que eu queria dizer era em relação ao estudo de novas moléculas (estas representadas por códigos, ainda sem registro de nome). Se era mais habitual a condução de ensaios por moléculas já conhecidas.

⁹⁵ A Food and Drug Administration é uma agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos

⁹⁶ Agência Europeia de Medicamentos - EMA (da União Europeia).

biológicos⁹⁷, eles procuram estes países, que tem crescimento (em termos epidemiológicos), porque a possibilidade deles terem mais pacientes é muito maior.

Então esse fator epidemiológico é um grande interesse para as indústrias virem para cá (no caso da Gastroenterologia)?

Isso. É por isso.

Teve um ... um projeto em especial que @ professor@ não coordenou, que geralmente a professora coordena os projetos⁹⁸ ...

É. Deixa eu explicar o que acontece. É. Então, a coordenação ela se dá por algumas situações.

Primeiro: pela possibilidade que você tem de ... pela sua expertise de coordenar. Segundo: pela sua capacidade de fazer as coisas rápidas. Então, por exemplo, hoje aqui na universidade, o processo (no momento que entra o projeto até o seu início) é muito devagar. É muito burocrático. Acontece que, muitas vezes, os colegas conseguem colocar pacientes e a gente tá lá atrás (tentando abrir o centro). Apesar da gente ter uma perspectiva de colocação de número razoável de pacientes. A outra questão é: que antigamente, quem era o centro coordenador ele ganhava um plus para ser centro coordenador. Por que? Porque depois que o estudo termina, no sentido de inclusão de pacientes, você tem que responder uma série de demandas até realmente o estudo ser finalizado. Isso pode vir de qualquer lugar e você não recebe por isso. É um trabalho que ocupa muito as pessoas, não é? E, na verdade, isso não gera dinheiro. Então, muitas vezes, a gente preferiu não ser o centro coordenador.

Mas essa coordenação é uma coordenação local de um estudo internacional?

Não. É um estudo internacional.

Mas tem uma coordenação brasileira?

Que é a coordenação brasileira, exatamente, do estudo.

... Ah sim. Entendi. Então às vezes é por conta desta demanda e pondera-se, não é?

Isso. Se vale a pena ou não.

@ professor@ também tem contato com a empresa Celgene⁹⁹?

Uhum.

Ainda não começou a recrutar (pelo que eu observei)?

Não. Não. Ele não foi aberto ainda aqui para a gente. Na verdade eles vem, apresentam o projeto, a gente diz qual a expectativa em relação à inclusão e aí, depois disso, eles escolhem os centros e ... e aí começa o processo: eles mandam o contrato, a gente avalia o contrato, vê se vale à pena.

⁹⁷ Medicamentos biológicos

⁹⁸ Projeto de avaliação de segurança e eficácia para avaliar a Ustekinumab, sob coordenação de uma professora.

⁹⁹ Celgene Corporation é uma empresa farmacêutica americana dedicada à Biotecnologia.

Seria um processo de negociação ainda, de análise ...

É. Exatamente. Perfeito. E aí depois é que a gente entra com toda papelada no CEP, né? E aí começa o processo normalmente de regulamentação.

Estaria mais ou menos nesse ponto?¹⁰⁰

Isso. Tá por aí.

Então acaba que são projetos ... oportunidades em momentos diferentes, né? Alguns projetos mais encaminhados, outros a concluir?

E tem projetos que a gente também nega, entendeu? Que não vale a pena.

Tem da *Janssen*¹⁰¹ também ...

É. Praticamente as empresas são muito parecidas. É a *Janssen*, a *Takeda*, a *Celgene*, a *Pfizer* e a *La Roche*.

O que me chama a atenção também aqui é um estudo de fase 2 “barra” 3¹⁰².

Pois é. Esse é um estudo que a gente ficou meio na dúvida se a gente ia entrar ou não. A gente viu que ... o desenho era interessante, que talvez não fosse tão difícil. E como a gente ia ter continuidade da fase 2 para a 3, aí era mais interessante ainda, entendeu? Porque a possibilidade da gente manter a medicação para os pacientes era maior (sem muito problema).

Teve em esse também da Bristol Myers Squibb¹⁰³ ...

Isso. A gente tá ... na mesma situação. Ainda está analisando. A gente tem mais ou menos uns 30 estudos que a gente desenvolveu.

É porque eu levantei os 5 anos para cá.

Não. É porque eu não coloquei tudo no Lattes também não.

Eu cheguei a pesquisar no ClinicalTrials¹⁰⁴ também, porque eu fiz um recorte de 2015 a 2019, então pode ser que exista algum anterior que ainda esteja em aberto.

Ah com certeza.

¹⁰⁰ Sobre o andamento do ensaio clínico patrocinado pela empresa Celgene

¹⁰¹ Outra multinacional farmacêutica

¹⁰² Estudos (2018-2024) de fase 2 e 2/3 que testa GUSELCUMABE em casos de Doença de Crohn e Colite Ulcerativa (patrocinado pela Janssen).

¹⁰³ BMS, é uma Indústria Farmacêutica Americana, com sede na cidade de Nova Iorque. O estudo em questão testa a molécula denominada como BMS-986165 em casos de doença de Crohn (fase 2).

¹⁰⁴ ClinicalTrials.gov é um registro de ensaios clínicos. É administrado pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos no National Institutes of Health e é o maior banco de dados de ensaios clínicos. Os dados no Lattes foram considerados em sua íntegra, mas as informações sobre ensaios clínicos disponibilizadas na plataforma Clinical Trials foram coletadas somente entre os anos de 2015-2019.

Por que são longos os estudos né?

São longos. São longos. Porque antigamente você queria ... por exemplo: um estudo de indução é um estudo curto, você tem uma fase só, mas geralmente quando você publica, você publica indução e manutenção. E aí você tem manutenção de no mínimo 4 anos, depois de 10 anos. Então a gente tem estudos aqui de 10 anos.

APÊNDICE 5B

Entrevista de História de Vida Profissional - IP-Reumato

Entrevista em 27/01/2020 com #IP-Reumato - Ex-Investigador@ Clínico@ na especialidade de Reumatologia do #Hospital Universitário R

Eu comecei analisando o seu currículo lattes né, e aí ... começa com sua graduação em Medicina, é ... @ professor@ poderia comentar assim, brevemente, o interesse pela Medicina, se já era uma coisa bem definida.

Era uma coisa bem definida, meu pai era médico; acompanhava muito ele na atividade profissional dele. Sempre me interessou essa ... essa atividade profissional e acabei escolhendo a Medicina.

E dentro da graduação de Medicina já alguma área (eu sei que são muitas coisas, o contato com muitas especialidades), alguma ...

Eu gostava de Clínica Médica.

Já existia o interesse da pesquisa médica naquele momento?

Não.

Não. Foi mais após a faculdade, não é?

(balança a cabeça sinalizando que sim).

E tem uma especialização d@ professor@ em 1983, logo quando sai ...

Pois é, meu pai era Reumatologista, você vê que esse consultório é bastante antigo. Ele já existia na época, mas meu pai faleceu e eu estava no terceiro ano da Faculdade de Medicina, mas o consultório milagrosamente continuou e aí eu tinha ... na época ainda fazia ambulatório com o #Professor X também lá na Colagenose¹⁰⁵ e eu tinha interesse pela área e aí acabei é ... na época não tinha residência em Reumatologia, acabei fazendo residência em Clínica Médica, mas já tinha o interesse em fazer Reumatologia.

É ... nesse período era de praxe, eu não sei se ainda é uma transição de se fazer uma especialidade em Clínica Médica e depois fazer uma específica.

Exatamente. Eu fiz a residência em Clínica Médica com possibilidade, direito a ser especialista em Medicina Interna, Clínica Médica. E depois fiz a ... em Reumatologia.

Reumatologia logo em seguida, 86-87?

¹⁰⁵ Conhecida como doença do colágeno, caracteriza-se por um grupo de doenças auto-imunes e inflamatórias que prejudicam o tecido conjuntivo do corpo, que é o tecido formado por fibras, como o colágeno, e é responsável por funções como preencher os espaços entre órgãos, dar sustentação.

Não, foi um pouco depois.

Um pouco depois.

Eu fiz a prova da ... da AMB¹⁰⁶ né para obter o título de especialista, acho que em 87, se eu não me engano. Eu frequentava já o Ambulatório do #Hospital Universitário R né ... eu tinha curiosidade e acompanhava os médicos reumatologistas do ambulatório, mas o título de especialista acho que eu consegui em 1987.

Mas já atuava muito em contato com a reumatologia?

Já tinha contato com a Reumatologia.

Sim. É ... e ... @ professor@ logo ao sair da graduação, ele já esteve atuando no #Hospital Universitário R? Ou contato com outros hospitais?

Não, eu fiz a residência, minha residência acabou em 1985. Depois eu fui convidado pelo chefe da Reumatologia na época para continuar no ambulatório, mas era cobrando gratuitamente, e aí para acompanhar né, mas na realidade eu fazia, eu já fazia um trabalho importante, porque naquela época houve um concurso para Reumatologia e, os que não foram aprovados, abandonaram o trabalho deles. Então sobrou uma quantidade grande de pacientes e eu acabei ajudando nessa ... no acompanhamento destes pacientes. Depois eu fui contratado e depois eu fiz ... o título, é a prova para professor, mas foi em 93 ou 94, uma coisa assim.

Ah sim. Porque é uma dúvida que eu tinha, porque eu vi pelo #555¹⁰⁷ que @ professor@ tem duas matrículas né?

Eu tinha duas matrículas.

2014 e 2017¹⁰⁸? Uma é Professor e outra Médico?

Uma Professor e outra Médico.

Mas a entrada se dá mais ou menos na mesma época?

Não. A de Médico foi antes. Eu não lembro exatamente quando, mas a de Médico foi antes.

Aham. Foi um pouquinho antes né?

Isso.

¹⁰⁶ AMB é a Associação Médica Brasileira (responsável por conferir os títulos de médicos especialistas).

¹⁰⁷ Pseudônimo dado ao nome do sistema da instituição (Hospital Universitário R) que é responsável por gerir a tramitação de processos administrativos, dentre os quais os processos de vida funcional dos servidores concursados.

¹⁰⁸ O entrevistador está se referindo à data de dois processos de aposentadoria referentes ao entrevistado (2014 e 2017).

É ... tem um primeiro artigo que eu observo da produção d@ professor@, acho que em colaboração com alguns médicos do #Estado Z, que era um ensaio clínico, é ... uma terapia chamada, da substância acho que *Metotrexato*¹⁰⁹ ...

Teve um primeiro é ... como eu participava do ambulatório do #Professor X1, na época a gente fez um trabalho que foi apresentado em congresso, que foi um trabalho de gestantes com Lupus¹¹⁰. E depois a gente fez esse trabalho que era o pessoal do #Estado Z se não me engano, o #Professor X2, que era *Metotrexato* e *Hidroxicloroquina*¹¹¹ em paciente com Artrose¹¹² ... Artrose (teve um trabalho em Artrose de joelho e um trabalho de Artrite Reumatóide¹¹³).

É. Eu acho que seria esse. É ... esse foi o primeiro contato com Ensaio Clínico ou não, foi anterior?

Foi o primeiro contato.

Foi o primeiro contato né.

E o #Professor X2 ele é da #Universidade S né, ainda é, eu acho. Ele tinha acabado de chegar dos Estados Unidos e ele teve contato com um grupo que estava iniciando toda essa, essa parte de pesquisa.

Então foi o primeiro contato.

Foi o primeiro contato, com protocolo bem feito, estudo randomizado, duplo cego

E eu observei que @ professor@ também tem um Centro de Estudos Clínicos né? Começa mais ou menos em 2003 esse centro?

É, eu tinha um Centro de Estudos lá no #Hospital Universitário R.

Ah é lá no #Hospital Universitário R né?

Lá no #Hospital Universitário R. Ah ... eu tinha um Centro que eu abri e nunca funcionou (fora do #Hospital Universitário R). Porque a ideia era, quando eu me aposentasse, que eu continuasse a fazer, mas isso nunca funcionou.

Nunca funcionou, mas é uma abertura formal¹¹⁴, mas não chegou a ser posto em prática?

Nunca, nunca houve uma atuação prática.

Então dos ensaios que foram conduzidos, sempre com a coordenação d@ professor@, sempre pela ... pelo #Hospital Universitário R?

¹⁰⁹ O metotrexato é frequentemente usado para tratar a inflamação causada pela artrite.

¹¹⁰ Doença inflamatória crônica de origem autoimune (o próprio organismo ataca órgãos e tecidos).

¹¹¹ É um medicamento comumente prescrito no tratamento da malária sem complicações, artrite reumatóide, lúpus eritematoso discóide crônico e lúpus eritematoso sistêmico.

¹¹² Processo degenerativo de uma articulação.

¹¹³ Doença inflamatória crônica, autoimune, que afeta as membranas sinoviais (fina camada de tecido conjuntivo) de múltiplas articulações (mãos, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos, pés, ombros, coluna cervical) e órgãos internos, como pulmões, coração e rins.

¹¹⁴ A indagação foi porque existe o registro do Centro de Estudos.

Sempre pelo #Hospital Universitário R.

Ah sim. E ... ah ... tem uma, só uma dúvida aqui pontual. Porque eu venho do Mestrado pesquisando sobre a Rede Nacional de Pesquisa Clínica¹¹⁵, que era o projeto do Governo, do Decit¹¹⁶ ...

Aham.

É nesse período, que foi mais ou menos 2004-2005, o #Hospital Universitário R teve muitos recursos através do Decit. teve até a reestruturação da Unidade de Pesquisa Clínica¹¹⁷, no 5º andar, @ professor@ esteve envolvido em alguma parte deste processo?

Eu fui @ professor@ mais envolvido em Pesquisa Clínica, nesse ... na Unidade de Pesquisa Clínica. Todas, desde quando foi inaugurado, todas as minhas pesquisas foram feitas na Unidade de Pesquisa Clínica ...

Mas, perdão ... projetos via Decit¹¹⁸, não? Mais utilizando a estrutura do sétimo andar?

Utilizando a estrutura. É. E isso foi bom porque era de uma maneira bastante oficial né? Quer dizer, então a gente tinha uma, uma interveniente administrativa¹¹⁹, todos os trabalhos eram feitos nessa unidade (que era a forma correta de fazer). Na realidade existe uma briga na direção do #Hospital Universitário R para que todos os trabalhos fossem feitos lá, para não misturar os pacientes do INAMPS, do SUS, com os pacientes de pesquisa clínica. E existia essa despesa grande por conta de ... do todo, tudo era alugado na Unidade de Pesquisa Clínica, desde o aparelho eletrocardiograma, o espaço, o tempo que ficava lá. Nós guardávamos todos os nossos, nossos, é ... protocolos, medicamentos, tudo lá. Então assim, era, era ... tinha duas vantagens: Uma era que o #Hospital Universitário R preconizava que todo mundo fizesse. Segundo, era a qualidade da pesquisa né. Então era uma excelente qualidade, com controle de temperatura, estrutura espetacular. Isso impressiona até ... antes de começar a pesquisa a gente recebia a visita de alguns patrocinadores. Eles ficavam impressionados com a qualidade.

Pela qualidade né?

É.

E ... e esse movimento ocorre a partir de 2005?

Mais ou menos. Eu não me lembro exatamente as datas, mas foi assim que foi inaugurado eu fui o primeiro que utilizou a Unidade de Pesquisa Clínica lá.

¹¹⁵ A implantação da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino (RNPC), em 2005, foi uma iniciativa conjunta dos Ministérios da Saúde e da Ciência e Tecnologia com a finalidade de alcançar um modelo institucional de pesquisa clínica baseado nas melhores práticas de pesquisa voltadas às necessidades do Sistema Único de Saúde (SUS). A RNPC foi idealizada com o intuito 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.

¹¹⁶ Vinculado ao Ministério da Saúde, O Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) é responsável pelo incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no País.

¹¹⁷ A Unidade de Pesquisa Clínica (UPC), situada no 5º andar do Hospital, tem como propósito viabilizar a realização de ensaios clínicos fase I, II, III e IV, atendendo as normas das boas práticas em pesquisa.

¹¹⁸ O entrevistador se refere a projetos de estudos clínicos que foram fomentados por recursos públicos via Decit através de parcerias firmadas com Ministério de Ciência e Tecnologia e Ministério da Saúde.

¹¹⁹ Fundação de apoio ao Hospital nos projetos de pesquisa, estando autorizada a administrar os recursos financeiros, possuindo infraestrutura física e de pessoal para tanto

Mas era totalmente concentrado no sétimo andar ou algum tipo de exame podia ...

Na verdade tudo era feito no quinto andar. O quinto andar era a Unidade de Pesquisa Clínica. No 7º andar eles tinham uma sala de burocracia. Eles tinham uma secretária para atender o telefone.

Entendi. Mas ligado a essa unidade?

Tudo era atendido no quinto andar. Todos os pacientes eram atendidos no quinto andar. Tudo era feito. coleta de sangue, atendimento dos pacientes.

Parte radiológica também tem muitos exames?

Exame não tinha muito. A gente não tinha muito exame. Tinha muito exame laboratorial, mas exames radiográficos não. Não eram feitos lá. Eram feitos no #Hospital R¹²⁰, mas existia pouca coisa de imagem. A maioria eram exames complementares. Eram feitos no 5º andar, O atendimento nos ambulatórios do 5º andar, era feito tudo lá.

E aí eu observo por volta, pelo menos baseado no Lattes¹²¹, a partir de 2005 um grande número de projetos que @ professor@ passa a coordenar, patrocinados pelas indústrias farmacêuticas, não é ... é ... aí falando um pouco no geral desses ... desses estudos, eu tenho algumas dúvidas, é ... ah ... há uma grande variedade de farmacêuticas, foi uma questão de estratégia ter contato com bastante farmacêuticas?

Não. Uma vez que a gente começou a fazer o primeiro estudo, foi convidado por um colega do #Hospital B. Ele sugeriu o nosso nome ... a gente precisa de um número grande de Centros de Pesquisa. Então o colega do #Estado Z recomendou que fossem nos procurar. A gente fez um trabalho, se eu não me engano acho que foi em Lúpus, acho que o primeiro trabalho foi em Lúpus. E o trabalho foi bem conduzido e aí a partir de então a gente começou a receber muitos convites, sempre por email, para participar de pesquisas. Foi uma época que teve um *boom*, não é? De aparecimento de novas terapias, terapias biológicas¹²² tanto para Artrite Reumatóide, quanto para espondilite¹²³, quanto para Lúpus. E a gente então entrou num roll (que eu não sei que roll é esse), mas que as ... as empresas que são contratadas por essas firmas no Brasil (cada país tem uma empresa né). Elas procuram os locais onde estão capacitados.

Centros de referência, né?

Exatamente. Eles procuram as Universidades e os locais capacitados para fazer a pesquisa. E foi no momento que teve o *boom* (que continua até hoje, na realidade continua até hoje) dessa terapia biológica. Agora mudou um pouquinho, a terapia já não é mais biológica, são os targets¹²⁴ terapias, mas continuam com muitos estudos nessas doenças.

¹²⁰ Se refere a fora da Unidade de Pesquisa Clínica no 5º andar

¹²¹ Plataforma da *internet* contendo o currículo acadêmico de todos os pesquisadores nacionais.

¹²² A terapia biológica, também chamada de imunoterapia, consiste na utilização do próprio sistema de defesa do corpo na tentativa de combater a patologia

¹²³ é uma doença inflamatória que ocorre principalmente nas vértebras da coluna e nas articulações (juntas) que ficam na região das nádegas

¹²⁴ Seriam as chamadas drogas-alvo (que atingem diretamente moléculas específicas).

Na verdade, duas coisas eu acho que vai ser muito bom agora. Uma vai ser os biosimilares¹²⁵ que vão baratear muito o custo dos medicamentos biológicos. E outros, os inibidores de *jak inhibitors*¹²⁶, os inibidores de jak (são pequenas moléculas, são de custo baixo de fabricação). Então já saíram, já tem 2 aprovados no Brasil. Deve estar chegando o terceiro. Vai chegar um atrás do outro. São medicamentos que têm um custo de produção muito barato. E são muito melhores que as terapias biológicas. Isso vai baratear muito o custo do tratamento para esses pacientes.

Ah sim, é ... e uma dúvida também que eu tenho é ... esses ensaios coordenados pelo professor, sempre muito voltados a LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatóide. Esse interesse por pesquisar os mecanismos de terapias destas doenças se deram em função dessa procura das empresas ou era uma preocupação do professor nos ambulatórios?

Então, a minha área é Artrite Reumatóide. Todo o meu Mestrado e Doutorado eu fiz em Artrite Reumatóide. Então eu tenho interesse especial por essa patologia. É ... eu tinha um ambulatório no Hospital Universitário R de Artrite Reumatóide. Isso já há mais de trinta anos. Então eu tinha esse interesse. Lúpus foi uma oportunidade que surgiu. Então Lúpus é uma doença que não tinha nenhum tratamento aprovado por mais de 50 anos. E a gente fez um estudo, com o remédio belimumab¹²⁷. Foi o primeiro medicamento aprovado para o tratamento em Lúpus em 50 anos. Então foi uma oportunidade. A gente também trata muito lúpus ... mas se surgisse um remédio para tratar artrose de joelho¹²⁸, eu faria. A gente fez estudo em espondilite anquilosante, artrite psoriásica¹²⁹, quer dizer é minha área, a minha especialidade, então eu tenho interesse nessas.

Eu acabei esquecendo de perguntar para o professor, o mestrado eu não consegui localizar no Lattes. Ele se dá mais ou menos logo após a especialização? Tudo bem se não recordar.

O mestrado deve ter sido no início dos anos 90. Foi também Artrite Reumatóide.

No departamento de Clínica Médica da Universidade #R?

No departamento de Clínica Médica da Universidade #R.

Ah sim. É ... uma outra questão que também tenho aqui é, que eu vejo assim nos meus levantamentos, há muitos estudos de fase III e poucos estudos de fase II, mas o professor tem uma grande experiência também ...

Pois é. A gente, a gente ... Estudos de fase II a gente participou de alguns. De fase I não. De fase I era até uma opção minha de não participar, porque eu acho que o Hospital Universitário R não oferecia a segurança que esse tipo de estudo exige né. Então a gente foi até convidado para participar de estudo de fase I. Eu

¹²⁵ É um fármaco similar ao biológico originador, produzido por tecnologia de DNA recombinante em células animais.

¹²⁶ Inibidores das Janus Associated Kinases (JAK) são uma estratégia recente direcionada para o tratamento de diversas patologias como a artrite reumatoide, a psoríase, a alopecia.

¹²⁷ O belimumab é um imunossupressor (que suprime ou reduz as reações imunológicas específicas do organismo contra uma substância que se liga aos anticorpos do organismo). para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES). Mais especificamente, é um anticorpo monoclonal (são proteínas usadas pelo sistema imunológico para identificar e neutralizar corpos estranhos).

¹²⁸ Um processo de desgaste da cartilagem que reveste as extremidades ósseas, causando dor e desconforto.

¹²⁹ Também chamada de artrite psoriática ou psoríase atropática – é um tipo de psoríase na qual as articulações também são afetadas pela inflamação, além da pele.

nunca quis participar. Fase II a gente tem poucos estudos e fase III ... porque a molécula já é conhecida, a dose já é mais ou menos conhecida e, e ... eu acho que o risco para o paciente é menor né.

Mas nos estudos de fase II, @ professor@ ainda observava um certo risco e uma certa relutância em coordenar?

Porque nossa experiência com a molécula ainda é pequena, mas não tinha ... a maioria da ... das doenças que a gente tratou e das moléculas que a gente utilizou eram mais ou menos conhecidas.

É uma outra dúvida que eu tenho. Essa expertise em coordenar e conduzir ensaios, ela se dá a partir da própria prática do desenvolvimento, ou passa por cursos com a própria indústria?

A gente fez cursos né. Cursos. Fez curso com indústrias, fez cursos antes mesmo, teve cursos que o CEP¹³⁰ promoveu, na Unidade de Pesquisa Clínica promovia. Então a gente teve cursos de práticas.

Teve também na RNPC muitos cursos, oficinas, também @ professor@ chegou a participar?

A gente participou. Participou em muitos. E tinha muitos cursos na própria especialidade. Em reumatologia você tem vários instrumentos de aferição de melhora ou não né. Então a gente teve vários desses cursos para poder ...

Mas existe, @ professor@ observa uma certa é ... carência dentro da formação médica para atuar como investigador clínico?

Então, quando eu me formei em médico isso não existia. Não existia. E eu acho que é uma carência, uma carência grande né. Por dois motivos: um, porque você não está capacitado a fazer pesquisa (porque todo medicamento para ser liberado você tem que fazer pesquisa). E segundo, você não tá capacitado durante a faculdade, embora você tenha epidemiologia clínica, mas você não tá capacitado em entender exatamente a estrutura da pesquisa, né? E todos os ... e todos os ... o desenho da pesquisa né. E você quando começa a fazer a, a fazer a pesquisa clínica, você começa a entender as minúcias né, do ... do desenho do estudo, que eu acho o grande, o grande ponto onde alguma coisa pode ocorrer de errado né. A pesquisa toda ela é feita, toda engessada. Você não tem espaço para fazer nada da tua ... enfim, mas durante o desenho da pesquisa é ali que ocorre.

Um certo conhecimento também que eu vejo assim, que não sou especialista da área, mas de outras, de outros conhecimentos fora da Medicina, mas que o médico acaba tendo que compor, um certo empreendedor, questões jurídicas também?

Não. Olha, isso não. Isso eu ia dizer que essa coisa a gente teve carência. Nós tivemos um, um problema jurídico, porque ... houve um problema com um contrato que nós assinamos que, hora da tradução ele foi errado. E aí a gente ... começou a ter prejuízo, porque era um terço do valor, né. O que a gente entendeu com valor por cada consulta, era, era valor por três consultas. Então a gente, quando a gente tem que pagar, a gente tinha que pagar 10% para a interveniente administrativa; 10% pelo #Hospital Universitário R¹³¹, 10% de ... e aí você acaba, acabou tendo prejuízo. Aí eu eu procurei o chefe lá da Unidade de Pesquisa Clínica, não, o chefe do Departamento de Pesquisa: "olha só, a gente tá numa situação difícil porque eles mandaram para gente, em português, um contrato e tem um contrato, em inglês, que, que é dúbio. Olha só, já que a

¹³⁰ Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

¹³¹ Se refere a fora da Unidade de Pesquisa Clínica no 5º andar

gente é parceiro né, na pesquisa, eu quero saber se vocês tem algum advogado para ajudar a gente, porque a gente não entende nada disso”. Ele falou assim ó “nenhuma possibilidade de te ajudar”. Então a gente não tinha isso. Não entendia disso e a gente acabou tendo que trabalhar um ano de graça, pagando por isso. Esse foi um, um momento muito difícil que a gente teve lá, inclusive, é ... porque eu trabalhava e tinham pessoas trabalhando comigo né? Médicos e uma equipe. E essas pessoas ficaram sem receber durante o ano e eles foram embora, “até logo”, foram embora. Então não tem o suporte jurídico que deve ter.

Agora tem muita coisa interessante em pesquisa né, porque a pesquisa ela é super controlada, o paciente é super controlado, você acaba é, fazendo práticas que você não costuma fazer no seu dia-a-dia, de controles ... por exemplo: uma das coisas que a gente não fazia era controle, que começou a exigir nos últimos tipos de pesquisa ... de suicídio, ideação suicida¹³². Então não fazia parte do nosso questionário de tratar o paciente com artrite reumatóide e perguntar se ele, com aquele remédio ele começou a ter ideação suicida¹³³ ... Então a gente começou a fazer questionários que eles abrangiam muito a nossa área de atuação e a gente aprendia muito com isso.

Pelo que eu entendi então, mesmo que existisse esse controle muito firme do protocolo, mas esse próprio protocolo, esse procedimento permite *insights*¹³⁴, ou observações que, se você não tivesse contato, você não teria. Seria um pouco isso?

Ah sim. Por exemplo: preocupação com tuberculose¹³⁵. Então a gente começou a fazer . A gente recebeu material para fazer o IGRA¹³⁶. Dentro do #Hospital Universitário R, a gente só fazia o PPD¹³⁷. Então isso, houve um avanço tecnológico. A gente recebeu um aparelho de Eletrocardiograma que era o melhor aparelho que o hospital tinha. Então assim, a gente teve algumas facilidades.

Pela patrocinadora?

Pela patrocinadora. Nós tivemos um problema. Nós recebíamos *laptops* para fazer a pesquisa e o meu centro foi invadido e foi roubado os *laptops*. Então roubaram os laptops e foi um problema, porque a gente teve que fazer boletim de ocorrência, enfim ... essas coisas acontecem no #campi universitário do Hospital R, infelizmente.

...

E tem também, não sei se há, uma certa preocupação de calibragem dos equipamentos?

Tudo.

¹³² Pensamentos e planos suicidas são chamados ideação suicida.

¹³³ Referência a ter pensamentos suicidas

¹³⁴ Compreensão repentina de um problema, ocasionada por uma percepção.

¹³⁵ Parece que existem casos de incidências de tuberculose, por exemplo, em alguns pacientes com artrite reumatóide.

¹³⁶ IGRA (Interferon Gamma Release Assay). ensaios de detecção de interferon gama em amostras de sangue - foram desenvolvidos e têm demonstrado ser excelentes ferramentas para o auxílio da tuberculose latente. O princípio do teste é a medida dos níveis in vitro do interferon gama (um tipo de proteína) produzido por células T que tenham sido estimuladas por antígenos de TB (tuberculose). É um avanço diagnóstico, por ser mais preciso da detecção que o PPD.

¹³⁷ Exame PPD é feito em laboratório com uma pequena injeção debaixo da pele do antebraço e é indicado em caso de suspeita e também para indicar a cura. O exame PPD, ou teste tuberculínico, é realizado com uma pequena amostra de derivado proteico purificado, por isso a sigla PPD, da bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecida como bacilo de Koch.

Então por isso também uma distribuição de equipamentos para cada centro ter talvez o mesmo modelo?

A gente recebia aparelhos, que a gente deixava tudo na unidade de pesquisa clínica, na UPC. E lá ele tinha que ter a calibragem. Exatamente.

Tem alguns projetos que @ professor@ coordenou, é ... eu não sei se recordaria, mas se souber de alguma coisa que venha à memória, algo pontual, que achou marcante desta experiência. Mas se não lembrar, tudo bem ... Tem um projeto de 2005-2006 com a UCB Pharma¹³⁸ sobre o teste do *Epratuzumab*¹³⁹ em Lúpus. @ professor@ se recorda?

Epratuzumab é o *anti CD22*¹⁴⁰, se não me engano. Foi um medicamento interessante ... se eu não me engano. Pesquisa com Lúpus é muito difícil. É uma exigência não satisfeita¹⁴¹. Porque Lúpus é uma doença muito heterogênea. Você às vezes pega pacientes muito diferentes e é muito difícil. E esse, essa *epratuzumab* ela acabou não funcionando. Acabou o resultado sendo é ... Ele não era melhor que o placebo, porque você pega o paciente com uma doença potencialmente grave. Você não pode deixar de tratar esse paciente. Só que você pega um grupo que você trata que você trata com o tratamento convencional e outro grupo que você trata com o tratamento convencional mais o medicamento em pesquisa. E às vezes, o medicamento convencional, é satisfatório e a vantagem do tratamento, que está sendo estudado da nova molécula, naquele número de pacientes que às vezes é um n^{142} (que pode não ser muito grande) ela não consegue demonstrar a superioridade estatisticamente significativa. Então muitas moléculas que a gente sabe que podem funcionar, acabaram é ... na pesquisa não fazendo resultados satisfatórios. Essa foi uma das moléculas.

A gente teve um estudo interessante em Artrite Reumatóide com o *Ocrezilumab*¹⁴³.

Ah sim. Foi logo em seguida, em 2007-2009¹⁴⁴.

Esse foi um estudo interessante. Se eu não me engano foi o Anti CD20¹⁴⁵ humanizado. Os nossos pacientes ficaram muito bem. Eu diria que foi essa molécula que nos surpreendeu, pela, pela sua eficácia no tratamento dos nossos pacientes. A gente ouviu muitos pacientes falando assim: “ó Doutor, eu nunca tive tão bem na minha vida”. Só que essa molécula ela trouxe é ... efeitos adversos num grupo de asiáticos, se eu não me engano no Japão, então ela foi suspensa por questões de segurança e parece que isso é um problema específico dessa população.

Mas por conta disso foi penalizado¹⁴⁶?

¹³⁸ UCB é uma empresa multinacional farmacêutica da Bélgica.

¹³⁹ O *epratuzumab* é um anticorpo monoclonal humanizado derivado do anticorpo monoclonal murino IG2a, LL2 (EPB-2). Esse agente pode posteriormente ser bem adaptado para uso em oncologia e tratamento de distúrbios autoimunes inflamatórios, como o lúpus.

¹⁴⁰ “Anti-Human CD22” é um anticorpo monoclonal humanizado correspondente ao *Epratuzumab*.

¹⁴¹ Ainda não existem respostas terapêuticas de todo adequadas.

¹⁴² Número de pacientes recrutados. Total de participantes voluntários.

¹⁴³ É um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante. Indicado para o tratamento de pacientes com formas progressivas recidivantes ou primárias de esclerose múltipla (uma doença também inflamatória e autoimune). Desenvolvido pela Genentech / Roche, o *ocrelizumab* foi aprovado pelo FDA em março de 2017.

¹⁴⁴ Referência aos anos (2007-2009) que o Investigador X estudou a molécula em seu projeto de pesquisa.

¹⁴⁵ A molécula *Ocrezilumab* tem como alvo seletivo os linfócitos B que expressam o antígeno CD20.

¹⁴⁶ Penalizado no sentido de que os pacientes que respondiam bem ao tratamento deixaram de ter o medicamento após a suspensão do estudo.

Os pacientes ficaram sem o remédio. Era da Roche¹⁴⁷, se não me engano, e eles suspenderam, de uma hora para outra, por questões de segurança. E aí os pacientes ficaram sem o remédio e eu me lembro que até o final eles falavam assim: “Doutor, aquele foi o melhor remédio que eu tomei até hoje”. Existia um remédio parecido ... e a gente colocou eles ... Mas eles falavam: “nada foi igual aquele remédio *Ocrelizumab*”. Hoje em dia até ele está sendo estudado por outras, outras doenças¹⁴⁸.

Mas ficou a lacuna desse?

Ficou a lacuna. E ficou o aprendizado, porque às vezes, você às vezes tem, é ... populações específicas né, por questões raciais, que têm efeitos adversos, que outras populações não vão apresentar.

Os asiáticos têm muitos problemas com certas substâncias, acho que até anestésias.

E tem a *Methotrexate*¹⁴⁹, a dose deles é menor do que a dose dos, dos caucasianos, enfim ...

Mas é um certo problema desses modelos globais né? Porque às vezes um ponto ali específico se dá muito bem, mas eles querem ver o todo, aquela média de uma pessoa que não existe né? A média de todo aquele ...

Exatamente. E entra o interesse econômico da empresa. Ela quer vender para o Mundo inteiro. Ela não quer deixar de vender no, no mercado asiático. Ela tem interesse. Isso acaba atrapalhando a própria empresa né? Porque aí esse remédio se fosse estudado, acredito, só nas Américas e Europa, ele teria sido aprovado rapidamente pela eficácia.

Interessante. É, tem outro estudo aqui ... Tudo bem se @ professor@ não se recorda (é que são muitas coisas né?). 2007-2005 ...

aham

Ah ... esse que @ professor@ falou, @ professor@ se lembra se foi pela Genentech¹⁵⁰?

Eu não me lembro. Esse eu não me lembro.

Tudo bem. É, tem outro da GlaxoSmithKline¹⁵¹ de 2007-2009, da mesma época com o *Belimumab*¹⁵² ...

Então, o *Belimumab* foi o primeiro remédio aprovado em Lúpus depois de 50 anos. É um medicamento é ... interessante porque ele estabiliza essa doença; Agora a pesquisa clínica foi como te falei, o desenho da pesquisa é todo o, o ... a alma da pesquisa está no desenho. E essa pesquisa ela excluiu os pacientes que tinham Lúpus no sistema nervoso central e renal. Essa é uma das formas mais graves de Lúpus né. Então acabou que esse remédio foi aprovado. Ele se mostrou eficaz, mas ele não mostrou eficácia (pelo menos até

¹⁴⁷ A F. Hoffmann–La Roche AG, mais conhecida pelo acrônimo Roche, é uma companhia suíça multinacional

¹⁴⁸ Na nota anterior (de número 38) fala de aplicação do remédio atualmente em casos de esclerose múltipla.

¹⁴⁹ Metotrexato ou MTX é um antimetabólito e uma droga antifolato usada no tratamento do câncer e doenças autoimunes.

¹⁵⁰ Genentech, Inc., acrônimo de Genetic Engineering Technology, Inc., é uma empresa estadunidense de biotecnologia.

¹⁵¹ A GlaxoSmithKline é uma companhia farmacêutica multinacional britânica; empresa produtora de produtos biológicos, de saúde e vacinas, sediada em Londres, Reino Unido.

¹⁵² O belimumab é um imunossupressor intravenoso para o tratamento adjuvante do lúpus eritematoso sistêmico (LES). Mais especificamente, é um anticorpo monoclonal IgG1λ recombinante. foi aprovado pela FDA em 9 de março de 2011.

agora) para as formas mais graves de Lúpus. Então, você acaba tratando doentes que você não tem tanta dificuldade de tratar com o tratamento convencional.

Uma questão que eu tenho sobre o desenho. Essa rigidez do desenho, é ... é dessa ... as empresas abrem participação para pesquisadores daqui¹⁵³ participarem dessa elaboração, ou ele já chega um pacote fechado?

Eu me lembro uma vez que a gente participou de uma pesquisa (eu não lembro qual foi). A gente foi convidado para ir para o exterior para ver o desenho da pesquisa e surgir mudanças. A gente sugeriu, os brasileiros sugeriram mudanças, mas eu acho que eles não vão nem ... não vão nem ouvir o que a gente sugere ... Eu não sei se aquilo foi mais um *marketing* deles. Na realidade a coisa vem, já vem em um pacote fechado.

E @ professor@ mostrou esse lado positivo de ser um desenho muitas vezes interessante que, leva a fazer outras formas de exame, tudo bem ... Mas também considera uma parte negativa de você ver essa realidade ali local na sua unidade e você poder agir de forma diferente, mas não pode por que o desenho que é muito rígido, ou não chega a ter isso?

Não. É o que eu to te falando. No início, quando eu comecei a fazer pesquisa, eu achava que os pacientes iam relutar muito em participar. Inclusive tinha aquela história dos pacientes que falavam “eu não quero ser cobaia”.

Sim. Tem esse estigma né?

Tem esse estigma. Depois que os pacientes participavam, como eles eram vistos praticamente todo mês, faziam exames que eram enviados para os Estados Unidos e eles ... e eles se sentiam acolhidos e bem tratados, o que me surpreendeu foi a maioria dos pacientes falou assim “olha eu quero continuar com o remédio. Se não tiver ... quando não der certo, se tiver outra pesquisa, por favor me inclui!”. Então isso é uma, uma, uma coisa que a gente, que me surpreendeu muito positivamente. Os pacientes gostavam de participar da pesquisa e pediam para serem incluídos nas pesquisas. Isso aí acontecia né, era uma surpresa. Agora, é engessado, mas é engessado para o lado bom né. Existe um cuidado exagerado com a segurança do paciente. Se o paciente sai do consultório, se o paciente assina o termo de consentimento e ele cai da escada e quebra a cara, você sabe que isso é um efeito adverso. Você tem que comunicar na pesquisa. Quer dizer, então o paciente era muito bem visto e qualquer febre, qualquer coisa que ele tenha, ele ligava para gente e a gente fazia uma consulta extra. Isso é muito bom. Eu acho que os pacientes eram muito bem vistos.

E tem outro que @ professor@ coordenou com a Belga UCB Pharma sobre o ... ah não, esse acho que é continuação também do *Eprazumumab* né? Participou em fase 3 e 2¹⁵⁴?

Pois é. *Eprazumumab* é um medicamento que a gente tinha muita esperança que fosse funcionar, mas também não vingou.

E @ professor@ é, considera ... tendo esse contato com dezenas de patrocinadoras, alguma diferença nessa relação com eles, de empresa para empresa? Geralmente é um padrão muito bem definido que segue?

¹⁵³ Pesquisadores nacionais. Brasileiros.

¹⁵⁴ A informação sobre o estudo de fase 2 estava num determinado campo do roteiro de história de vida utilizado, enquanto que o estudo de fase 3 da mesma molécula estava num outro campo posterior do roteiro. Mas as fases 2 e 3 tratam da mesma molécula com patrocínio da mesma farmacêutica (UCB).

Tem as empresas, que são as empresas que aplicam os estudos aqui no Brasil. Tem um nome¹⁵⁵ ... enfim. A Roche, por exemplo, a Genetech, qualquer uma dessas, ela não faz pesquisa, elas contratam empresas que fazem a pesquisa.

Terceiriza né?

É. É. Então elas variavam muito pela ... , o tratamento das monitoras¹⁵⁶ que vinham visitar a gente. Algumas eram extremamente é ... detalhistas. E, você lá tem que escrever tudo à mão. Você não pode usar, a gente não usava computador, era tudo à mão. Na época o prontuário do #Hospital Universitário R, era um prontuário por escrito né, e ... às vezes a letra, a gente era chamado porque ali ela¹⁵⁷ não estava entendendo a letra, porque o ponto devia ser no lugar da vírgula, quer dizer, era muito detalhista. Isto atrapalhava realmente.

Mas este relato manuscrito depois ele era digitalizado e ia para os Estados Unidos?

Lá¹⁵⁸ eles digitalizavam. A gente tinha uma secretária que digitalizava, mas o documento fonte¹⁵⁹ é o prontuário, onde está tudo escrito à mão. Como você pode ser auditado¹⁶⁰, porque você tem que guardar esse prontuários, eles liam tudo que a gente escrevia, evidentemente né.

Monitores brasileiros né?

Monitores brasileiros. Então eles liam tudo que era escrito. E às vezes tinha uma discordância, porque, besteira né, você escreveu 2019 e era, sei lá, sei lá, alguma coisa, você tinha que ter escrito por extenso e você botou um número. O paciente está com dor “nos 2 braços”. Botou “2”, mas tem que escrever “dois”. Então era muito detalhe.

Então essa era uma certa diferença de algumas empresas para outras, de ter um cuidado né maior, um detalhismo maior.

É.

¹⁵⁵ IP-Reumato provavelmente quis se referir às CRO's. CRO significa “Contract Research Organization” (em português Organização de Pesquisa por Contrato). A CRO fornece suporte para as indústrias farmacêutica, de biotecnologia e de dispositivos médicos na forma de serviços de pesquisa terceirizados por contrato. A CRO pode fornecer serviços como desenvolvimento biofarmacêutico, desenvolvimento de ensaios biológicos, comercialização, pesquisa pré-clínica, pesquisa clínica, gestão de ensaios clínicos e farmacovigilância. CRO's são projetados para reduzir custos para empresas que desenvolvem novos medicamentos

¹⁵⁶ Designado pelo promotor para monitorizar o ensaio e para o manter permanentemente informado, relatando a sua evolução e verificando as informações e os dados coligidos. Este é também responsável pela verificação dos registos e se estes são realizados de forma completa e correta. Este verifica se o armazenamento, a distribuição e a documentação do medicamento experimental cumprem com as normas.

¹⁵⁷ A monitora.

¹⁵⁸ No Hospital Universitário R.

¹⁵⁹ Documentos fonte são todos os documentos originais onde se encontram registados dados dos doentes.

Podem conter: Processo clínico do doente; Relatório de resultados laboratoriais; registo de dispensa de medicação, registos da farmácia; registo de instrumentos automatizados (ex: ECG - eletrocardiograma, EEG - eletroencefalograma); Exames imagiológicos (diagnósticos por imagem); registos internos de departamentos envolvidos no ensaio clínico; Alguns dados registados diretamente no CRF (Caderno de Registro de Dados - documento de estudo no qual os investigadores e/ou o/a Coordenador/a do Ensaio Clínico registam todos os dados sobre o doente no ensaio).

¹⁶⁰ A auditoria avalia de forma cuidadosa, sistemática e independente se as atividades desenvolvidas em determinado ensaio clínico estão de acordo com as disposições planeadas e/ou estabelecidas no protocolo, de acordo com os Procedimentos Operacionais Padrão (POP) do promotor e em concordância com as Boas Práticas Clínicas.

Sim. Aí @ professor@ tem um certo hiato né, entre o mestrado e o doutorado. Inicia em 2008-2011. Sabe @ professor@ dizer qual a motivação que o levou a retornar à academia?

Então, o problema do doutorado, o problema do doutorado sempre teve nas minhas ... sempre quis fazer. É, mas a gente teve muito problema com o doutorado. O doutorado foi feito é, com Ressonância Magnética¹⁶¹ e Cintilografia¹⁶² né, comparando os dois tipos de exame. Em algum momento faltou reagente¹⁶³ para cintilografia no #Hospital Universitário R e eu acabei tendo que pedir um colega que tem uma clínica CDPI¹⁶⁴ para fazer as ressonâncias na clínica dele, porque o aparelho do #Hospital Universitário R era um só e não tava disponível para pesquisa. Então assim, a gente teve muito problema, por conta da, da carência né, de exames complementares do serviço público. Então nisso, a gente teve muito problema. Então por isso a gente demorou mais.

Ele não é ... a, a pesquisa de doutorado não é uma pesquisa voltada aos ensaios clínicos?

Não.

Porque eu fiquei na dúvida se era com fármaco, radiofármaco¹⁶⁵.

Não. Não. Era radiofármaco, mas era ... na realidade a gente, a gente marcou radioativamente um medicamento que era o anti monoclonal e via que esse medicamento se localizava numa articulação. Então tem que tá aquela substância lá. A gente monitorou isso com a ressonância magnética. Um trabalho muito interessante que foi publicado numa revista inglesa¹⁶⁶.

Isso. Foram três publicações né, subsequentes?

Várias publicações. Depois vários colegas também fizeram essa mesma linha de pesquisa, mas é ... é ... enfim, não houve sequência do trabalho. Eu já vi outros grupos no mundo estudando essa mesmo, essa mesma linha de raciocínio, mas a gente não continuou.

Entendi. É, é ... eu também anotei esses artigos que @ professor@ falou em 2011, 2012 e 2014, relacionados ao doutorado né? Seguindo essa temática, se estendendo né? É ... tem um projeto também de avaliação d@ professor@ é, ligado a uma molécula que acho que, até recebe um código de uma substância. É a molécula A623¹⁶⁷.

¹⁶¹ Técnica de imagem médica usada em radiologia para formar imagens da anatomia e dos processos fisiológicos do corpo, tanto na saúde como na doença.

¹⁶² A cintilografia, cintigrafia, gamagrafia, cintilograma ou cintigrama é um método de diagnóstico por imagem da Medicina Nuclear. Na tela no computador, são geradas fotos ou filmes da distribuição de um radiotraçador (também referido de radiomarcador) injetado no paciente que podem ser analisadas da forma visual ou quantitativa através de cálculos da concentração e velocidade de movimento desse radiotraçador.

¹⁶³ Produto químico que provoca uma reação ou determina a presença desse elemento.

¹⁶⁴ CDPI é o acrônimo de clínica de diagnóstico por imagem.

¹⁶⁵ Preparado químico ou farmacêutico radioativo, usado como agente diagnóstico.

¹⁶⁶ Trata da revista Rheumatology, um jornal oficial da Sociedade Britânica de Reumatologia, publicado pela Oxford University Press.

¹⁶⁷ Trata de uma molécula, de acordo com o Lattes, que @ professor@ estudou no tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LER).

Não me lembro ... Essa Anthera¹⁶⁸ aqui, ela tinha uma molécula parecida com o *Belimumab*, só que ela tinha uma diferença. Então assim. não me lembro exatamente o que que é.

Não tem problema. E aí eu vejo que @ professor@ coloca no Lattes mais ou menos projetos com ensaios clínicos até 2015¹⁶⁹, só que eu fiz na minha pesquisa um recorte de 2015 em diante¹⁷⁰, e aí as informações que eu consegui obter dessa época foram pela ANVISA¹⁷¹ e pela ClinicalTrials, Então eu tive acesso a outros ensaios que não estão no Lattes d@ Professor@, mas também eu estou na dúvida, porque algumas vezes até o nome do coordenador entra, mas acaba não recrutando né?

É. Exatamente.

Então é mais uma confirmação aqui desses projetos, saber ...

É. Acontecia muito isso. A gente tinha um CEP, uma ANVISA e uma CONEP¹⁷² muito lentas em algum momento.

Sim. Essa é uma reclamação.

Então muitas vezes a gente não participava.

Perde o *time* né?

Perde. Na hora que eles aprovavam aqui, o número, o número de, o N já tinha sido atingido e a gente não participava de pesquisa. Isso aconteceu muitas vezes. A gente deixou de participar de pesquisas por causa de problemas burocráticos.

Porque é competitivo né?

¹⁶⁸ Embora o Investigador X, segundos antes tenha mencionado que não se recordava do estudo com a molécula a623, possivelmente pela atribuição do código (começando pela letra a), associou à empresa Anthera (que patrocinou exatamente o estudo com esta molécula). A Anthera Pharmaceuticals é uma empresa biofarmacêutica americana focada no desenvolvimento e comercialização de produtos para tratar condições graves associadas à fibrose cística, inflamação e doenças autoimunes.

¹⁶⁹ A data de 2015 é próximo a aposentadoria do Investigador X de suas duas matrículas no Hospital Universitário R. Então provavelmente é o período no qual o Investigador X começa a encerrar suas atividades como investigador clínico.

¹⁷⁰ Esse recorte da pesquisa do entrevistador foi: considerar todas as informações produzidas pelos pesquisadores em seus respectivos lattes, mas em relação a base do ClinicalTrials realizar um recorte temporal. Pelo fato de ClinicalTrials exigir um trabalho mais elaborado para acessar cada ensaio clínico de cada pesquisador levantado, então foi uma opção metodológica de levantar somente ensaios entre 2015-2019 dos pesquisadores seguidos. No entanto, parece que justamente neste período do recorte o Investigador X estava encerrando suas atividades. Logo, muitos dos ensaios a ele atribuídos no período de 2015-2019 (por acesso em ClinicalTrials), dizem respeito a ensaios que certamente o mesmo foi contactado, mas não prosseguiu no recrutamento.

¹⁷¹ A Agência Nacional de Vigilância Sanitária foi o primeiro ponto de acesso que o investigador obteve quanto às informações de quais investigadores clínicos do Hospital Universitário R realizavam ensaios clínicos no período 2015-2019. E através desta informação foi possível pesquisar melhor sobre os ensaios por eles conduzidos, já em ClinicalTrials.

¹⁷² Sua atribuição principal é a avaliação dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos no Brasil. cabe à Conep avaliar e acompanhar os protocolos de pesquisa em áreas temáticas especiais como genética e reprodução humana, novos equipamentos, dispositivos para a saúde, novos procedimentos, população indígena, projetos ligados à biossegurança, dentre outros.

A pesquisa é com 300 participantes, por exemplo. O mundo inteiro ... na hora que atingir 300, acabou a pesquisa. Naturalmente acabou a pesquisa e às vezes a gente atingiu isso em 6 meses e a CONEP demorava um ano para liberar.

Parece que agora, de uns tempos para cá, parece que CONEP e ANVISA, elas são paralelas, porque antes dependia de uma aprovar para, para outra. Isso agiliza um pouco¹⁷³.

Exatamente. E depois o CEP tem que aprovar também né¹⁷⁴. E aí o CEP tinha reunião me lembro duas vezes por mês (que já era muito). E aí às vezes eu tava na fila esperando dois, três meses para o CEP aprovar.

É. A minha pesquisa é na área de humanas e eu já senti isso na pele. Eu fiquei seis meses para regularizar questões bobas, de termo ... de ...

É. Muitos fazem uma, uma emenda ao termo de consentimento, e aí isso para ser aprovado pelo CEP demora dois, três meses. Essa parte burocrática da pesquisa no Brasil é insuportável. Eu diria que hoje em dia eu não faço pesquisa muito pela causa burocrática.

E não é uma proteção né? Porque tem muito esse apelo da proteção do paciente, mas muitas vezes ele é penalizado.

Não é. Então uma emenda no termo de consentimento¹⁷⁵ é justamente porque surge um novo e inesperado efeito adverso e você quer avisar ao paciente para ele assinar. E às vezes para colocar uma emenda demorava dois, três meses. É um absurdo.

E muitas vezes o próprio paciente ele é penalizado. Ele não está sendo protegido.

Exatamente. Exatamente.

É ... mais uma confirmação aqui desses ensaios¹⁷⁶ ...

É, o último estudo que eu participei, foi um estudo muito pequeno de uma molécula. Eu tive um paciente. Até eu atendo ela agora na minha clínica privada, porque eu saí do #Hospital #Universitário R e ela veio atrás de mim. Mas foi com uma molécula que era o Anti-IL17¹⁷⁷ ... a molécula foi aprovada no Brasil ... Agora nesse ínterim a gente tem também pesquisa que a gente fez com o #Virologista X3 e o #Virologista X4.

¹⁷³ O trâmite antigo era de que uma só avaliava depois de que a outra avaliasse e o processo era mais demorado por conta disso, mas foi substituído por ambas avaliando os projetos no mesmo período.

¹⁷⁴ Projetos como ensaios clínicos envolvem antes de avaliação do CEP local, uma avaliação do CONEP (instância central).

¹⁷⁵ TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, documento do qual o paciente é informado sobre as condições de sua participação na pesquisa e que registra seu consentimento formal.

¹⁷⁶ O entrevistador está falando em relação a lista dos ensaios que levantou em 2015-2019. Confirmar se de fato o Investigador X coordenou parte deles.

¹⁷⁷ A interleucina-17 (IL-17) é uma citocina pró-inflamatória considerada como tendo um papel significativo na imunopatogênese da psoríase em placas. Como resultado, o foco em ensaios clínicos passou por uma mudança em direção a metas específicas da doença, com os objetivos de tratamento mais eficaz e redução na incidência de eventos adversos graves.

De Zika¹⁷⁸ né?

É. Eu me interessei em algum momento. Na realidade a gente fez pesquisa clínica e essa burocracia me deixou assim: “não dá para brigar com a burocracia do serviço público. Eu desisto.” Aí eu queria voltar a fazer pesquisa acadêmica.

Entendi, mas não na área dos ensaios clínicos. Sair um pouco desse universo?

Não. Não. Uma área onde você tenha liberdade em fazer o desenho da pesquisa, discutir com os outros colegas ... e aí eu sou amigo do #Virologista X3 e o #Virologista X4 é excelente também. A gente abriu um ambulatório, junto com o pessoal da DIP¹⁷⁹, para tratar Zika e *Chikungunya*¹⁸⁰, arboviroses¹⁸¹. Que na realidade, em 2016, nós fomos surpreendidos, 2015 e 2016, com essa arbovirose. E a gente abriu um ambulatório, com todas as brigas e confusões no #Hospital Universitário R. Não tinha sala, tinha um monte de sala vazia (mas a sala tinha dono), enfim, depois de brigar muito (você tem que brigar muito para fazer pesquisa né). Depois de brigar muito, a gente abriu um ambulatório de Arbovirose. A gente tinha o laboratório do #Virologista X3 lá na Biologia. Fizemos pesquisas incríveis. Foi o melhor período da minha vida acadêmica. A gente não publicou tanto quanto a gente descobriu de muita coisa interessante.

Mas ainda é uma atuação d@ professor@ nessa área?

Eu atuei até o final né. Depois que eu saí, me aposentei, eles pediram para eu dar aula lá para graduação, nessa área, que eu me interessei muito por isso, porque só tem no Brasil né? Você não tem que competir com o primeiro mundo. Então só tem no Brasil e a gente descobriu muita coisa interessante, muita forma clínica¹⁸² que a gente descobriu, é ... foi a primeira vez que a gente descobriu Zika nas articulações. Foi publicado no *Journal Rheumatology*¹⁸³. E a gente teve muita coisa mais em *Chikungunya*, muito mais em *Chikungunya* inclusive. que a gente foi até publicar depois porque eles precisavam de material, no laboratório da Biologia. Todos os pacientes a gente tinha sangue, urina ... E a gente mandava para eles. E esse material permitiu que a gente tivesse muita pesquisa, muito interessante. Foi uma época muito interessante.

Agora @ professor@ está mais clinicando e não pesquisa?

Não faço pesquisa nenhuma. Infelizmente. Gostaria de fazer pesquisa acadêmica. Aliás eu até, é ... há pouco tempo atrás o #Virologista X3, teve um novo surto de *Chikungunya* no ano passado, e o #Virologista X3 e o #Virologista X4 disseram assim “ó, precisamos de material, precisamos de sangue, a gente precisa ...”, E aí eu ia fazer na minha clínica no #Bairro B ou lá para fazer pesquisa, mas é muita burocracia. A gente não tinha um CEP perto, aí eu desisti, mas eu tinha interesse em continuar pesquisa acadêmica.

¹⁷⁸ Zika Vírus é uma infecção causada pelo vírus Zika, transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti*, o mesmo transmissor da dengue e da febre chikungunya

¹⁷⁹ DIP significa Doenças Infecto Parasitárias. Doenças causadas por seres vivos ou seus produtos. Quando o ser vivo que causa a doença vive às custas de outro ser vivo que o abriga, estes são chamados respectivamente de parasita e hospedeiro. A Zika é um exemplo de DIP.

¹⁸⁰ Chikungunya é um arbovírus transmitido por picadas do *Aedes Aegypti* ou carrapatos.

¹⁸¹ Arboviroses são as doenças causadas pelos chamados arbovírus, que incluem o vírus da dengue, Zika vírus, febre chikungunya e febre amarela. A classificação "arbovírus" engloba todos aqueles transmitidos por artrópodes, ou seja, insetos e aracnídeos (como aranhas e carrapatos).

¹⁸² Identificação dos sinais e sintomas de uma doença.

¹⁸³ *Journal of Rheumatology*. Periódico internacional do Canadá. Um dos mais bem avaliados na especialidade da Reumatologia.

E é um, é um ... uma seara em que as grandes farmacêuticas ainda não tão muito interessadas em investir em fármacos, então seria um universo inexplorado até.

Pois é, a gente tinha que oferecer para os pacientes um tratamento, então criamos junto com a DIP, a #Dr. X5 da DIP, que era chefe da DIP na época, um tratamento com doses baixas fracionadas de corticóide (que é o que funciona em *Chikungunya*). E a gente tratou muitas pessoas, muito paciente. Nisso a gente deu muita aula sobre isso né. A gente acabou beneficiando os pacientes e divulgando isso. Eu dei aula em congresso de infectologia. Foi muito interessante. Foi um momento muito interessante. A gente fez trabalhos lindos. A gente viu manifestações clínicas, dermatológicas, que sabe, não tavam descritas. Um período muito rico.

O que @ professor@ observa que é o grande obstáculo para nós termos pesquisas nacionais, que possam até desenvolver fármacos? Ainda estamos muito longe? Defasados? O problema é mais financeiro, de recursos? Carências?

Eu vou te falar, depois de eu sair da Universidade tanto tempo. Eu não sei se isso era bom para ser gravado ...

Eu posso¹⁸⁴ ...

Não. Pode gravar. Não é falta de dinheiro. É a má distribuição de recursos né. Então você vai às vezes numa sala que recebe bolsas da #Fundação Estadual F¹⁸⁵, não sei o que, e tem quinze computadores e ninguém usa e ninguém entra na sala. E você vai em outros lugares que você precisa e você não tem dinheiro para nada. Então assim, era má utilização dos recursos é o que me chama atenção, a burocracia (que melhorou muito), e ... a estrutura da universidade né, porque a universidade deveria privilegiar, como você falou, você perguntou, desde a graduação à pesquisa né? Quer dizer, a pesquisa tinha que ser privilegiada, desde a graduação, e os alunos deveriam participar desde o início da sua formação.

Mas não ocorre muito né.

Não ocorre ... É ... você às vezes não pode fazer pesquisa, porque tem que dar aulas burocráticas, que às vezes você não quer dar, mas você é obrigado a dar ... e muita coisa. E a própria inveja né, quer dizer, quando você começa a produzir alguma coisa que começa a dar resultados, a dar frutos, uma quantidade enorme de pessoas incompetentes que estão lá e ficam com inveja e tentam te atrapalhar de uma forma acintosa. Então eu tive muitos problemas. Eu tive um chefe bastante incompetente que nunca fez nada e não deixava ninguém fazer nada. A ponto da gente receber de patrocinadores ar-condicionados para botar e ele se recusar porque fui eu que recebi. Foi muito ... esse é o problema da universidade. Eu acho que esse é o problema geral. Outra coisa também que eu acho que a universidade tem que, que é muito errado é um viés, é ... eu diria ... é, um viés político de esquerda burra né. Porque eles achavam assim: “não, você é patrocinado por empresas multinacionais”.

Demonizam um pouco?

¹⁸⁴ O entrevistador se prontificou a pausar a gravação (seguindo o TCLE firmado), mas antes de concluir a frase o entrevistado permitiu prosseguir a gravação.

¹⁸⁵ Trata de uma agência de fomento à ciência, à tecnologia e à inovação do Estado onde o Hospital Universitário R está situado.

É. Demonizam você ter. Besteira pura, porque todo remédio, no mundo inteiro, seja na Rússia, nos Estados Unidos, na Europa, tem que passar por ensaios clínicos. Se nós tivéssemos grandes centros de ensaios clínicos (a gente tem né) e privilegiassem eles com moléculas próprias.

Talvez uma indústria nacional?

Uma indústria nacional brigar com a indústria estrangeira. Porque o que a gente tem de moléculas aqui no Brasil mesmo, pessoas que estudam isso. Mas não vem com essa ideia de que pesquisa clínica você está favorecendo grandes multinacionais. Você vê, uma ideia ultrapassada, completamente estúpida. Hoje em dia você vê os grandes, os grandes centros de pesquisa são do Leste Europeu, na China (na China impressionante), na Coreia (na Coreia do Sul crescendo absurdamente). E aqui no Brasil tem essa ideia ultrapassada.

Tem um sucateamento muito grande, década de 80 e 90. Tinham muitas empresas nacionais e foram sendo vendidas, fusões e acabou que nossa indústria nacional ...

Como você tem um grande número de moléculas próprias, até por causa da biodiversidade do Brasil, você podia utilizar isso né e criar novos fármacos. Seria fantástico. Eu tenho um colega nosso que é da #Capital W. É um gênio. Um reumatologista que é um gênio. Ele descobriu a molécula em um parasita que tem o efeito anti-inflamatório. Olha que coisa interessante. Agora o que ele me falou, para ele é, desenvolver isso e para ele é, comercializar isso é inviável no Brasil.

É um grande obstáculo né.

É, tem esses estudos né, ensaios clínicos. Alguns até com data de 2021, mas provavelmente não teve o recrutamento^{186?}

Não teve. Teve estudo que a gente não participou, mas como a gente é ... tava no *roll* né dos pesquisadores, a gente até hoje recebe pela ... pelo *email* relato de efeitos adversos. Como a gente não teve pacientes, nem participou.

É. só uma última pergunta. Aqui eu achei curioso. É uma empresa da Rússia: R-Pharm¹⁸⁷. @ professor@ lembra algum contato com ela?

Eu lembro. A gente não participou desse estudo, mas era uma empresa ... porque a Rússia também quer entrar nesse mercado. A Rússia tá entrando nesse mercado, China é impressionante. Então tinha uma molécula russa para tratar Artrite Reumatóide, se eu não me engano.

Olokizumab^{188?}

¹⁸⁶ Confirmação sobre ensaios levantados em ClinicalTrials com datas ainda em curso de que se de fato o Investigador X não tinha mais participação.

¹⁸⁷ O Grupo R-Pharm é um dos líderes do mercado farmacêutico russo. Foi fundado em 2001. A R-Pharm é especializada em pesquisa e desenvolvimento, fabricação de medicamentos de alta tecnologia, bem como na distribuição de suprimentos de laboratório e equipamentos médicos.

¹⁸⁸ Em 2013 A UCB e a R-Pharm anunciaram que firmaram uma concessão de licença exclusiva mundial para a R-Pharm para desenvolver e comercializar olokizumab em todas as indicações, incluindo artrite reumatóide.

Olokizumab, se eu não me engano anti-IL-6¹⁸⁹. O mundo inteiro quer entrar nessa área e a gente aqui tá jogando fora toda essa expertise né.

Então foi um estudo que teve até a possibilidade, mas não conseguiu recrutar?

Não participamos do estudo.

Mas @ professor@ acaba tendo o conhecimento, lendo os desenhos¹⁹⁰ né?

A gente, em algum momento, tava muito especializado em ler desenhos. Lúpus e Artrite Reumatóide, a gente lia o desenho, assim ... criticava, entendia e às vezes até ...

Mesmo que não concretizasse o recrutamento, mas era uma experiência válida em ter contato com desenhos de estudo?

Você sabe o que está se estudando no mundo inteiro . Quando você chega nos congressos internacionais (eu ia a todos os congressos, Europeu e Americano), você via lá os primeiros resultados das moléculas sendo anunciados.

Seria a vanguarda?

A vanguarda. Você está na ponta da pesquisa. Você sabe o que está sendo estudado. O que estão estudando no Japão, o que vão estudar na Coreia, o que que tem de fase I fazendo na Coreia, entendeu? Isso é muito interessante.

Então assim, só finalizando, mesmo que o Brasil não tenha essa expertise de desenhar, mas também não pode ficar fora.

De jeito nenhum.

Mesmo que nessa posição secundária, mas é interessante para ter esse contato, né?

A pesquisa clínica eu vou te falar: hoje em dia eu não faria de novo, pela burocracia e pela dificuldade que temos no serviço público. Hoje eu não faria de novo, mas eu acho que ela é essencial. Primeiro porque o Brasil tem uma população heterogênea. Você tem aqui caucasianos, negros.

Isso é importante para pesquisa né?

Muito importante. Segundo, porque às vezes os pacientes com Artrite Reumatóide, em algum momento, por exemplo, eles não estavam recebendo terapia biológica que o SUS tinha que dar. Então os pacientes ficaram sem remédio. Enquanto os nossos pacientes da pesquisa recebiam religiosamente o medicamento deles.

Tinham a possibilidade do medicamento né?

¹⁸⁹ Anticorpo monoclonal anti-interleucina-6, destinado a doenças inflamatórias e presente no Olokizumab.

¹⁹⁰ Desenhos referentes ao protocolo, que contém o planejamento detalhado do estudo.

Eles tinham acesso ao medicamento, tinham acesso a exames complementares que colhiam sangue, ia para os Estados Unidos e aqui não se fazia exame, porque faltava até hemograma¹⁹¹ no #Hospital Universitário R, faltavam coisas básicas. Então assim, é ... tem muitas vantagens. O paciente é muito bem visto, como te falei me surpreendeu a aceitação do paciente. Depois que ele participou de uma pesquisa ele quer participar de outra. Tem muitas coisas positivas, mas a gente tem que lutar com uma realidade que é ...

É dura né?

É dura. E hoje em dia, aos #XX¹⁹² anos eu não entraria de novo nessa por nada.

Mas por essa burocracia, porque pelo estudo mesmo?

Burocracia. É briga, confusão. E tudo era difícil. Tinha hora que a gente queria, por exemplo, tinham pacientes que eram encaminhados de fora, para pesquisa com Lúpus e a gente não conseguia abrir prontuário, porque às vezes faltava, você acredita que faltava papel no #Hospital Universitário R?

...

Aquela toalha de papel, sei lá, não tinha. Não tinha. Então o colega encaminhava de fora um paciente para fazer pesquisa, extremamente interessante, o paciente precisando daquela molécula e você não podia vir com uma toalha.

Desculpe retornar de novo, mas essa criação, tentativa de criação d@ professor@, do seu Centro de Estudos Clínicos parte um pouco desta frustração de lentidão do público?

Não. Na época eu me interessei muito por isso. E achei, tinha vários colegas que criaram centros privados. Eu pensei: “vou criar um centro privado, vou me aposentar um dia ...” Mas aí nunca vingou ... E hoje em dia não tenho ... como te falei. E você acaba dependendo de um CEP também né ... e o CEP do #Hospital Universitário R é muito burocrático.

¹⁹¹ Hemograma é um exame que avalia as células sanguíneas de um paciente, ou seja, as da série branca e vermelha, contagem de plaquetas, reticulócitos e índices hematológico. Pode auxiliar nos diagnósticos e problemas de saúde como Hemorragias; Doença cardíaca; Alterações do sistema imunológico; Distúrbios na medula óssea; Câncer; Processos infecciosos e inflamatórios; Reações a medicamentos e tratamentos.

¹⁹² Idade d@ entrevistad@.

APÊNDICE 5C

Entrevista de História de Vida Profissional - IP-Hemato

Entrevista em 10/02/2020 com #IP-Hemato - Investigador@ Clínic@ na especialidade de Hematologia do Hospital Universitário

Pelo que eu observei você começa na graduação na Medicina aqui na própria Universidade #R em 1979¹⁹³ ...

Universidade #N. Universidade #N.

Ah. Foi na Universidade #N?

É. Graduação foi em 80 ... o ano de término foi em 82.

Ah tá, 82. E já era uma coisa bem definida entrar na Medicina?

Da minha parte?

Sim

Ah sim. É ... É ... bem definida. Meu pai era médico né.

Influência familiar?

Influência familiar forte. Meu pai tinha um laboratório de patologia clínica¹⁹⁴ relativamente grande¹⁹⁵ e eu muito influenciado. Eu desde pequeno eu ia no laboratório, pequeno mesmo, 5, 6 anos.

E nesse período na graduação já existia algo que despertava? Alguma disciplina?

É. Eu queria ... como eu fiquei muito tempo, eu ia no laboratório, frequentava lá o #laboratório, então eu gostava muito da parte de Infectologia¹⁹⁶. DIP foi a minha primeira paixão assim, eu ia fazer. E tinha a parte

¹⁹³ O investigador cogitava que a graduação teria sido cursada na própria instituição de trabalho do entrevistado. A justificativa era por conta de não conter na plataforma lattes dados mais detalhados sobre a graduação e toda a trajetória de formação subsequente no Brasil ter sido realizada na sua instituição de trabalho atual. Desta forma o entrevistado deduziu que a graduação tivesse ocorrido na mesma instituição, mas foi corrigido pelo entrevistado. Foi feita uma edição no calendário para realizar esta correção.

¹⁹⁴ Os exames mais frequentes são realizados em sangue, urina, fezes e outros líquidos biológicos. Através desses exames é possível identificar substâncias e quantificar muitas delas.

¹⁹⁵ O laboratório é hoje uma rede de laboratórios de medicina diagnóstica situada em várias localidades, na mesma cidade do Hospital Universitário.

¹⁹⁶ Infectologia ou infecciologia é a especialidade médica que se ocupa do estudo das doenças causadas por diversos patógenos como príons, vírus, bactérias, protozoários, fungos e animais. A infectologia também é chamada de "doenças infecto-parasitárias" (DIP) ou "moléstias infecciosas e parasitárias" (MIP).

da Hemato¹⁹⁷ também. Eram os meus dois focos principais. Aí eu acabei optando por Hematologia, mas poderia ter feito também Doenças Infecciosas também tranquilamente.

Eu observo que já na, assim ... durante a graduação, o professor publica como coautor um artigo né?

É.

E já tinha (não sei se é bem Hematologia), mas voltado ao estudo do sangue, a questão humoral¹⁹⁸.

Isso. A imunidade e tal. Na verdade assim, foi, é ... foi totalmente dentro dessa área, entendeu. É, e eu era bolsista de iniciação científica do CNPq¹⁹⁹ nessa época. Então eu tive uma bolsa para fazer esse projeto aí.

Já tinha o envolvimento com a pesquisa médica durante a graduação mesmo? Como bolsista?

É, como bolsista. Então eu tinha uma proximidade com o laboratório por conta da Hematologia né. Hematologia e Infectologia são especialidades com o translacional²⁰⁰ muito grande.

Sim. E aí faz uma residência médica (eu não consegui identificar) se foi na Universidade #R. #Aqui mesmo?

Foi. Foi.

84-86?

É. Eu fiz um ano de Clínica Médica né. E dois anos de ... dois anos de Hematologia. O acesso naquela época, você fazia um concurso, que era um concurso muito disputado. A prova era #num estádio de futebol daqui²⁰¹ e tudo né. Então a gente fazia um ano de clínica e dois anos de Hematologia.

Ah sim. Porque eu tinha entendido que tinha feito essa especialidade de Hematologia na Itália²⁰² ...

Foi uma especialização. A residência foi então 1 ano de Clínica e 2 de hemato. E daí surgiu essa oportunidade de ... de ir para Itália para fazer. Foi indicação aqui do antigo chefe nosso ... e daí ele me

¹⁹⁷ A Hematologia estuda, principalmente, os elementos figurados do sangue: hemácias (glóbulos vermelhos), leucócitos (glóbulos brancos) e plaquetas. Estuda, também, a produção desses elementos e os órgãos onde eles são produzidos (órgãos hematopoiéticos): medula óssea, baço e linfonodos. Além de estudar o estado de normalidade dos elementos sanguíneos e dos órgãos hematopoiéticos, estuda as doenças a eles relacionadas.

¹⁹⁸ O título e, consequentemente o artigo, abordam sobre imunidade humoral e celular em doenças de pulmão (Tuberculose e Sarcoidose). A imunidade humoral é uma subdivisão da imunidade adquirida onde a resposta imunológica é realizada por moléculas existentes no sangue, denominadas de anticorpos, diferente da imunidade mediada por células, que são realizadas pelos linfócitos T e B

¹⁹⁹ Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico é um órgão ligado ao Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações para incentivo à pesquisa no Brasil. Seu papel intensificou-se com o passar do tempo para o financiamento de pesquisas científicas e tecnológicas nas diversas áreas do conhecimento, com bolsas e auxílios.

²⁰⁰ Pesquisa translacional como sendo toda a pesquisa que tem seu início na ciência básica e sua conclusão na aplicação prática do conhecimento apreendido.

²⁰¹ Um estádio de futebol com capacidade acima de 40 mil pessoas. O que denota que seriam muitas pessoas a prestar a prova.

²⁰² O entrevistador novamente deduziu que a residência em Hematologia havia sido na Itália, pois na plataforma Lattes não havia informações sobre Hematologia no Brasil e apenas a residência médica foi mencionada sem detalhar sua especialidade.

indicou para ir para o Hospital #SM por causa do transplante de medula, que lá é um dos principais centros do mundo né.

Foi mais uma possibilidade através do seu orientador?

Isso. Eu consegui uma bolsa, a partir do meu orientador. E lá eu fiquei quase dois anos e meio.

Como é que foi essa experiência lá? Porque eu imagino ainda mais a década de 80, o Brasil ainda muito fechado. Uma outra realidade.

É.

O que que foi marcante?

Naquela época ... hoje tem uma frequência maior de pesquisadores, um intercâmbio maior. Naquela época ainda era um pouco mais limitado, né? E aí foi uma experiência, porque eu fui relativamente novo, que foi logo depois da residência (eu não esperei muito tempo). E aí foi assim, foi o meu primeiro contato com o transplante de medula²⁰³ né. E era uma atividade muito grande de clínica, como de transplante. E lá eu tive a possibilidade de começar um contato maior com a pesquisa né.

Sim. Era mais forte a pesquisa no hospital de lá do que aqui?

Bem mais!

Porque aqui, em 78 estava começando ainda né?²⁰⁴

Era caso clínico. Analisava caso clínico. Ali já era ... tinha um professor lá que era (até hoje está vivo), o Professor #B que e era uma liderança internacional, da área de aplasia²⁰⁵, da área de leucemia²⁰⁶. Então, assim, eu tenho alguns trabalhos que eu publiquei com ele. Eu tive contato, foi a primeira vez que eu tive mais contato com a pesquisa clínica mesmo.

Foi mais ou menos nesse período?

Foi ali. Foi ali que eu entendi que isso era muito importante, entendeu?

É eu observo que, eu acho que em decorrência desta especialização na Itália, teve um artigo gerado na *Haematologica*²⁰⁷. Eu vi e acho que é o nono periódico²⁰⁸ mais bem pontuado da área, no mundo.

²⁰³ Para receber o transplante, o paciente é submetido a um tratamento que ataca as células doentes e destrói a própria medula. Então, ele recebe a medula sadia como se fosse uma transfusão de sangue. Uma vez na corrente sanguínea, as células da nova medula circulam e vão se alojar na medula óssea, onde se desenvolvem.

²⁰⁴ O Hospital da Universidade #R teve sua implementação a partir do ano de 1978 e, portanto, na ocasião descrita pelo entrevistad@ era um hospital com poucos anos de existência.

²⁰⁵ A aplasia é uma disfunção das células e tecidos que leva à interrupção do seu desenvolvimento. Existem diversos tipos de aplasias, tais como aplasia medular, aplasia arterial e aplasia óssea.

²⁰⁶ A leucemia é uma doença maligna dos glóbulos brancos, geralmente, de origem desconhecida. Tem como principal característica o acúmulo de células doentes na medula óssea, que substituem as células sanguíneas normais.

²⁰⁷ *Haematologica* é uma revista científica mensal, revisada por pares, publicada pela Fundação Ferrata Storti. O foco da *Haematologica* são todos os tópicos relacionados à hematologia experimental e clínica, o que resulta em um âmbito multidisciplinar.

²⁰⁸ No critério de fator de impacto, o periódico citado ainda ocupa a nona posição (em17/12/2020).

É. É... E na *Bone Marrow Transplantation*.²⁰⁹ Um dos artigos, dessa época, é muito citado, porque é um artigo em que se comparou duas doses de *ciclosporina*²¹⁰ diferentes para tratamento de “doença do enxerto”²¹¹ ... crônico, entendeu? Então: esse, *Haematológica*, teve esse da *Bone Marrow Transplantation* né.

É um artigo de referência para área?

É um artigo de referência para área, entendeu? Porque foi assim, é ... talvez o mais importante da área que eu fiz, que eu fiz por lá né.

Sim. Foi o primeiro contato mesmo com a pesquisa mais aplicada.

Mais forte mesmo. Porque aqui eu aprendi muita Hematologia. Eu aprendi que a pesquisa era uma coisa importante ... mas não havia aqui condições.

Estrutura né?

É. Não havia!

Tem uma contratação, antes mesmo da sua contratação de professor@, como médico para implantação de uma unidade clínica. Foi decorrente desta experiência da Itália?

Decorrente desta experiência da Itália. Aqui #na cidade só tinha um centro de transplante: a instituição #x né, o CEMO²¹² (que tem até hoje). E a ideia era de se fazer um centro de transplante aqui também. Foi uma experiência muito difícil, porque é ... até frustrante (de certo ponto), porque levou muito tempo para isso acontecer. E você vem muito preparado de fora ... Não é que eu me arrependa, assim, mas é ... um pouco sim. O professor #A percebeu isso e queria que eu fosse para os Estados Unidos, entendeu? Mas por razões do laboratório do meu pai, razões familiares, assim, acabei que eu não fui. Mas se eu voltasse no tempo, eu teria ido, porque aqui ficou aquela história: “tá montando, vai comprar tal coisa, não saiu dinheiro”. Eu devia ter pego essa minha situação de médico e pedido mais uma bolsa, pelo menos para não passar aquele estresse aqui. Mas, como o tempo não volta, né? (*risos*). Me convidaram para ir para outros lugares, mas eu queria fazer carreira docente. A gente fala hoje para um pessoal mais jovem, assim da sua idade, que ninguém quer ser docente por conta ... não tem aquela paixão né.

Poucos médicos acabam se encaminhando para esse lado, né?

Antigamente se queria muito. Hoje ser professor, não. Mas naquela época era aspiração de muitos. Aquilo contava até para a própria carreira da pessoa, entendeu?

Imagino.

²⁰⁹ Traduzindo “transplante de medula óssea”. Nome de outro periódico especializado. 12º melhor pontuado no mundo, no campo da Hematologia (dados de 17/12/2020).

²¹⁰ A Ciclosporina é uma droga imunossupressora (que age na divisão celular e têm propriedades anti-inflamatórias) indicada na prevenção da rejeição em transplante de órgãos e no tratamento de doenças autoimunes.

²¹¹ Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) crônica pode ocorrer a qualquer momento após um transplante. No entanto, é mais comum depois que a medula começa a produzir células saudáveis. A condição pode ser leve ou grave.

²¹² Centro de Medula Óssea.

Quando a pessoa colocava no receituário²¹³ “professor da Universidade #R”, aquilo tinha um peso que hoje, realmente, tem, mas que hoje não é “neeeeem”. Não é mesmo.

E essa sua experiência na Itália também se deve a questão familiar, #seu sobrenome²¹⁴?

Se deve!

Já tinha uma facilidade com a língua?

É. Tinha um pouquinho, mas culturalmente eu tinha uma ligação. O Professor #A conhecia o chefe do serviço de Gênova e ele achou o cara espetacular (e era mesmo). Ele teve essa ideia. E a bolsa eu consegui com mais facilidade, entendeu? Mas teve influência familiar.

Aí tem o mestrado que cursou aqui na Universidade #R né?

É. Foi aqui.

Clínica Médica²¹⁵, mas dentro da área da Hematologia?

Em leucemia.

Leucemia né?

É ... o mestrado naquela época.

Eram quatro anos?

Na verdade, eram dois anos prorrogáveis por mais dois. Ainda era uma coisa meio para tentar é ... vamos dizer assim, qualificar os docentes. Eu fiz mais ou menos o concurso para docente junto do meio do mestrado. Foi mais ou menos concomitante. Eu defendi um e fiz a prova do outro. Mas eram assim ... as teses da época eram teses ainda de banco de dados, de retrospectiva²¹⁶. Eu me lembro que ainda nem foi no computador (*risos*) ... Era o embrião de pesquisa clínica aqui.

Era uma revisão sistemática²¹⁷?

Um pouco mais.

²¹³ Receituário médico. Conjunto de receitas prescritas por um médico no decurso de uma doença.

²¹⁴ A suposição do entrevistador analisando o sobrenome de origem italiana d@ entrevistd@ era de que seus laços familiares também pudessem ter sido determinantes para a escolha da Itália como lugar de intercâmbio após especialização em Hematologia no Brasil.

²¹⁵ O Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Universidade #R, parece funcionar como um grande guarda-chuva, que contempla linhas de pesquisa de diferentes especialidades médicas, como o caso da Hematologia.

²¹⁶ Exemplo: revisão retrospectiva de prontuário do paciente.

²¹⁷ Revisão sistemática é um tipo de revisão que se propõe a responder uma pergunta específica de forma objetiva e imparcial. Para isso utiliza métodos sistemáticos e definidos a priori na identificação e seleção dos estudos, extração dos dados e análise dos resultados.

Uma meta-análise²¹⁸?

Mais. Porque você pegava os dados daqui. Era em banco de dados, mas vamos dizer, não era como é hoje, entendeu? Mas foi importante. Foi a primeira base, assim, da pesquisa clínica, né? Quer dizer, uma continuidade da Itália. A única coisa que eu realmente eu sinto nesse meio de tempo aí, foi um tempo meio complexo. Porque ficou aquela coisa “implanta a unidade”, entendeu? E aquilo ali não foi simples não.

Foi bem complicado?

Complicado.

Burocracia?

Nossa, muito!

E eu vi que mal acaba de terminar o mestrado, já entra como professor@. Como você falou: “era uma coisa bem preparatória para docência”. Né?

Foi. Foi. Aí eu fiz o que as pessoas acham que é loucura. Como era DE²¹⁹ o concurso (depois eu deixei de ser DE) aí eu me demiti da situação de médico.

Mas pela questão de ter mais tempo de pesquisa?

Não. Por questões mesmo regulatórias ... Você não podia acumular. Mas é assim mesmo, faz parte.

São escolhas né?

São as escolhas.

E o doutorado quase na sequência (95-2001), também na Universidade #R e no departamento de clínica médica?

É. Aí já havia mesmo uma ... já tinha começado o transplante. Aí já havia mesmo um foco maior. A gente sentia que a pesquisa era uma alavanca importantíssima para tua carreira. ... O ambiente aqui começou a mudar nessa direção. Você pode vê que começa a ter publicações mais relevantes e tudo mais, entendeu? E aí se sentiu que, para fazer algum tipo de carreira, não só dentro, mas externamente, ficou muito claro para mim que não bastava ser Hematologista e professor. Eu tinha que ter um foco, entendeu? Aí o foco inicial, desse período todo, era o foco relacionado ao transplante. Aconteceu um fenômeno, porque a gente começou a fazer transplante autólogo²²⁰ ... Havia um certo PRECONCEITO na comunidade de transplante (transplantador que a gente chama) do Brasil, de considerar este transplante, um transplante de segunda categoria. Porque é um transplante mais simples quando comparado com um transplante de doador irmão, não-aparentado. E eu enfrentei um pouco de preconceito, mas venci essas barreiras me projetando

²¹⁸ Meta-análise é uma análise estatística de resultados de diferentes estudos individuais, com o objetivo de integrá-los, combinando e resumindo seus resultados

²¹⁹ Dedicção Exclusiva (DE) é o regime que implica, ao servidor docente, o impedimento do exercício de outra atividade remunerada, pública ou privada, com as exceções previstas na Lei 12.772/2012.

²²⁰ No transplante autólogo, as próprias células-tronco do paciente são removidas antes que a quimioterapia ou radioterapia de alta dose seja administrada, e, então, são armazenadas para posterior uso. Após a quimioterapia ou a radiação estar finalizada, as células colhidas são infundidas no paciente.

externamente. Mas isso era um certo problema, porque a gente fazia só autólogo aqui, até fazer o primeiro alogênico²²¹ (se eu não me engano em 2000). E daí, nessa fase, quando eu terminei ... quando foi esse projeto do doutorado e tal ... que o artigo foi de #Síndrome de enxerto após Transplante autólogo de células-tronco²²², daí nem eu imaginava que isso ia ter uma relevância tão grande como isso acabou tendo, né? Foi o #MN que me orientou. A gente pensou, vendo clinicamente o que acontecia com estes pacientes né, de que forma os critérios diagnósticos eram meio frágeis. Não havia critério. Havia um só na literatura (de um autor chamado #S) e daí a gente imaginou que merecia um outro olhar. Aí fizemos esse outro olhar e publicamos numa das revistas mais importantes, a mais importante em transplante de medula. E ao longo do tempo eu tive o prazer de ver esse trabalho muito reconhecido.

Muito citado?

Não só citado, como critério do diagnóstico receber o meu nome: “#IP-Hemato Criteria” (#IC)²²³. Aí tem os dois critérios: o “#S Criteria” (que é o critério diagnóstico deste autor #S) e o meu ficou com nome. É muito raro acontecer isso. É muito raro. E aí tem assim, as citações todas, todos os artigos que vieram depois: “Ah, #IP-Hemato Criteria”.

Teve um reconhecimento internacional de um pesquisador brasileiro.

Teve um reconhecimento internacional. No Doutorado (engraçado isso. Falando a gente vai lembrando, né?) teve uma virada de chave um pouquinho. O que aconteceu? O transplante de doador (que o doador é o paciente), ele começou a ser indicado para uma doença chamada Mieloma Múltiplo²²⁴, aí vem a história do Mieloma. E daí, como o Mieloma é uma doença muito prevalente²²⁵ (do ponto de vista hematológico. O segundo tipo de doença onco hematológica mais frequente). Daí o que aconteceu? Eu fui com o #MN também para *Little Rock*²²⁶ (que é um dos centros principais de transplante em Mieloma e de tratamento do Mieloma). Enfim, passamos dois meses lá (não um período longo).

Foi essa estada de Professor Visitante, no Arkansas?

É, em 2000. Em 2000. Eu defendi o doutorado nessa época, mas o doutorado foi de transplante né.

Sim. Sim.

Daí começou a história do Mieloma.

²²¹ Transplante alogênico é aquele no qual as células precursoras da medula provêm de outro indivíduo (doador), de acordo com o nível de compatibilidade do material sanguíneo. A primeira opção é sempre pela medula de um irmão.

²²² As células-tronco são importantes para o organismo porque garantem o desenvolvimento e a renovação de células ao longo da vida. Além desse importante papel, essas células podem ser usadas no tratamento de uma série de doenças graves.

²²³ A informação foi checada e de fato @ entrevistad@ é citad@ em ao menos 9 artigos internacionais (entre 2010-2020), inclusive por autores internacionais que convencionaram adotar seu critério de diagnóstico como (#IC) #IP-Hemato Criteria.

²²⁴ As células plasmáticas são um tipo de glóbulo branco na medula óssea. Nesse problema, um grupo de células plasmáticas torna-se cancerígeno e se multiplica. A doença pode danificar os ossos, o sistema imunológico, os rins e a contagem de glóbulos vermelhos.

²²⁵ Tanto a prevalência como a incidência são medidas da ocorrência de uma doença em uma população. Enquanto a prevalência se refere ao número total de casos de uma doença em um período de tempo, a incidência refere-se apenas aos novos casos.

²²⁶ Capital do estado de Arkansas, nos Estados Unidos.

Tinha uma conexão né?

É. Tinha uma conexão, porque o ponto-chave era o transplante de medula. Daí eu falei: eu to me interessando por mieloma. Não pelo transplante de Mieloma, mas pelo Mieloma como um todo. E aí eu virei a chave mesmo, entendeu? E eu fui para a área de Mieloma. Então, de 2000 até agora, eu virei mesmo. Não que eu tenha abandonado o transplante, mas a prioridade MUITO FORTE passou a ser o Mieloma Múltiplo.

Mas esta escolha pelo Mieloma, porque tem outras doenças do sangue também né (anemia e tudo mais)?

Foi por causa disso. Eu vislumbrei, como eu estava em destaque no transplante. Como o transplante era o autólogo (que o doador é o próprio paciente), como eu vi que Mieloma, essa doença ia fazer mais transplante autólogo, eu virei minha chave ali, entendeu? Foi uma coisa da prática clínica mas aí eu resolvi: “Não! Eu não vou fazer só transplante de Mieloma. Eu vou fazer Mieloma!”. E aí foi indo. Veio toda história até 2020, até agora. Eu acho que vai ser para sempre.

E pelo que eu vejo, no *Roll* das grandes farmacêuticas é um tema de indução de pesquisa o Mieloma né? Tem muitas farmacêuticas patrocinando ensaios.

É. Isso mesmo. O que aconteceu? Ao longo desses vinte anos (passa rápido). Vinte anos. O Mieloma que tinha o pilar do transplante, as farmacêuticas perceberam. E aí começou a ter, a partir de 2004 e 2005, muito investimento de droga-alvo em Mieloma. Aí começou com duas, que era o *Bortezomibe*²²⁷ e a *Talidomida*²²⁸ (a história INCRÍVEL da talidomida). Talidomida em 99 né. Era até uma droga maldita²²⁹ né, mas ela foi reinventada no Mieloma. Isso também me motivou bastante. E foi exatamente em Little Rock que eles fizeram o transplante, a talidomida, depois o bortezomib, entendeu? E aí me puxou bastante. E aí veio essa segunda fase, que é o trabalho mais importante, que é esse estudo multicêntrico²³⁰, que é do Grupo Brasileiro né.

Uma coisa que eu gostaria de pontuar. Não é bem nesse caminho, mas dentro desse período (eu achei interessante). Você fez um MBA²³¹ aqui no Centro #AD. Foi uma carência que detectou nos médicos, em terem um conhecimento mais de gestor?

Foi bom você lembrar disso. O que havia? Paralelamente a minha carreira acadêmica, tinha essa questão do laboratório do meu pai. Era um laboratório aí de porte médio ... foi em 98 que fiz (chegou a ser antes do meu doutorado né) ... foi a primeira turma do MBA em saúde.

E tem até hoje né?

Mas naquela época, quando abriu essa primeira turma, foi uma coisa espetacular. A gente não entende nada de gestão. Eu senti (muito pelo laboratório, mas também pelo geral) que eu precisava ter um mínimo de

²²⁷ Bortezomibe é um fármaco antineoplásico. É utilizado como segunda opção no tratamento de mieloma múltiplo.

²²⁸ Talidomida é uma substância inserida no mercado em 1957 e usualmente utilizada como medicamento sedativo, anti-inflamatório e hipnótico.

²²⁹ Por um longo tempo, a talidomida foi associada a um dos mais horríveis acidentes médicos da história, onde em 1961, entre 10 e 15 mil crianças, nasceram com malformações após suas mães terem ingerido o medicamento durante a gestação. Por outro lado, estão em estudo novos tratamentos com a talidomida para doenças como o câncer de medula

²³⁰ Estudo conduzido de acordo com um único protocolo, concomitantemente em vários centros de pesquisa, nacionais ou internacionais.

²³¹ O Master of Business Administration, mais conhecido pela sigla MBA, é um grau acadêmico de pós-graduação destinado a administradores e executivos das áreas de gestão de empresas e gestão de projetos

formação ...e foi espetacular, no sentido que abriu um horizonte e, para você ter uma ideia, os contatos da área na época ... muitos médicos de destaque, gente que está em posição no Ministério da Saúde hoje.

Um *networking*²³² importante né?

Absurdo! Absurdo... E foi importante até hoje, porque uma das coisas que eu faço é isso né. Mas eu não tenho mais hoje o laboratório. A gente acabou entrando numa fusão e depois ele foi adquirido. E aí acabou essa história do laboratório (que é paralela), acabou em 2004 para mim. Mas o MBA ficou, entendeu?

Até no caso como coordenador clínico, gerir equipe, recursos financeiros, alocar repasse de verbas, foi muito importante também né?

Extremamente importante. Eu não acho que a pessoa deva fazer por fazer. Mas, eu acho que, por exemplo, para os alunos de graduação, faz muita falta saber como gerenciar a sua profissão ... Eles não entendem o que é a profissão. Podem entender conteúdo, mas profissão não entendem.

... Essa parte mais de conhecimento mais da técnica dos ensaios clínicos ...

Isso veio bem depois.

Veio da Itália um pouco, não?

Naquela época da Itália, veio a base do conhecimento clínico, mas não havia a pesquisa clínica como ela é atendida hoje.

Estudo multicêntrico²³³? Randomizado²³⁴?

Já havia. Já havia. Isso já havia. Tudo isso já havia: multicêntrico, randomizado. Já havia. O que a gente teve contato posterior foi com os estudos ... (havia estudos de iniciativa de investigador muito forte, multicêntricos fase 3), mas depois começaram os estudos da Farma mesmo, que é uma fase mais adiante. Antes de chegar na Farma, veio essa questão do Mieloma, da organização do Grupo Brasileiro né (aí que você tá vendo)²³⁵ e teve este primeiro estudo multicêntrico, randomizado, de fase 3, que é o estudo da Talidomida em manutenção né ...

Que foram os pesquisadores de #dois estados brasileiros²³⁶?

Isso. Esse foi também um ponto muito importante, porque, do ponto de vista de Brasil (na área de Hematologia), foi um dos primeiros estudos de iniciativa de investigador.

Você diz iniciativa de pesquisador com o próprio protocolo sendo desenhado pela equipe?

²³² Rede de contatos profissional para trocar experiências e informações e potencializar oportunidades através de relacionamentos.

²³³ Estudo clínico conduzido de acordo com um único protocolo, concomitantemente em vários centros de pesquisa, nacionais ou internacionais.

²³⁴ Diz respeito ao fato de que os grupos utilizados no experimento têm seus integrantes escolhidos de forma aleatória.

²³⁵ @ entrevistad@ se referia ao roteiro que mediava nossa conversa e registrava a trajetória de sua carreira.

²³⁶ O ensaio em questão foi organizado por iniciativa de pesquisadores brasileiros.

Desenho, busca de financiamento, organizar o grupo, entendeu? O estudo de iniciativa de investigador é assim né, você pode ... o estudo de iniciativa tem dois tipos: ou iniciativa de investigador total, ou iniciativa do investigador com o patrocínio da indústria. Então, esse caso, não havia mesmo, naquela época, não havia nenhum recurso (nem de CNPq, nem de FAPESP²³⁷). A FAPESP de outra cidade deu recurso para este estudo, mas é porque tinha uma parte de biologia molecular²³⁸. Foi-me dito (porque eu era o PI²³⁹), mas quem se beneficiou (não é a palavra adequada) ... a gente não se beneficiou em nenhum recurso, mas quem se beneficiou foi o laboratório da #SC²⁴⁰ por exemplo, da Universidade #C, entendeu? Eles se beneficiaram, porque a FAPESP das cidades deles deu recurso para isso. Só que assim, esse estudo foi um marco, porque consolidou no nosso grupo de Mieloma e fez com que a gente entendesse que a gente poderia fazer estudos de iniciativa de investigador. Só que, o que aconteceu depois (logo na sequência dele)? Começaram a aparecer os estudos ... aí eram os da própria indústria (aí desta fase que você quer abordar também né²⁴¹). Porque eu acho que depois começou isso na verdade.

Teve um artigo que foi produzido por este grupo²⁴² Em 2002, acho que num dos principais periódicos de transplante, na *Bone Marrow Transplantation*.

Aham.

Foi desse grupo #constituído pelos dois estados brasileiros?

Qual artigo que é?

Foi o estudo multicêntrico com o uso do G-CSF²⁴³

Ah não, esse ainda tava na seara do transplante. Na seara do transplante.

Ainda não era Mieloma?

Ainda não era mieloma, mas esse também foi muito importante. Isso saiu aqui do HU né. Isso já foi um embrião dessas coisas todas.

E foi antes de ter esse contato mais intenso com as farmacêuticas, né?

Isso tava ... o primeiro a ter contato foi o #MN²⁴⁴ aqui.

²³⁷ Agência de fomento estadual da localidade de #IP-Hemato.

²³⁸ A Biologia Molecular busca compreender os mecanismos de replicação, transcrição e tradução do material genético. É uma área de estudo relativamente nova e muito ampla, que abrange ainda aspectos da citologia, química, microbiologia, genética e bioquímica.

²³⁹ Um investigador principal - "*principal investigator* (PI)" é o médico que realiza a condução de um ensaio clínico em um centro de estudo.

²⁴⁰ Uma determinada instituição de outra cidade diferente da d@ entrevistad@.

²⁴¹ @ entrevistad@ menciona o interesse do entrevistador neste tipo de estudo, mas o interesse decorre do recorte temporal realizado pelo entrevistador (2015-2019), o qual que resgata (neste período delimitado) já uma hegemonia da indústria internacional no fomento de ensaios com fármacos realizados no Brasil.

²⁴² Referência ao Grupo Brasileiro de Mieloma.

²⁴³ O G-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos) é um tipo de medicamento denominado fator de crescimento. Aumenta o número de alguns tipos de células sanguíneas. Pode ser usado com quimioterapia. Também pode ser usado antes e depois de um transplante de células-tronco.

²⁴⁴ Referência ao orientador do entrevistad@, inclusive citada no início desta entrevista e que embora atue mais incisivamente em outra especialidade médica, teve forte contato com a área da Hematologia seguida pel@ entrevistad@.

Que foi seu orientador, né?

É. Foi o #MN, o primeiro a trazer alguns estudos das farmacêuticas para cá, mas tava começando ainda (2004-2005) essa busca desses primeiros. Na verdade é engraçado, porque no lattes isso fica pouco transparente. As pessoas não colocam. É uma bobagem! Devia colocar, entendeu?

Tem um certo tabu?

Tem! Um estigma. Ridículo, mas tem. É ridículo né! Eu confesso a você ... Aí por falta de tempo aí você não coloca mesmo. Agora que tá na Plataforma Brasil²⁴⁵ você consegue visualizar de uma dada época para cá. Você consegue. Mas, o que ficou de um tempo pra trás, eu nem tenho certeza. Alguns estudos não devem estar nem lá. Os primeiros foram 2006, 2006 né.

Uma pergunta que eu tenho também: essa expertise, habilidade nos ensaios clínicos, ela se dá justamente no contato com outros centros e investigadores, ou também teve cursos formais?

Não. Se dá por isso mesmo. Foi na cara e na coragem (o que a gente fala). No início, foi na cara e na coragem. A gente sabia que ... aí sim, desde o início da década de 90, de 80 (quando eu tive na Itália), a gente sabia que os estudos multicêntricos eram importantíssimos. Os grupos corporativos. Na Itália, por exemplo, eu tive muito contato com o grupo europeu de transplantes (os *working partners*²⁴⁶, né). Mas, para a gente, aquilo parecia um sonho distante né, para o Brasil.

Distante né?

Muito! Mas, quando a gente organizou o de Mieloma, o #MN já tinha organizado alguns grupos de infecção né. A gente entendeu que isso era possível, apesar da enorme dificuldade (que ela persiste). O que aconteceu? Logo nessa época, a indústria atropelou, atropelou no sentido de que, com a força que eles têm, eles começaram a trazer os estudos, de colocar a gente como investigador de estudos multicêntricos (aí sim internacionais né). Aí, a gente percebeu (*risos*) que o que a gente fazia antes tava muito amador, no sentido assim da parte regulatória, assim, do detalhamento dos bancos de dados.

A própria leitura do desenho do protocolo é uma experiência, né? Um aprendizado.

Uma experiência.

Mesmo que você não participe do desenho, ter acesso a estes desenhos e analisar²⁴⁷ ...

É. E daí a gente começou aqui. Aí de uma forma meio incipiente e tal, mas começou a ter muita procura, né? Porque o volume de paciente é muito grande. E aí isso aí foi entrando no nosso dia-a-dia mesmo, de 2005 e 2006. Foram muitos os *trials*²⁴⁸.

²⁴⁵ A Plataforma Brasil é um sistema eletrônico criado pelo Governo Federal para sistematizar o recebimento dos projetos de pesquisa que envolvam seres humanos nos Comitês de Ética em todo o país.

²⁴⁶ “Parceiros de trabalho”, colaboradores, investigadores que se conectam em uma rede de colaboração.

²⁴⁷ O comentário do entrevistador foi no sentido de pontuar de que ao ter contato com essa forma mais robusta de se fazer ensaios, sobretudo em contato direto com os desenhos dos ensaios expressos pelos protocolos das Farmas, que ter contato com esses documentos, embora limitadores das atividades locais, ampliavam a percepção sobre um protocolo de ensaio clínico mais detalhado, robusto.

²⁴⁸ Ensaios. Ensaios clínicos.

Um pouquinho antes, deixa eu só pontuar também?

Claro.

Eu venho do mestrado, onde estudei a Rede Nacional de Pesquisa Clínica²⁴⁹.

Ah tá.

... E teve financiamento aqui, que eu acho que foi até a estruturação da Unidade de Pesquisa Clínica²⁵⁰.

Foi. Esse foi o fundamental.

Sim. Você participou de algum processo desta parte de estruturação? Financiamento via DECIT²⁵¹, não? Porque foi em 2005 (por aí também)²⁵².

Não tanto, entendeu? Eu sabia, mas não estava à frente. Eu fiquei 2 anos de vice-diretor aqui no hospital e foi péssimo. Foi um desastre. Eu perdi minha bolsa de CNPq nessa época né (nunca mais me meto nisso). Então, essa parte burocrática me dá um certo ... Então assim, nessa fase que não tinha a unidade (a UPC que a gente chama hoje né), a gente trabalhou muito é ... de forma assim meio independente, fazendo as coisas aqui nesta sala²⁵³, no oitavo andar.

Mas após esta criação, estruturação aqui da UPC, passou-se a usar o espaço lá?

Passou. Passou a ser quase mandatário né.

Mandatário. Incentivava-se a usar?

Depois obrigou mesmo (*risos*). Tinha muita gente que não queria.

Porque tem um custo alto né?

²⁴⁹ A criação da RNPC foi produto de uma política pública do Ministério da Saúde, em ação conjunta com o Ministério de Ciência e Tecnologia . A medida teve como objetivo dar uma relação mais institucional aos projetos de pesquisa realizados no âmbito dos hospitais de ensino e garantir que fossem desenvolvidos estudos de interesse público voltados para as políticas de saúde desenvolvidas pelo Sistema Único de Saúde.

²⁵⁰ Dentre os investimentos direcionados para RNPC, uma das primeiras estratégias foi o fomento dirigido para Hospitais Universitários construírem e/ou revitalizarem suas instalações de pesquisa para o recebimento adequado de ensaios clínicos, em “unidades de pesquisa clínica”.

²⁵¹ O Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) é responsável pelo incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no País, de modo a direcionar os investimentos realizados pelo Governo Federal às necessidades da saúde pública. Este departamento está vinculado à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos. Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

²⁵² O entrevistador realizou esta indagação, pois observou que @ entrevistad@descrevia um momento dos ensaios clínicos em sua instituição em momento similar a formação da RNPC e UPC no hospital universitário em questão.

²⁵³ A sala que transcorreu a conversa parece assumir a forma também de um consultório médico, pois sua disposição, com mesa e cadeiras postas frente a frente. Possivelmente então era onde os pacientes recebiam as consultas, nas visitas marcadas durante o transcorrer dos ensaios.

“O custo era muito elevado”. “Não havia condições”²⁵⁴. Mas é ... aquelas resistências que se têm, que você tá vencido naquilo. Isso não existe! Depois a gente foi amadurecendo e percebendo que aquilo era uma coisa muito séria. Um dado, que clinicamente parece irrelevante, para a pesquisa clínica parece que vai ocasionar uma hecatombe, um desastre né. Então assim ... a gente percebeu que não era bem o que a gente fazia, entendeu? Que detalhamento, da pesquisa clínica, era um outro universo. A gente foi aprendendo. E a indústria teve um papel muito forte. Ela teve um papel muito forte, mas o que que aconteceu? Também, de certa maneira, a regulação, tudo isso (e isso é um problema que a gente tem e eu não como é que vai ser para as outras gerações), ela acabou inibindo muito o processo da gente fazer pesquisa clínica por nossa conta. O nível de exigência, o nível de financiamento, tornou ... A gente tenta emplacar estudos de iniciativa do investigador (essa é a maior queixa. Nós temos o grupo de Mieloma) e nós não conseguimos. Eu tive um estudo que demorou tanto tempo para ser aprovado, que ele foi cancelado quando mudou o diretor.

Você perde essa corrida.

PERDE essa corrida. Porque eles vem com as coisas prontas de fora, a gente não tem a estrutura suficiente, o tempo para se dedicar ... O grande obstáculo que a gente encontra hoje, não é receber estudo. O #MN até fala: “a gente é prestador de serviço”. Não chega a tanto, entendeu (de fazer os *trials*)? Realmente, você sai num artigo se você bota muito paciente. Para você ir para o *study committee*²⁵⁵ é uma coisa meio: se você tem muito paciente, mais a tua expertise. Entendeu? Então não é muito simples. A lacuna é ter os grupos multicêntricos organizados²⁵⁶, de modo suficiente, para produzir coisas (mesmo que tenha um estudo de iniciativa do investigador, mas com patrocínio).

Paralelo a este momento, @ professor@ começa a ser revisor@ de periódicos internacionais a partir de 2009. Considera este momento decisivo numa carreira mais internacional?

É ... assim ... A internacionalização da gente se deu muito, assim ... a pesquisa clínica ajuda demais e realmente, se a gente for considerar, existe um papel das Farmas EXTREMAMENTE forte. É extremamente forte. É assim, eles conhecem o que você faz, o teu potencial, a maneira que você tá trabalhando, a tua liderança. E realmente você começa a ir para fora e ter contato. Eles trazem as pessoas de fora nos nossos congressos e a gente começa a ir muito para fora. Esse intercâmbio e as tuas publicações te fazem com que você se torne revisor e começa a de alguma forma falar fora, você participa dos *trials*. Então há todo um sistema que começa a rodar, entendeu?

Eles têm muito bem mapeado isso, né?

Muito! Isso. Você só consegue impor a sua pauta, a sua “eu vou fazer o que eu quero”, depois de muito tempo. Os mais jovens aceitam (vão fazendo as coisas).

Mas ainda há uma barreira muito grande, pelo fato de sermos brasileiros? Existem dificuldades de entrar nestes espaços por conta de ser um investigador brasileiro? Ou não?

²⁵⁴ Pela entonação da fala d@ entrevistad@, as afirmações (colocadas em aspas) parecem reproduzir o que alguns investigadores argumentavam naquela ocasião e não necessariamente o pensamento d@ entrevistad@.

²⁵⁵ Possivelmente referência ao “data monitoring committee” (DMC), o mesmo que “comitê de monitoramento de dados” É um grupo de médicos e bioestatísticos nomeados pelos patrocinadores do estudo que fornecem uma avaliação independente sobre segurança, validade científica e integridade dos estudos clínicos.

²⁵⁶ Referência a grupos no Brasil, locais, com seus próprios projetos e desenhos.

O que há ... eu acho que muito menos no passado, mas, o que que acontece hoje? Então vamos comparar, por exemplo, o Grupo Brasileiro de Mieloma com o grupo espanhol (PETHEMA¹), o grupo francês, o grupo italiano. O que que acontece? Qual a diferença que a gente tem hoje (do ponto de vista de pesquisa clínica)? A gente não consegue é ... fazer os estudos de iniciativa nossa com o volume de pacientes, com novos fármacos, com recursos, como os franceses, os italianos e os espanhóis conseguem. Não to nem falando dos Estados Unidos, tá (que é outra história)? Então, acaba que eles publicam na *Leukemia*² (como primeiro autores), publicam na *Lancet*³. A gente vai na carona⁴, entendeu? Não é um demérito. A gente tá lá. Quando a gente começou a entrevista e eu estava na década de 80 e 90, ser chamado para moderar uma mesa fora era um negócio assim ... (No Brasil entendeu?) ... Chamar um deles e eles conversarem contigo era ... a parte social mesmo, só social, entendeu? Mas agora a gente tá lá.

Alguns obstáculos foram sendo quebrados e ultrapassados, né?

Foram sendo quebrados. A gente tá totalmente lá! ... Na parte clínica ... agora a gente tá fazendo pesquisa publicada na *Blood*⁵, mas junto com o grupo espanhol, entendeu? É um estudo translacional, a gente botou paciente. Não é um estudo que a gente liderou. Tá lá o artigo, tá certo? Isso a gente já consegue com uma certa facilidade.

E proporciona isso, esta inserção em periódicos que não teria⁶ ...

Não, não teria. A indústria, ela apoia os estudos. Tem um estudo francês agora com mil e cem pacientes, mas teve o apoio da *Janssen*⁷. É um estudo que custa hoje, sei lá, cem milhões. Não há como, nem os franceses, arcarem com o custo da droga, com o custo de tudo, entendeu?

Nós também temos uma certa dificuldade por conta de uma indústria nacional incipiente. Seria um grande obstáculo?

... É um obstáculo. A nacional ela, ela é muito incipiente. Então assim, ela trabalha agora com biossimilares⁸, tem a *Libbs*⁹ por exemplo (trabalha direitinho). Daí a dizer que eles vão apoiar a pesquisa ... A pesquisa é cara, né? ... Outra coisa (é meio lógico assim): é o sistema de trabalho que é imposto né ... É muito difícil para um médico se manter só dentro da universidade. Porque assim, o salário e o que lá fora ... há uma discrepância enorme. Então quando a gente tenta organizar, a pesquisa clínica ocupa uma fração da atividade deste médico. Uma pequena parcela, uma parcela! Sem recursos, como é que você invoca as pessoas para

¹ O grupo PETHEMA é formado por hematologistas clínicos e pesquisadores de laboratório da rede de Hospitais do sistema público de saúde espanhol.

² *Leukemia* é uma revista médica internacional e uma das mais bem pontuadas em fator de impacto na especialidade da Hematologia.

³ Fundada em 1823, Está entre as revistas médicas gerais mais antigas e conhecidas do mundo.

⁴ A metáfora utilizada pelo entrevistado “carona” permite uma analogia de significados interessantes ao se pensar nas posições centro e periferia e suas relações de encontro.

⁵ *Blood* é um periódico internacional, dos Estados Unidos e o segundo melhor avaliado em fator de impacto na especialidade da hematologia.

⁶ A frase não chegou a ser concluída, mas o entrevistador quis confirmar que: se não houvesse a aproximação com grupos internacionais (sobretudo pelos ensaios clínicos), então dificilmente seria possível alcançar determinados espaços (como a participação na autoria em periódicos internacionais de alto fator de impacto).

⁷ *Janssen-Cilag Farmacêutica* ou *Janssen-Cilag*, é uma companhia farmacêutica multinacional baseada em Beerse, Bélgica. *Janssen Farmacêutica* uniu-se ao grupo empresarial *Johnson & Johnson*. Possui pesquisas e centros de desenvolvimento em praticamente todo o mundo

⁸ São produtos biológicos altamente semelhantes aos medicamentos inovadores, os originais.

⁹ Fundada em 1958, a *Libbs* é uma empresa farmacêutica 100% brasileira e de capital privado. Produzindo atualmente 90 tipos de produtos.

fazer? Lá fora (isso na Europa e nos Estados Unidos, aí não tem diferença nenhuma) a pessoa trabalha num hospital só, num local só, onde ela se dedica só àquilo e tem um tempo dedicado grande à pesquisa. Onde ela não faz mais nada a não ser isso.

Por que tem o problema de ainda dar disciplina, lecionar?

E tem a atividade privada né. As pessoas têm que fazer uma atividade privada, quase a totalidade faz uma atividade privada¹⁰. E isso é outro ponto também, né? Porque na verdade assim (*risos*) .. hoje em dia o privado, você perceber, ele tá começando a ocupar fortemente este espaço... A minha pesquisa clínica, hoje, ela é desenvolvida numa instituição privada.

É. Isso que eu ia chegar mais à frente¹¹. Eu to vendo que eu estou me estendendo um pouco.

Não! Eu to com tempo.

Tudo bem.

É bom fazer esse “*Brainstorm*”¹².

É. Sim ... @ Professor@ ganhou várias premiações de produtividade, não é (pelo CNPq)?

Ganhei!

Começa em 2006, 2010, 2014.

É. Eu consegui chegar. #Eu já passei dos 50 anos¹³. Eu consegui chegar a A1¹⁴ agora né. É muito mais difícil para quem se dedica a pesquisa clínica. A pesquisa clínica não tem reconhecimento. Na verdade, o que a gente tenta um pouco fazer hoje é se ligar a pesquisadores mais básicos, né? @ professor@ #HD (aqui do laboratório de transplantes); eu trabalho junto com @ Professro@ #ES lá no #Instituto de Pediatria (que é na de Citometria). Para ser pesquisador do CNPq ...

Tem que fazer colaborações né?

É. Porque pra gente, a gente não tem um laboratório ... é ... nosso específico ...temos! Mas não é muito ... quer dizer, a dedicação que a gente vai dar a isso, se a gente não fizer uma rede de colaboração ... Isso é legal, porque eles precisam muito da gente. Porque a gente tem o grupo brasileiro (o registro brasileiro de Mieloma), a expertise, as perguntas que são importantes. Então, assim, eu tenho alunos de doutorado que perguntam coisas que para mim é base (do ponto de vista clínico). Então, essa interação maior, isso faz com que você avance mais na questão de ser pesquisador, é ... que é totalmente diferente né, a carreira de CNPq.

¹⁰ Muito provavelmente @ entrevistad@ faz referência, sobretudo, a atividade em consultórios particulares próprios.

¹¹ Em mapeamento prévio do entrevistador, sobre a trajetória da carreira d@ entrevistad@, existia o apontamento que, em determinado momento, houve justamente a transição de conduções de ensaios clínicos do HU para uma outra instituição.

¹² O brainstorming ou tempestade de ideias, mais que uma técnica de dinâmica de grupo, é uma atividade desenvolvida para explorar a potencialidade criativa de um indivíduo.

¹³ A idade exata d@ entrevistad@ foi preservada, a fim de proteger a identidade da fonte.

¹⁴ A1 trata-se da mais alta categoria estabelecida pelo CNPq para determinar o nível de produtividade de um pesquisador. O nível A1 indica que determinado pesquisador manteve-se com grande destaque se comparado aos seus pares, tanto em relação ao número de publicações, quanto na capacidade de formação contínua de recursos humanos

Então, tem muitos pesquisadores clínicos, com alto grau de reconhecimento, que passam longe dessa parte, entendeu? Eu não. Eu prefiro ser mais abrangente.

Conciliar né?

Conciliar as coisas né.

Sim, sim. Interessante. Aí eu fiz um recorte, no meu trabalho, de mapear os ensaios clínicos, conduzidos pelo @professor@, nos últimos 5 anos.

Aham.

2015 até mais ou menos 2019 (que foi quando eu comecei a fazer o levantamento. Eu não cheguei a considerar 2020). Então eu percebo isso, que você conduzia #aqui pelo HU e depois foi para o Instituto #C¹⁵. Então tem alguns¹⁶ que eu justamente pontuei, o que é #HU.

Pela Plataforma Brasil?

Na realidade eu fui pela ANVISA¹⁷, aí peguei o código do protocolo e acessei o Clinical Trials¹⁸.

Aí é a pesquisa clínica patrocinada mesmo¹⁹.

Isso. É.

Por que que se deu esse movimento, né? Então as pesquisas estavam ocorrendo aqui. Nós temos muitos problemas, assim, regulatórios. Na reitoria óbvio que isso foi ... @professor@ #D²⁰ é da área e entende o que a gente tá falando. Na antiga reitoria, havia um distanciamento muito grande do que era a pesquisa na área médica. Não havia uma compreensão. #D tem uma compreensão absoluta. Resolveu os problemas num minuto! Num minuto. Houve muitos problemas com intervenientes²¹ aqui. Teve problema com a Fundação #J, com a Fundação #B. Mil problemas! É isso que eu to te falando, da parte regulatória, as instituições privadas, grandes corporações (porque agora são tudo grandes corporações). São grandes corporações com o

¹⁵ De acordo com informações extraídas da página do Instituto na internet, trata-se de um instituto criado em 2008 e que desenvolve programas de pesquisa e educação no campo da oncologia. Em 2013, foi feita uma reestruturação no Centro de Pesquisa do Instituto C com a contratação de uma equipe sênior em pesquisa clínica, todos com larga experiência em clinical trials e em estudos institucionais de iniciativa do investigador.

¹⁶ Ensaios mapeados na lista do entrevistador.

¹⁷ Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), vinculada ao Ministério da Saúde, possui, em sua página institucional, área reservada à informação de Ensaios Clínicos Autorizados no Brasil em: <http://www7.anvisa.gov.br/Datavisa/Consulta_Comunicados/Consulta_CE_Autorizados.asp

¹⁸ Clinicaltrials.gov - É uma das principais e mais completas plataformas de registro de ensaios clínicos no mundo. É administrada pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (NLM) do National Institutes of Health (NIH).

¹⁹ Possivelmente @entrevistad@ realize outros ensaios clínicos que não investiguem o impacto de drogas inovadoras, o que deste modo possivelmente não seria localizado pelo site da ANVISA, conforme o entrevistado fez a busca. O que implica também em comprovar indiretamente a hegemonia da indústria farmacêutica multinacional como patrocinadora única de ensaios desta natureza (com drogas inovadoras).

²⁰ Referência a@reitor@ atual da Universidade #R.

²¹ Os intervenientes são fundações universitárias ligadas à Universidade #R. Esta fundação é uma instituição de pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, criada com a finalidade de dar apoio a projetos de pesquisa, ensino, extensão e de desenvolvimento institucional, científico e tecnológico, de interesse da Universidade. Os intervenientes também são responsáveis por fazer a mediação entre as indústrias farmacêuticas (que pagam pelos estudos) e a equipe que trabalha no hospital (que recebe o pagamento pelo trabalho desempenhado no ensaio).

pé fora do Brasil, com acionistas fora do Brasil. Então são corporações gigantes. E aí, a pesquisa vem à reboque, do interesse de ter... Aí me contrataram para ser coordenador@ de Hematologia, do Instituto #C, né? Na verdade, lá tinha um instituto, como tem o Instituto D'Or.

Lá (eu não entendi), ela tem um interesse público, mas seria uma multinacional?

Não. Na verdade o Instituto é uma espécie de uma OSCIP²². É independente né. É um instituto, mas não tem só o Instituto #C. Tem o Instituto D'OR, o Instituto Oncoclínicas. Então são todos institutos privados. Às vezes eles assumem esse caráter de OSCIP (porque tem questão fiscal).

E tem muito investimento em pesquisa?

Eles investem. #Um desses institutos investe muito em pesquisa translacional. Alguns professores daqui se aposentaram e foram trabalhar lá. No meu caso, assim, foi relacionado mais à pesquisa clínica mesmo. O que aconteceu? Havia essa crise de interveniente e algumas pesquisas nem foram ofertadas para cá. E eu vi que havia um esvaziamento aqui, por conta dessa dificuldade regulatória. Um trabalho miserável e você ainda tem dificuldades regulatórias e problemas de interveniente. Aí quando veio esse convite para trabalhar, também veio a possibilidade de ser o investigador principal do instituto. Eu aceitei muito ... por um fato preponderante. Na verdade, todas estas OSCIPS, estes institutos, o recrutamento não é recrutamento restrito a pacientes privados. Não é! Então isso funciona como aqui. É aberto a qualquer paciente, de onde seja, que possa se tornar um sujeito de pesquisa.

Então a capacidade de recrutamento é muito potencializada?

Imagina: termina com o problema regulatório.

Lá tem um CEP próprio?

Tudo!

E é muito dinâmico né?

Muito dinâmico. E problemas de interveniente. Você tem que resolver discussões de *Budget*²³. Lá, assim, tá pronto e, tem tudo e você desempenha seu papel de investigador principal (podendo recrutar). Continua mantendo o benefício para o paciente que vai ter acesso àqueles fármacos, às terapias novas. O paciente de qualquer lugar, vem paciente até da central de regulação²⁴. Mas assim, prejudica aqui, de certo modo. Eu não digo assim: “não voltaremos a fazer no HU”. Mas, você tem que ter um ambiente de maior segurança ... eu mantenho algumas pesquisas que não dependem de um interveniente. Por exemplo, eu tenho uma pesquisa de banco de dados, aí eu mantive aqui, entendeu? Porque não há dificuldade operacional. Porque Havia

²² Organização da Sociedade Civil de Interesse Público ou OSCIP é um título fornecido pelo Ministério da Justiça do Brasil, cuja finalidade é facilitar o aparecimento de parcerias e convênios com todos os níveis de governo e órgãos públicos (federal, estadual e municipal) e permite que doações realizadas por empresas possam ser descontadas no imposto de renda. OSCIPs são ONGs criadas por iniciativa privada, que obtêm um certificado emitido pelo poder público federal ao comprovar o cumprimento de certos requisitos, especialmente aqueles derivados de normas de transparência administrativas.

²³ Budget = despesas. Possivelmente questões relacionadas aos recursos advindos das patrocinadoras e como estes devem ser empregados no HU, através de repasse da interveniente.

²⁴ A Central de Regulação de Internação Hospitalar é responsável pela coordenação efetiva de toda a oferta de leitos para internação disponível na rede do SUS.

muita dificuldade operacional. “Faltava isso, faltava aquilo, não sei o que, não sei o que”, entendeu? Uma pesquisa de banco de dados, eu não tenho²⁵. Por exemplo, outra coisa, que eu consegui agora pela #FAPE-daqui do estado foi implantar o banco de células daqui, entendeu? Eu ganhei um edital gigante. Eu fui líder deste edital.

Seria um biobanco?

Biobanco. O primeiro Biobanco daqui. Mas isso, nessa nova gestão d@ Professor@ #D (que vai completar um ano agora). Por exemplo, #uma das fundações voltou a ser credenciada, resolveu os problemas administrativos. Você precisa ter segurança. Você é pesquisador, você não tem que se preocupar (*risos*). Você ter que saber “ah se pagou a fulano, ou pagou a beltrano”.

São coisas que vão consumindo o tempo, né?

Pô, você consome o tempo. Você já não tem tempo para nada. Então a razão foi essa aí, entendeu?

Tem um exemplo de um ensaio, que eu acho que pode ilustrar bem isso. Foi um ensaio, talvez @ professor@ não se recorde, mas é um ensaio de 2009 a 2015, fase 3, feito aqui no HU. A novartis²⁶ patrocinou e @ professor@ até figura na ANVISA, como um@ d@s coordenador@s, mas na hora do recrutamento acho que não participou. Talvez seja por isso? De ter pedido esse “*time*” pela burocracia?

Então ... esse foi quando #o prédio do HU passou por aquele problema.²⁷

Ah sim!

É surreal! ... Você vê os problemas que ocorrem, né? A imagem do HU tá muito, tá muito ... A imagem do hospital, quando eu entrei aqui há trinta e poucos anos, era uma imagem espetacular. Você tem problemas! Mas hoje é horrível falar isso. “Você ainda tá lá? Tá aberto ainda?” É uma imagem muito ruim. Então, assim, é ... não é a imagem das pessoas. Não é isso! Que é muito valorizada, várias pessoas daqui (com inserção nacional). Mas é a imagem da estrutura física, da capacidade institucional de fazer as coisas. Eu acho que isso aí, eu acho que D está virando. A direção do hospital agora também está em comum acordo. Os problemas que tiveram no passado, foram muito difíceis, né? ... e aí a indústria, eles não querem. Como é que vai explicar para a Novartis que o prédio #aconteceu aquilo? ... A situação da saúde pública #daqui da cidade como um todo é uma catástrofe hoje em dia.

O município então ... nem se fala.

O município tá um desastre, né? Assim, voltando para o que a gente tava falando do privado. O privado, ele ganhou muita força, assim, nos últimos tempos ... Mas o que que falta a eles ainda? É uma cultura sistemática de pesquisa. Para criar isso, você tem que criar ambientes com muita gente interessada nisso. E aí, o que que vai contra isso? Você não pode pedir que um médico atenda vinte pacientes por dia e o que conte para ele quantos pacientes ele atendeu e depois ele vá fazer pesquisa, entendeu? Isso não existe! É impossível. Vinte

²⁵ Não existem as mesmas dificuldades.

²⁶ Novartis é um grupo farmacêutico suíço criado em 1996 pela incorporação de Ciba-Geigy e Sandoz com sede em Basileia, na Suíça.

²⁷ O fato foi omitido em razão de proteger o nome do Hospital.

pacientes por dia, todo dia e o cara que faz pesquisa e vai publicar. O máximo que o cara vai apresentar é um relato de caso.

São culturas muito distintas, não é?

A cultura é muito distinta. A cultura é muito distinta...Então às vezes eles contratam, para dar destaque, um ou outro pesquisador. Eu fui para lá e já tenho meu *networking* da indústria e “pô, você tá lá?”²⁸, então eles mandam os *feasibilities*²⁹ e a coisa vai rodando. Agora, por exemplo, fazer pesquisa translacional lá eu não consigo, faço aqui! É impossível, entendeu? ... “ah, olha, eu preciso que me comprem um citômetro³⁰”. Não vão comprar! Mas eu não consigo vislumbrar ainda instituições particulares fazendo pesquisa translacional forte, mas há 10 anos atrás não faziam nada (*risos*).

Já é um movimento, né?

Não é ruim. O problema não é que eles façam isso. O problema é ser em detrimento da universidade pública né? Aí é muito ruim. O problema que aqui no Brasil não vem para somar. Harvard é privada e não é ruim, entendeu?

A questão é como se dá essa relação.

É, se dá essa relação. Aqui vem em detrimento, daí não dá. É muito complicado.

... Tem um ensaio aqui ... é um ensaio. Estudo de fase³¹ um e dois. Meu contato é mais com a literatura sobre ensaios clínicos. Isso é muito raro aqui, não é³²?

Muito. Muito

Principalmente por conta do risco. Uma molécula em um procedimento muito novo ...

Fase dois, começou a ter aqui mesmo.

Mas @ professor@ coordenou um estudo Fase 1-2³³.

²⁸ A presença de #IP-Hemato em um outro local, noutra instituição, permite que ensaios da indústria sigam-n@ para onde vá.

²⁹ Feasibility - É a viabilidade de um ensaio clínico, uma das primeiras etapas na condução de um ensaio clínico. Este processo inclui a avaliação da capacidade interna e ambiental, alinhamento do ensaio clínico em termos de desenho do estudo, dose do produto sob investigação, comparador, tipo de paciente, com o ambiente local e avaliação do potencial de realização de ensaio clínico em um país específico. Uma viabilidade robusta também garante uma avaliação realista e capacidade de conduzir o ensaio clínico. E um precursor para a colocação de estudo e influencia a decisão de incorporar um centro no estudo.

³⁰ Através de um aparelho de detecção óptico-eletrônico são possíveis análises de características físicas e/ou químicas de uma simples célula.

³¹ Fase I: é o primeiro estudo a ser realizado em seres humanos e tem por objetivo principal demonstrar a segurança da vacina. Fase II: tem por objetivo estabelecer a sua imunogenicidade. Fase III: é a última fase de estudo antes da obtenção do registro sanitário e tem por objetivo demonstrar a sua eficácia.

³² Países como o Brasil costumam receber em maior número ensaios de fase 3, quando o estudo é ampliado para outras partes do Mundo e já se tem um conhecimento relativo sobre os efeitos da droga testada em uma população menor de voluntários (nas fases anteriores).

³³ 1-2 significa um estudo de fase 1 já com provisão para a sequência na fase 2 (fase que parece ser onde o HU entrou no estudo).

Barra dois. É.

Pela Sanofi (a Francesa) né?

Aham.

Foi uma experiência muito diferente da de fase 3? Envolveu outros tipos de expertise?

É. É um pouquinho diferente né. Mas, assim, na verdade tá fase1/fase2, mas o que a gente na verdade fez foi fase dois. Eles botam assim, porque o fase um eles deixam pra fora. E aí eles fazem com quinze, vinte pacientes feito fora e complementam com o dois. Aí o dois eles escolhem. A gente não entrou na fase um do estudo, entrou só na dois. A dois é igual, vai. Não tem³⁴ ...

A amostra é menor né?

É. A amostra é menor!

E a molécula já está razoavelmente conhecida.

É ... Alguns locais estão aceitando os estudos de fase 1 já. Eu não sei se exatamente um Instituto.

É. Tem outro ensaio de fase um (que eu achei interessante). Foi a própria Universidade #R que fez e patrocinou. Eu acho que não era um fármaco. ... Era um ... uma infusão autônoma de células mononucleares³⁵.

Ah. Esse foi o grande período do “boom” da terapia celular. Infelizmente não trouxe os resultados que a gente imaginava. Tem isso né, não aqui (pelo amor de Deus). Aqui foi feito da forma mais séria que existe e era uma necessidade. Mas, houve aí, uma propaganda maior do que a entrega. Não sei se você acompanhou isso: um “boom” danado das células-tronco para todo tipo de doença.

Achou que se podia tratar de tudo né?

É. A gente se organizou muito seriamente aqui dentro. Fizemos estudos muito bem coordenados, mas, infelizmente, você vê que isso aí travou né. Não progrediu tanto. Quer dizer, é engraçado ... pára aqui, mas agora tem as CAR-T Cells³⁶ da imunoterapia, que é filho desse tipo de situação.

Mas foi um aprendizado importante de todo modo?

Muito importante. Aqui foi muito sério. Mas em outros lugares ... Nossa senhora!

Mas seria realmente um ensaio de fase um dentro dos moldes?

Foi. Eu não fui o investigador principal, foi da Hepatologia, mas foi fase um mesmo.

³⁴ A prática dos ensaios fase 2 é muito similar das prática

³⁵ Referente à terapia celular, uma forma de terapia na qual material celular é injetado num paciente. Por exemplo, células T (tronco), são capazes de combater células cancerosas, podem ser injetadas no curso da imunoterapia.

³⁶ São células T que foram geneticamente modificadas para produzir um receptor de células T artificial para uso em imunoterapia (maneira de combater o problema utilizando o próprio sistema de defesa do corpo).

E eu notei que gerou um artigo. Tem todos os pesquisadores da Universidade #R (@ professor@ também), mas tem a colaboração de um pesquisador chamado #JT, da universidade da #Escócia.

Era o contato do pessoal de fora.

Ah. Teve uma certa colaboração também?

Teve. A gente (como era o nome do grupo mesmo? tinha até umas reuniões). #P-cell! Chamava assim. Eu acho que era isso. Acabou, mas foi uma experiência interessante porque eram vários do #centro médico da universidade, da gente aqui.

Agora o grupo da Hepato é um grupo aqui muito atuante na pesquisa clínica né?³⁷

Bastante! Muito. Muito mesmo.

Seria um dos primeiros?³⁸

Hepato, Gastro. Gastro que é #IP-Gastro³⁹. A hepato (todo o grupo). A neuro também, da doença rara #A, #IP-Neuro ... Oh, é meia dúzia de pessoas. Meia dúzia (*risos).

Tem o #IP-Reumato, mas se aposentou.

Se aposentou?

Sim. Acho que agora el@ está só clinicando.

É. Ele fez bastante. #Neurologista e #IP-Neuro. É isso ... E o pessoal da Endócrino, não é não? O pessoal da Endócrino.

Endócrino. De #IP-Endócrino?

É.

Sim. Sim ... É ... tem um ensaio aqui ... esse ensaio com o pessoal dos #dois estados ... parece que é um grupo de estudos multicêntricos em Oncologia e Hematologia.

O GEMOH⁴⁰! O GEMOH foi uma experiência interessante que a gente teve também, porque ... nasceu na Universidade #C né ... a gente desenvolveu isso dentro da Universidade #C. Isso continua! Para abrigar os grupos multicêntricos de pesquisa. isso foi uma ideia muito boa que a gente teve, entendeu? E ... existe.

³⁷ A pergunta do entrevistador foi para obter uma confirmação sobre o que outro entrevistado do hospital havia comentado. A afirmação era referente ao pioneirismo da Hepatologia na condução de ensaios clínicos no Hospital, embora no levantamento dos atuais investigadores não se tenha nesta pesquisa de tese identificado pesquisadores desta especialidade.

³⁸ @ entrevistad@ forneceu confirmações importantes sobre as principais referências em pesquisa clínica no hospital. Estas informações batem exatamente com o levantamento inicial sobre os investigadores clínicos no período 2015-2019.

³⁹ Citações sobre outros investigadores clínicos que são inclusive os que acompanho nesse estudo da tese.

⁴⁰ Grupo de Estudos Multicêntricos em Oncologia e Hematologia (GEMOH).

Hoje, por exemplo, o Grupo Brasileiro de Mieloma está ligado ao GEMOH, entendeu? Eu tenho esperança que o GEMOH volte a crescer. É que infelizmente @ professor@ titular de #C ... (que é a liderança ...) é ... tão competente que se tornou secretári@ municipal de #uma cidade ... só que ... é tão bom que está há 7 anos como secretári@ (*risos*).

Aí não quer?

Não, el@ quer! Mas não consegue ... Se el@ volta para o GEMOH, o negócio volta.

Volta com tudo?

Nossa!

... Eu noto que, realmente (até você comentou), às vezes o investigador nacional não consegue entrar como co-autor nesses grandes artigos⁴¹. teve um que @ professor@ entrou ...

Teve alguns.

Mas se dá pela questão da empresa dar mais liberdade? Pela questão de recrutamento?

Um dos principais critérios, infelizmente, é o recrutamento, sabe? Isso eu encontro uma certa ... há uma certa dificuldade. A gente já superou um pouco essa barreira, né. Mas, é difícil! Como a competição é muito grande (para entrar nesses estudos). Eu realmente confesso que a gente teve por essas intempéries aqui do HU, esses problemas todos, uma dificuldade de recrutamento também muito grande, aí acaba que vários estudos a gente não conseguiu entrar.

Eu notei um ensaio de fase 2, de Mieloma Múltiplo da Janssen, que foi publicado na *American Journal Hematology*⁴² ... O Bortezomibe⁴³ ...

Ah, o Bortezomibe!

Entra como co-autor@ neste artigo ... É raro né?

É ... eu acho que isso aí a gente tem uma chance melhor agora, porque a nossa capacidade ... O que acontecia no passado (não era só a capacidade de recrutamento)? Os estudos (isso é importante você anotar), a parte regulatória (ANVISA e CEP-CONEP) demorava muito. Eles demoravam muito a iniciar o estudo.

Porque um avaliava e depois mandava para o outro, mas parece que agora isto ocorre em paralelo, né?

Melhorou demais! Então a gente recebia o estudo e falava assim: “você tem um mês ...” (muitos são competitivos agora), aí tem na Grécia, na Polônia. Na Grécia, por exemplo, tem um pesquisador central, em Atenas, e todos os pacientes com Mieloma vão para eles ... A Grécia é pequenininha (claro, menor que o estado de São Paulo). Mas, se todos os pacientes vão para o cara, entendeu? Não tem competição. Aí ele é o

⁴¹ Artigos patrocinados pela indústria, decorrentes dos ensaios multicêntricos transacionais com participação brasileira.

⁴² Outro periódico do Estados Unidos especializado na área da Hematologia com destaque internacional.

⁴³ Definição da droga está em nota anterior (de número 35).

primeiro a receber o estudo, aí tem um ano para recrutar. A gente é o último a receber⁴⁴ e um mês para recrutar. O que que vai acontecer?

Mas tem uma diferença também da data? Alguns países recebem primeiro? Ah, então ainda tem essa desvantagem.

Ainda tem essa desvantagem. Recebe primeiro a parte regulatória (que dura meses), dura pouquíssimo tempo ...

Eu achei que era simultâneo, em todos os lugares.

Olha, não é. Às vezes eles pensam: “Ah, será que vale a pena colocar o Brasil? Ah, será que não vale a pena colocar o Brasil. Ah, vamos botar, vai!?”. Aí, quando vai botar aqui, leva um ano. Aí quando você vai ver é competitivo e você fica com um mês. Eu tive estudo que abriu e fechou. Aí não dá. Isso irrita muito, porque você tem um trabalho monstruoso e não entra ninguém, entendeu?

Tem uma dúvida que eu tenho. @ professor@ teve contato com algumas farmacêuticas, né?

Muitas!

Novartis, MSD⁴⁵, A Sanofi, Janssen .. Existe alguma diferença entre elas ... ou é um padrão muito bem uniforme?

Um são maiores e outras ... é de porte. Algumas têm trinta, quarenta pessoas em determinadas equipes e outras tem três. Só que eles têm mais ou menos um padrão.

Tem um padrão, né?

O que tem na indústria hoje ... muita gente, às vezes aqui na universidade tem algumas resistências. Hoje não há possibilidade de não haver parcerias, de não haver algum tipo de parceria com eles. Não há como. Ficar fora é ficar fora de tudo. O que há, óbvio que a gente acha, às vezes, até abusivo os valores dos fármacos né. Mas, a gente tem que trabalhar de dentro para corrigir este problema. Eu coordeno #um comitê de acesso a fármacos de #uma associação brasileira, entendeu? Uma das coisas que eu mais me dedico hoje. E é no mundo inteiro uma preocupação com os fármacos.

A acessibilidade.

É. Acesso! É essa a palavra. Isso mesmo. Mas, torná-los os vilões da história. Isso não vai resolver problema nenhum. Eles têm uma lógica de trabalho. Só que na verdade muitos fármacos impactaram no desfecho das doenças. Então não há como ... não to dizendo que não há como fazer pesquisa fora disso. Há como fazer! Mas, você desenvolver uma molécula sem ter...⁴⁶ Não tem como a gente ter ... Governos não têm essa

⁴⁴ É provável, levando em conta a fala de outros entrevistados, que nestas situações o Brasil seja lembrado apenas para completar o N do estudo, ou seja, como um lugar que não é pensado de início, que não seja imprescindível.

⁴⁵ Merck Sharp and Dohme (MSD) - É uma empresa farmacêutica, química e de ciências biológicas global presente em 67 países. É a mais antiga de seu ramo, tendo sido fundada em 1668.

⁴⁶ Referência à participação imprescindível da indústria farmacêutica.

capacidade de investimento. Eles têm outras preocupações. Você vê que no mundo inteiro é assim. Nos estados Unidos, o governo investe muito na pesquisa básica (o NIH⁴⁷). Sem governo aquilo não anda.

É. Tem que ter governo! Essa coisa de que não existe estado, de estado mínimo.

É. Ali o estado é muito forte! Mas, quando vai chegar na ponta (você vai perceber, nos estudos de fase já clínicos). Na fase pré-clínica, eles contribuem. Há essa contribuição muito grande entre o privado e o público. Mas, na hora do estudo clínico, não há como você fazer. Como eu falei, você pode fazer um estudo com a tua idéia e propor que eles⁴⁸ entrem no estudo. Olha eu nunca me senti coagido a nada. Claro, que tem alguns que tem um comportamento ... (no passado mais), um comportamento meio ... que não era tão agradável. Mas hoje, realmente, assim, você não se sente coagido. Então não dá para a gente ficar fora deste sistema. Você tem que trabalhar com ele.

É que eu vejo que ... principalmente do protocolo, de já vir como um pacote fechado. E o investigador às vezes só ter como seguir e não poder influenciar naquele desenho. Esse é um problema?

É um problema sim! ... O pacote fechado faz parte, mas eu acho que realmente o ponto mais ... mais desagradável, o pior possível é esse para gente. A maior lacuna é essa ... Os franceses fazem pacote fechado. Mas, enquanto tem muito pacote fechado aqui, tem dez que foram iniciativa deles, com o apoio da indústria, mas deles. Eles desenharam. Essa é a maior lacuna que a gente tem na pesquisa clínica hoje (pelo menos na área de onco hemato): o desenho do protocolo, os grupos cooperativos. A gente está muito atrás dos outros lugares. Agora, executor, tá po pacote fechado, aí a gente faz bem. Eu vejo que falta um passo, porque se você é um bom executor, você tem instituições de pesquisa, você tem grupos, você tem instituições até como essas privadas que eu tô te falando ... pô, vamos propor né!? Entendeu? Dá para propor! Da para propor um ensaio clínico. Eu estou motivad@ a isso ... Isso faz falta! Eu me frustrei muito com um estudo agora, mas também eu faço uma autocrítica. Eu não fiquei em cima daquela história como eu deveria. Eu não tinha tempo, entendeu? Então falta tempo. Se você me perguntar, Vinicius, a lacuna é essa hoje. Da gente ter os nossos. Porque você até pode participar de um *study committee*, dar um pitaco ali. A gente dá bastante, advisory board⁴⁹ global. Eu hoje me sento com a elite do Mieloma do mundo. A elite mesmo, com quinze. Mas quem convidou foi a indústria. Eu to ali. porque eu sei que eu represento um país grande, que está entre os dez maiores mercados do mundo. Tá entre os dez maiores! Às vezes é o quinto, às vezes é o sexto ... Então para eles é fundamental que nós, os chineses estejamos ... um japonês. Então, tem sempre um de cada e ... então o que que eu sinto? Que a gente participa, mas a gente não produziu ...

Olha, eu vou te dizer, a estrutura regulatória existe, a gente tem o Grupo Brasileiro de Mieloma, a gente tem o GMOH, a gente tem as instituições de pesquisa, mas tem que juntar ... o que que tá em andamento hoje? São trabalhos muito louváveis, mas de registros de caso, algumas pesquisas dentro do banco de dados. Mas com ***⁵⁰ ? Não tem. Tem uma (a minha que falhou), uma de um colega #de outro estado que era para ser para trezentos pacientes e foi para 20.

⁴⁷ National Institutes of Health (NIH) - é a principal agência do governo dos Estados Unidos responsável pela pesquisa biomédica e de saúde pública. Foi fundado no final da década de 1880 e agora faz parte do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos.

⁴⁸ Uma patrocinadora que fomenta o projeto (indústria farmacêutica).

⁴⁹ “Advisory Board” significa um conselho consultivo. É a reunião de líderes especialistas em um determinado campo. Ele atende a muitas funções e sua estrutura de membros deve seguir as diretrizes específicas que pertencem ao seu setor e agenda. Um conselho consultivo pode se reunir ao vivo ou virtualmente para discutir e compartilhar feedback. Em uma rápida busca, algumas empresas inclusive oferecem na internet a logística de reunir especialistas para operacionalizarem um conselho consultivo determinado. Me parece que empresas farmacêuticas recorrem frequentemente ao parecer de especialistas e é algo de praxe entre as farmacêuticas a formação dos advisory boards para definir diferentes questões relacionadas às pesquisas e desenvolvimento de fármacos.

⁵⁰ A palavra não foi possível de ser compreendida e transcrita.

Essa que você fala é aquela que teve aqui na #Universidade R?

Foi uma que eu projetei, que eu fiz, que eu trabalhei nela. Mas, demorou tanto para ser aprovado, que a pergunta deixou de ser relevante. Os australianos já tinham feito o que eu fiz. Ai o diretor de pesquisa deste laboratório disse “ah, me desculpa”. Quando o cara já começou a conversa eu já sabia ... O que eu tinha pedido para duzentos pacientes, reduziu para cem, depois o *budget* para 50, depois para 30⁵¹. Então falta isso! Eu não sei nas outras áreas, tá? Eu to falando Onco Hemato! ... Mas eu acho que é possível. É possível.

Aqui eu tenho outros ensaios que eu levantei (caminhando para o final). São de 2017 (geralmente estudos longos, né? De cinco anos).

São os estudos patrocinados.

Patrocinados. É! E você começa a fazer pelo Instituto #C a partir de 2015, não? Antes?

Não. Foi 2017 ... É. 2017!

Eu vi no *site* do Instituto #C que ele começa a contratar pesquisadores sêniores, mais ou menos nesse período.

Foi. Mais ou menos nesse período. Na verdade, assim, é ... mais do mesmo, né? Isso é o mesmo conceito do que estava aqui, na UPC. Não tem muita diferença. Mais ou menos a mesma coisa. São basicamente estudos patrocinados que vem (como você falou bem), vem o pacote pronto.

E geralmente fase três, né?

Ah, normalmente! Quase sempre. Teve um ou outro fase dois já, mas normalmente fase três né.

@ professor@ é membro de um conselho científico, o *International Myeloma Foundation Latin America*⁵².

E do *International Myeloma Working Group*⁵³.

Seria um grupo de debates? Propõem políticas?

Basicamente, são duas coisas né. O IMF (*International Myeloma Foundation*) é mais *advocacy*⁵⁴ né... São institutos na área de oncologia muito fortes que dão suporte aos pacientes, entendeu? E da área de Mieloma, o mais forte, seria o *International Myeloma Foundation*. O *International Myeloma Foundation* ele tem um

⁵¹ Esta redução de pacientes parece estar diretamente associado ao custo que o patrocinador está disposto a aplicar no projeto apresentado e talvez a redução contínua deste número ocorra pela demora do início do estudo, interferindo na disposição em quanto a patrocinadora estaria disposta em arriscar.

⁵² *International Myeloma Foundation (IMF)* é uma organização dedicada a melhorar a qualidade de vida dos pacientes com mieloma enquanto trabalha em direção à prevenção e cura. A IMF guia pesquisas colaborativas em vários países. Dando continuidade a este trabalho foi fundada no Brasil, em 2004, a *IMF Latin America*, visando trazer aos pacientes e à comunidade médica da América do Sul os mesmos serviços hoje disponíveis nos Estados Unidos, Reino Unido e Japão.

⁵³ Surgiu de um Conselho Consultivo Científico, estabelecido em 1995, voltado para conduzir pesquisas colaborativas e produzir diretrizes de consenso para a comunidade de mieloma. A primeira diretriz de consenso foi publicada pelo grupo em 2003.

⁵⁴ Advocacia, prestar assessoria jurídica, provavelmente, para a obtenção de acesso às terapias.

braço que reuniu outros pesquisadores (do mundo inteiro), que é uma honra participar e são #poucas pessoas do Brasil... E aí o *Myeloma Working Group* reúne a elite dos pesquisadores de Mieloma do Mundo. Cresceu bastante. Agora tem 150, 180 pessoas ... O Mieloma ganhou muita relevância. Muito fármaco novo, nos últimos tempos.

Está na rota das Farmacêuticas, né?

Não é tão raro assim e aí, tá na rota mesmo.

Tem também a participação do professor, na associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia⁵⁵. @ Professor@ já esteve #em alguns comitês da associação, né?

... Das coisas que eu faço, eu acho que é uma das coisas mais importantes, entendeu? Porque é uma atividade associativa, né? E a AB## (que é o nome) ela cresceu muito, nos últimos anos, e muito ancorada na questão dos comitês. Então, pela força aí dos comitês e desse trabalho que a gente faz lá ... Mas é uma atividade associativa, mas existe uma atividade executiva muito relacionada aos comitês. Então basicamente, o de pesquisa clínica eu participo, mas o de acesso de Mieloma eu #estou mais envolvido*⁵⁶... Além dos eventos, a gente faz *guidelines*⁵⁷, diretriz, a gente faz o projeto-diretriz de Mieloma.

De diretrizes terapêuticas?

Diretrizes terapêuticas. E no acesso, é uma atividade política muito forte. A gente teve agora a submissão de alguns medicamentos ... o nosso objetivo é tentar reduzir a distância do público para o privado. É o objetivo maior aí.

@ Professor@ trabalha na CONITEC⁵⁸ também, como parecerista, como consultor@?

Ah sim. No CNPq, na ANVISA.

Para avaliar quais medicamentos podem ser comprados pelo SUS?

Na verdade, como eu to “desse lado” (não é que é lado né) ... Há impedimentos né. Eu já participei de algumas coisas, que eu não tinha relação, na ANVISA e no CNPq (em programas conjuntos né). Mas, assim, eu faço muita pesquisa clínica né. Aí às vezes tem algum conflito de interesses, da natureza mesmo.

⁵⁵ A Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) nasceu da fusão da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (SBHH) com o Colégio Brasileiro de Hematologia (CBH). Hoje, a instituição conta com mais de 4 mil associados, após a ter sido a primeira junção de entidades associativas do País.

⁵⁶ A posição do entrevistad@ foi omitida com vistas de proteger sua identidade.

⁵⁷ Uma diretriz médica (também chamada de diretriz clínica, diretriz de tratamento padrão ou linha de prática clínica) é um documento com o objetivo de orientar as decisões e critérios relacionados ao diagnóstico, manejo e tratamento em áreas específicas da saúde.

⁵⁸ A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec foi criada pela Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.

APÊNDICE 5D

Entrevista de História de Vida Profissional - IP-Nefro

Entrevista com #IP-Nefro em 01/10/2020 - 13:30h, no Serviço de Nefrologia (7º andar) do Hospital #R

O Começo da inserção d@ Professor@ na Medicina foi na graduação, na Universidade #F⁵⁹ em 1978?

Foi

@ professor@ poderia apontar, assim ... apontar o que motivou a escolha pela Medicina? Foi alguma influência familiar? Algum, alguma vocação já, algum interesse?

Tá ... É assim, eu sempre gostei muito da área tecnológica. Quando eu era pequeno (passando adolescente), eu tinha muito interesse em coisas ligadas à Eletrônica. É ... essas coisas ligadas assim, é ... rádio. Coisas ligadas, assim, a essa área, bem diferente com a área biológica (que é a área que eu acabei mergulhando, né?). E aí assim, eu comecei a descambar mais para o lado das ciências biológicas, foi talvez, quando eu comecei a partir do segundo grau (que a gente falava científico naquela época, né?)

Sim

E aí como eu comecei a ver coisas de laboratório né, frequentar o laboratório na minha escola e fiquei com muito interesse. Mas assim, também teve um certo viés de estar muito com um amigo que era filho de médicos e me trazia muitas informações sobre a vida de médico.

Sobre a carreira?

Sobre a carreira. E comecei a ficar muito entusiasmado com aquilo e ... bom, também fiz um teste vocacional na época. Até um teste promovido pela própria escola. E o teste deu Medicina. Veio a calhar né? E tudo isso acabou se juntando e culminando de eu decidir fazer medicina.

E na graduação da Universidade (eu não sei como é lá), já nos primeiros períodos, ou durante a graduação @ professor@ já teve algum contato com a atividade de pesquisa, ou foi muito ligada mais à ... à parte de ensino, extensão, ou tinha um enfoque de pesquisa durante a graduação?

Durante a graduação não. Basicamente, o enfoque mesmo clínico.

Clínico né?

É. Uma ou outra coisa de pesquisa, participava? Sim, mas de uma forma muito tênue

Atendimento no Hospital Universitário da Universidade #F?

⁵⁹ Universidade F é uma universidade pública federal no qual o nome foi omitido como medida de proteção da fonte, assim como outras instituições de passagem do entrevistado no Brasil também tiveram seu nome omitido.

É, no Hospital #F.

E ... aí o professor, faz uma residência na ... na Universidade #C, não é?

Isso. Na Santa Casa de Misericórdia⁶⁰

A residência, naquela ocasião, era: um ano clínica médica e um ano de atividade específica⁶¹?

Não. A clínica médica eu fiz no internato⁶² e já fui direto para fazer a residência. Na verdade era uma especialização da Universidade #P. Mas era, assim ... num regime de residência médica, dentro da Santa Casa de Misericórdia.

***⁶³

Nessa especialização, algum interesse específico de um tema de pesquisa dentro da sua área já, já o encaminhava?

Olha, é ... nesse momento eu comecei a pensar em fazer alguma coisa em Fisiologia Renal⁶⁴, porque quando eu estava na graduação eu gostava muito de estudar Fisiologia. Fisiologia Renal me interessou bastante e eu tinha até um professor que me acompanhava muito. Era como se fosse um tutor mesmo. E eu comecei a ficar muito entusiasmado na fisiologia renal e aí ... nesse período, após o período de residência, eu me interessei em fazer uma carreira de fisiologia renal. Foi quando eu fui para os Estados Unidos fazer um *Fellowship*⁶⁵

Foi, foi entre o mestrado né?

É. Foi, até entrei no mestrado.

Isso.

Depois da residência, eu entrei no mestrado.

Mas em Nefrologia, o mestrado?

⁶⁰ Este nome não foi omitido por existirem muitas Santas Casas.

⁶¹ O entrevistado quis se referir à especialidade médica, tal como Nefrologia.

⁶² O internato hospitalar corresponde ao período dos últimos anos do curso de graduação em medicina (em geral os últimos dois anos), no qual o aluno tem um estágio automático em um ou vários hospitais, no qual acompanha as disciplinas básicas na medicina: Saúde Coletiva, Clínica Médica.

⁶³ pequena pausa: toca um telefone

⁶⁴ Fisiologia corresponde ao estudo dos processos físico-químicos que ocorrem nas células, tecidos, órgãos e sistemas dos seres vivos. A fisiologia renal é o estudo da fisiologia dos rins. A unidade funcional do rim é o néfron.

⁶⁵ O Fellowship é uma bolsa. É o período de treinamento médico, nos Estados Unidos e Canadá, que um médico, dentista ou veterinário pode realizar após concluir um programa de treinamento de especialidade (residência). Durante esse período (geralmente mais de um ano), Os bolsistas são capazes de atuar como médico assistente ou médico consultor na área de especialização em que foram treinados, como Nefrologia por exemplo. Após completar uma bolsa na subespecialidade relevante, o médico tem permissão para exercer a prática sem supervisão direta de outros médicos dessa subespecialidade,

É. Mestrado em Nefrologia, aqui na Universidade #R⁶⁶. Aí eu parei, interrompi o mestrado e tranquei a matrícula do mestrado (obviamente). E fui fazer esse *Fellow*.

Sobre essa ida, @ professor@ poderia contar um pouco melhor? Eu creio que foi uma grande mudança de perspectiva, ali no início dos anos 90 muito incipiente a atividade de pesquisa e você estava no centro do Mundo, ali talvez, da pesquisa.

É, foi.

Como é que foi essa experiência, do contato com uma nova realidade.

Foi maravilhosa.

O que foi possível ali apreender, daquela experiência diferente né?

Foi maravilhosa, porque aqui, assim #no Estado, a gente não tinha nada parecido.

Sim.

Tinha alguma coisa já em #outro estado, com relação a esse foco mesmo né que eu tava querendo, que era de Fisiologia Renal e eu quis trazer isso para o estado #daqui.

Sim.

Na verdade assim, talvez tenha essa coisa do pioneirismo também.

Com certeza.

Quando eu trouxe o laboratório para cá, um laboratório de fisiologia renal, onde eu fazia uma técnica que ninguém fazia aqui no #Estado ... (Já faziam no Estado #X), mas não #aqui.

Na Universidade #S?

É, na #S e na #C. Mas assim, no Brasil, só dois grupos: na #S e um na #C, que faziam essa técnica específica que eu trouxe ... e comecei a fazer aqui.

Ainda não tinha o contato com os ensaios clínicos?

Não.

Ainda não, né ... e o seu retorno, após os Estados Unidos. É, concluiu o mestrado ... teve alguma influência nessa ida para inclusive terminar o mestrado, produzir a dissertação, também se utilizou desta experiência nos Estados Unidos?

Utilizei. Na verdade o meu mestrado foi calcado no que eu fiz lá nos Estados Unidos. No trabalho que eu fiz lá.

⁶⁶ Trata-se da mesma instituição de trabalho do entrevistado.

Em 89 @ Professor@ já é médico do Hospital da Universidade #R né?

É. quando eu cheguei aqui, de volta, eu fiz o concurso em 1990. Antes eu entrei como médico (é, naquela época tinha aquele ... como tem hoje, você é contratado como prestador de serviço).

Sim, sim.

Aí fiz o concurso em 90. E aí fui... entrei mesmo para o quadro como médico.

Mas nesse concurso já foi possível aplicar a experiência dos Estados Unidos e desenvolver alguma atividade ...

Ah, quando eu cheguei eu já tava, já montei o laboratório, já comecei trabalhando aqui.

Sim, sim. Um pioneirismo mesmo.

É, eu entrei ... assim eu fiz as duas coisas, aí eu comecei trabalhando no laboratório, montei o laboratório aqui. E junto a isso também eu fazia ... dava plantão. Que era .. a minha vida era essa né ... pesquisa e o plantão que eu dava.

Sim.

Que era uma coisa que eu fazia a mais, para poder viver mesmo né. Era só o que eu fazia.

E no final do mestrado, @ professor@ produz um artigo, em um periódico internacional ... acho que é um estudo pré-clínico?

É, este estudo é um estudo basicamente de fisiologia renal.

Sim, mas com animais? Pré-clínico?

Ele é um modelo de estudo in vitro, em tecido animal.

Ah sim. Foi em decorrência do mestrado e também desta incursão nos Estados Unidos?

É. Eu fiz nos Estados Unidos.

Sim. E a própria coautoria com autores é ... dos Estados Unidos mesmo?

É.

E ... aí em 1991 a 1997 tem o doutorado e @ professor@ acho que não faz em Clínica Médica, já vai mais pro lado da Biofísica mesmo?

⁶⁷ Uma breve pausa tentando situar a pergunta seguinte na ordem cronológica estabelecida pelo roteiro (calendário de história de vida profissional).

Na verdade eu faço na Biofísica. O doutorado eu entrei no Instituto de Biofísica, porque tudo que eu tava fazendo assim, em termos de pesquisa, era na Fisiologia. Aí fui fazer este doutorado na Biofísica, ainda com o material também que eu fiz nos Estados Unidos, agreguei alguma coisa que eu já estava fazendo aqui. E esse pacote todo deu no doutorado.

Tem uma passagem d@ professor@ como membro de comissão de ética do Hospital da Universidade #R, entre 1997 e 2001

Aham

@ professor@ sabe dizer se nessa época, no contato com a comissão, já existiam ensaios clínicos aqui na instituição?

Já.

Eram poucos?

A gente julgava já alguns estudos clínicos.

Mas nestes desenhos com farmacêuticas? Estudos de iniciativa prrpria eram raros ou ainda não existiam?

Não. Já existiam sim. A gente fazia as avaliações destes estudos. A gente recebia tudo isso. Eu sei porque eu participei da comissão de ética. A gente recebia. Menos que agora, mas já tinha.

Na área de hepatologia⁶⁸?

Na área de doenças infecciosas, nessas áreas.

@ professor@ realiza, aqui consta como Pós-doutorado, numa outra universidade americana, na Universidade de Washington. Um pós-doutorado em Nefrologia⁶⁹.

É. Universidade de Washington foi mais recente, foi em 2010. Eu fiz também lá ... no Albert Eisnten. Albert Eisntein⁷⁰ e Monte Sinai⁷¹. Então foi com a mesma pessoa (que apenas se mudou né), mas foi com a mesma mentora, que foi a “#Pesquisadora L.S.. Eu trabalhei com ela na técnica “microdifusão de tubo renal⁷² isolado” (que é a técnica que eu trouxe para cá). E ela me chamou para trabalhar com ela, durante esse período, aí eu praticamente fiquei seis meses trabalhando com ela. Então durante 3 meses ela ficou numa

⁶⁸ O exemplo da Hepatologia foi com base em conversas anteriores com outros profissionais que relataram que a Hepatologia foi uma das especialidades que primeiro começou a adquirir expertise nos ensaios no hospital.

⁶⁹ Provavelmente o entrevistador cometeu um equívoco ao levantar o currículo d@ professor@ neste ponto. Corrigindo: em 1998-1999 o estágio pós-doutoral foi em Mount Sinai e não em Washington, assim como em 2010-2011 o estágio foi em Washington e não em Mount Sinai. Houve uma troca entre os dois lugares.

⁷⁰ Albert Einstein Medical College é uma escola particular de medicina localizada no bairro de Morris Park, no Bronx, na cidade de Nova York.

⁷¹Mount Sinai - um dos maiores e mais antigos hospitais-escola dos Estados Unidos. [2] Ele está localizado em East Harlem, no bairro de Manhattan em Nova York

⁷² As células que revestem esses túbulos reabsorvem e devolvem ao sangue a água, eletrólitos e nutrientes necessários (como glicose e aminoácidos). As células também removem resíduos e substâncias do sangue levando-os para o líquido (que se torna urina), enquanto este flui pelos túbulos.

instituição e outros 3 meses ela já estava em outra instituição. Foi o mesmo trabalho, com a mesma pessoa ... Dentro de Nova Iorque mesmo, uma no Bronx e a outra em Manhattan. Foi no Mount Sinai e no Albert Eistein.

Em 2004-2005 ... ocorre um movimento aqui de revitalização da unidade de pesquisa clínica ...

Foi.

Alguns pesquisadores mais atuantes. @ professor@ esteve envolvido nesse processo (da rede nacional⁷³, da unidade de pesquisa clínica)?

Ainda não. Ainda não. Nessa época não. Nessa época eu ainda estava fazendo ... nessa época eu comecei a fazer trabalho em fisiopatologia⁷⁴ renal. Aí, eu já tava trabalhando aqui, no multidisciplinar (na verdade eu to no multidisciplinar desde 1993). O laboratório multidisciplinar de pesquisa que fica no subsolo do Hospital #R. Então eu tenho um espaço lá. Eu tenho um espaço lá junto com outros pesquisadores, com outros colegas. E ali, nós começamos a fazer trabalhos em fisiopatologia renal no modelo de doença em ratos e camundongos. Fizemos vários estudos ali também. Levamos vários estudos para mestrado, doutorado, para congresso, educação. Tudo isso.

Desse trabalho, teses e dissertações de alunos orientandos né?

Isso. Isso.

E esse estudo, @ professor@ fala multidisciplinar, se dá com outras especialidades da medicina: Cardiologia?

Laboratório multidisciplinar. Lá tem Gastro, Pneumo. Tinha naquela época também hepatologista. Tem ... tem outros grupos lá atualmente também, mas são basicamente nós (da Nefro), da Gastro, trabalhava também com o Professor #L (que já está aposentado, da nefrologia). Estávamos nós na Nefrologia, nós dois, trabalhando lá no multidisciplinar. Então, ainda durante muito tempo, eu fiz fisiopatologia renal.

Uhum. E em 2006 tem uma outra inserção d@ professor@, mas na Itália.

É, foi em Ferrara. Porque um dos trabalhos, um dos estudos ... que eu trouxe lá dos Estados Unidos foi em cima de receptores purinérgicos⁷⁵ (a gente começou isso lá) e, dentro destes receptores purinérgicos, eu vi que, assim ... tinha uma referência na Itália, naquela época eu descobri essa referência. Ele até veio aqui, um

⁷³ A implantação da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino (RNPC), em 2005, foi uma iniciativa conjunta dos Ministérios da Saúde e da Ciência e Tecnologia com a finalidade de alcançar um modelo institucional de pesquisa clínica baseado nas melhores práticas de pesquisa voltadas às necessidades do Sistema Único de Saúde (SUS). A RNPC foi idealizada com o intuito 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

⁷⁴ É o estudo das funções anormais ou patológicas dos vários órgãos e aparelhos do organismo. A natureza das alterações morfológicas e sua distribuição nos diferentes tecidos influenciam o funcionamento normal e determinam as características clínicas, o curso e também o prognóstico da doença. Fisiopatologia, pode também ser definida como o desenvolvimento da doença.

⁷⁵ Também conhecido como purinoceptors, são uma família recém caracterizada de moléculas de membrana plasmática envolvidas em várias e ainda apenas parcialmente conhecidas funções celulares, tais como a reatividade vascular, apoptose (uma forma de morte celular programada, ou "suicídio celular". É diferente de necrose, na qual as células morrem por causa de uma lesão. A apoptose é um processo ordenado) e citocinas da secreção (qualquer proteína que é secretada por células e que afeta o comportamento das células vizinhas portadoras de receptores adequados).

pesquisador chamado ***⁷⁶ #F. D. E aí eu fui lá, para Ferrara, Universidade de Estudos de Ferrara, que é onde eu fiquei um tempo, mas um tempo curto fazendo é ... trabalho em receptor purinérgico. Eu trabalhei especificamente com p2x⁷⁷, um receptor purinérgico específico que depois a gente veio a trabalhar em cima de camundongo knockout⁷⁸ para ele, que é um modelo orientado para esse receptor e fizemos um trabalho em fisiopatologia renal usando o mesmo modelo ... Então ficou durante muito tempo a minha vida ligada a trabalhos de laboratório, de fisiopatologia.

É, e nessa experiência da Itália, @ professor@ consegue comparar entre o Estados Unidos e o Brasil, como é que era a realidade italiana? Também mais avançada que aqui? Muito focada na pesquisa?

Olha ... é, assim ... bastante focada na pesquisa né. Não achei assim tão diferente dos Estados Unidos, em muitos aspectos. Claro que tem diferenças em alguns, mas também nos Estados Unidos você tem diferenças entre instituições (um país enorme daquele). E .. e algumas semelhanças até com o Brasil ...

Seria uma ponte entre algumas características brasileiras e americanas? A Itália traduziria um pouco isso?

É. É. Seria um pouco isso.

@ professor@ começa a ser revisor de periódico internacional, acho que é holandês. "Journal of Urology". É, é um momento pontual ou @ professor@ considera um divisor na carreira internacional? Já é uma inserção mais forte?

Realmente é ... foi quando eu fui a primeira vez, mas a gente volta e meia é chamado né para fazer a revisão de um artigo, não só no Journal Urology, porque foi talvez um marco né, quando eu comecei a fazer as revisões. Mas de lá para cá tem vários né: Plos one; tem outras revistas, dentro da Nefrologia, que eu sou revisor até hoje.

Uma dúvida que eu tenho: de pesquisadores brasileiros quando se tornam revisores destes periódicos internacionais. Os trabalhos que eles avaliam são trabalhos independente do país, ou eles priorizam um trabalho brasileiro para um revisor brasileiro?

Não, independente.

É aleatório?

É aleatório.

***⁷⁹ Tem um momento também marcante, em 2013, @ professor@ entra na Academia de Medicina do #estado..

⁷⁶ Pequena pausa para recordar o nome do pesquisador italiano.

⁷⁷ O purinoceptor P2X 7 é uma proteína que em humanos é codificada pelo gene P2RX7. O produto deste gene pertence à família de purinoceptores para ATP. A via ATP / P2X7R pode desencadear ataques de células T no pâncreas, tornando-o incapaz de produzir insulina. Essa resposta autoimune pode ser um mecanismo precoce pelo qual o início do diabetes é causado.

⁷⁸ Camundongo geneticamente modificados aos quais os investigadores desactivaram ("knocked out") um gene existente, substituindo-o ou quebrando-o com um componente artificial de ADN. A perda da actividade desse gene leva frequentemente a alterações no fenótipo do rato, como a aparência, comportamento e outras características físicas e bioquímicas observáveis.

⁷⁹ Uma pequena pausa para localizar a próxima questão no roteiro cronológico.

Ah sim.

Esse é um processo eleito por pares?

Você aplica para entrar. Foi feito um convite para mim né. E ... e eu aceitei. Você elabora um projeto e mostra alguns resultados né, preliminares do projeto. É como se fosse um manuscrito. Você apresenta para uma banca.

Seria um memorial da carreira?

Tem um memorial de certa forma. Tem um memorial que é analisado separadamente, mas tem um projeto. E é uma sabatina em relação a isso né. Você é sabatinado em um momento e partir dali você é julgado e aprovado, ou não.

E @ professor@ considera que a partir de 2013 teve uma maior visibilidade na carreira? Outros convites surgiram a partir desta ênfase, como membro da academia? Ou não necessariamente?

Não necessariamente. Não necessariamente. Eu tive oportunidade de conhecer novos colegas (que foi sempre um prazer), de participar mais da academia. É a academia #estadual.

Eu fiz um levantamento dos últimos 5 anos dos ensaios clínicos⁸⁰. Eu não sei se @ professor@ tem uma experiência anterior, mas eu notei que aqui em 2015-2020 na realidade dos ensaios pela Bayer. Seria a primeira entrada d@ professor@ nos ensaios? Ou Havia outra experiência, desenvolvendo ou participando de ensaios clínicos?

Olha, a gente já participou aí de alguns ensaios, mas assim de forma, assim ... não tão direta como essa. Eu participei como sub-investigador. Nessa eu fui investigador principal né. E, e assim ... eu to aguardando outro ensaio que deve começar, com essa pandemia a gente sabe que tudo ficou um pouco paralisado quando se trata de ensaios novos né, só os antigos continuaram. A partir de 2021 a gente já tem mais dois estudos aí para a gente participar. E acho que assim, a gente vai poder, tanto que que tô até mais tranquilo em relação a isso agora, porque a gente vai adquirindo mais cancha né. Vamos trabalhar com a UPC⁸¹, como nós fizemos também nesse ensaio. E, é uma questão de tempo mesmo.

E esta sondagem, este convite se deu a partir de? Foi uma procura d@ professor@ pela Bayer? A Bayer contactou @ professor@? Uma CRO⁸²?

Não. A gente é procurado. A gente é procurado. É assim: você recebe um convite para participar. Você pensa um pouco se vai, se tem condições, avalia se há tempo, se tem disponibilidade, se tem recursos na instituições onde você tá, se o centro comporta.

Analisa o projeto?

⁸⁰ O entrevistador se refere aos últimos 5 anos de ensaios realizados na instituição do pesquisador.

⁸¹ A Unidade de Pesquisa Clínica (UPC), situada no 5º andar do Hospital, tem como propósito viabilizar a realização de ensaios clínicos fase I, II, III e IV, atendendo as normas das boas práticas em pesquisa.

⁸² Uma organização de pesquisa por contrato (CRO) é uma empresa que fornece suporte às indústrias farmacêutica, de biotecnologia e de dispositivos médicos na forma de serviços de pesquisa terceirizados por contrato. Um CRO pode fornecer serviços como desenvolvimento biofarmacêutico, desenvolvimento de ensaio biológico, comercialização, pesquisa pré-clínica, pesquisa clínica, gerenciamento de ensaios clínicos e farmacovigilância.

Analisa o projeto. E aí, em seguida, você responde a um *Feasibility*⁸³, que é a viabilidade do projeto ser executado na sua instituição. E aí você manda esse feasibility, responde a isso, logo em seguida eles fazem uma visita ou fazem outros questionamentos, mas termina sempre com uma visita e aí você começa a trabalhar. Eles marcam as datas né.

Um ensaio, um dos ensaios, já gerou um artigo que ele fala sobre a redução de mortalidade cardiovascular e redução da morbidade cardiorrenal.

Da *Finorenona*⁸⁴?

Isso. @ professor@ teve alguma atuação na produção desse artigo, na discussão dos resultados? Ou foi uma coisa mais distante do Brasil? ... Qual a relação d@ professor@ com esse artigo?

Olha, a gente é perguntado sobre os nossos resultados né. E assim, basicamente, a relação nossa é quando a gente fala sobre os resultados, o que que a gente tem de resultados e que responda da forma mais formal possível que tá enquadrada dentro do questionamento que é feito sobre os seus resultados, do trabalho. Então, assim, meu ponto de vista eu acho que fica uma coisa assim muito direta de apenas você mostrar o que você colheu a partir dali.

Isso

Sobre o trabalho em si, eu não participei diretamente da elaboração.

É que eu vejo que tem uma certa ... alguns tem um certo entendimento, outros pesquisadores um outro. Porque tem a lista de autores principais, mas tem a menção às vezes ao final do artigo.

É. é.

Alguns pesquisadores brasileiros consideram como parte da autoria, outros não.

Aham.

A decisão d@ professor@ foi de não colocar esse artigo no Lattes.

Foi.

@ professor@ entende que não tem uma autoria ali?

É. Exatamente, porque eu só apresentei os resultados. Na verdade eu não elaborei o artigo.

⁸³ Feasibility - É a viabilidade de um ensaio clínico, uma das primeiras etapas na condução de um ensaio clínico. Este processo inclui a avaliação da capacidade interna e ambiental, alinhamento do ensaio clínico em termos de desenho do estudo, dose do produto sob investigação, comparador, tipo de paciente, com o ambiente local e avaliação do potencial de realização de ensaio clínico em um país específico. Uma viabilidade robusta também garante uma avaliação realista e capacidade de conduzir o ensaio clínico. E um precursor para a colocação de estudo e influencia a decisão de incorporar um centro no estudo.

⁸⁴ “Finerenone” droga desenvolvida pela Bayer pesquisada neste ensaio clínico mencionado.

@ professor@ atualmente se considera mais professor, pesquisador, médico? Porque são múltiplas facetas né?

É.

Como é que hoje @ professor@ dosa essa sua atividade aqui, ou até fora da Universidade #R atuando na medicina?

Olha é, assim, talvez a gente não tenha abordado sobre essa questão específica né, de: como é que vim parar aqui como professor@, se eu gosto mais de atuar como professor@, como pesquisador ou como um médico assistente. Na verdade são três frentes distintas né. Eu diria a você assim que a gente aqui na universidade a gente tem oportunidade de trabalhar nesse tripé e que dá, assim, muita satisfação para nós, porque a gente coloca esses três setores bem divididos da forma que você acha que (e que te apresenta também a oportunidade de atuar), de uma forma a você contemplar tudo que você deseja, que você gostaria de ser pesquisador em algum momento, médico em outro momento, dar aula em outro momento.

E um acaba nutrindo o outro né?

Um acaba nutrindo o outro, porque na verdade assim, você fazer pesquisa, você tem que mergulhar nos assuntos e aí você acaba tirando dali matérias para fazer palestras, você mostrar os resultados e ensinar. E com tudo isso aí você também quer ter a tua experiência frente ao paciente. Muitas situações a gente acaba aplicando tudo isso no próprio lidar ali do paciente, no dia-a-dia.

E é um desenho um pouco diferente dos Estados Unidos? Eu não sei porque eu não tenho uma visão muito formada de lá, mas as coisas seriam mais delimitadas? Uma pessoa mais atuante na pesquisa e não tanto nessa visão do tripé?

Eu encontrei isso mais lá do que aqui ... Porque a pessoa que trabalha dentro da universidade ela não sai da universidade. Ela fica lá o dia inteiro. Aqui no Brasil a gente não tem essa figura do indivíduo que fica *fulltime* dentro da universidade. Você ta na universidade durante o período da manhã, depois você sai para fazer consultório e tal. Não é o meu caso. Não é o meu caso, mas é o que acontece até porque as pessoas precisam viver né .

Sim.

O salário da universidade não é o salário que possa contemplar uma pessoa ficar mais tranquila em sua vida. Então ele busca ter outras atividades. Isso é mais do que natural, mais do que compreensível. Isso é o nosso dia-a-dia, infelizmente. Eu gostaria que todos os nossos colegas pudessem ficar aqui o dia inteiro, no período da tarde, *full time*, como é numa universidade americana. Mas então, ao contrário, aqui a gente tem essa segmentação. Lá não, você faz isso de uma forma mais ... assim, você consegue abranger todas estas atividades que podem parecer distintas em alguns momentos, mas elas interagem muito dentro do ambiente universitário. E aí você fica num lugar só fica muito melhor de você atuar.

O que o motivou a sair um pouco da pesquisa básica, da fisiologia para o ensaio clínico?

Eu sempre quis fazer pesquisa clínica. Eu sempre gostei. Sempre gostei. A gente fez aí pesquisa clínica não relacionada a indústria farmacêutica e vários trabalhos aí a gente participou e estudos inclusive de pacientes em diálise⁸⁵, atuei muito em diálise né.

Com várias coparticipantes, ou não, esses ensaios clínicos? Multicêntricos?

Na verdade são estudos clínicos em que a gente atuava dentro de unidades de diálise.

Brasileiras?

É, Brasileiras. Aqui mesmo, no Rio de Janeiro. E assim, buscando trabalhos em diálise. Hemodiálise, diálise peritoneal. Isso é uma coisa que a gente atua muito nisso. Nefrologista trabalha com diálise. Boa parte do que o Nefrologista faz, no mundo inteiro, é a diálise. Então fizemos vários trabalhos assim, clínicos, com pacientes em diálise, antes de tudo isso aí. Desses aí são os ligados à indústria farmacêutica, mas tivemos outros trabalhos de iniciativa própria, nossa, de pesquisador.

***⁸⁶ Ouvei o relato de outros professores que essa expertise não é aprendida durante a graduação. É um outro universo.

É um outro universo.

E como foi essa inserção com @ professor@? Foi também com o auxílio de cursos de aperfeiçoamento? Algum intercâmbio? Ou nessas idas aos Estados Unidos, @ professor@ se familiarizou melhor? Como @ professor@ conseguiu aprender esta expertise? Ou foi durante a própria prática? Como se deu isso?

Olha, com colegas que fazem né. Então assim, a gente vai passando de um para outro. Vai adquirindo a experiência com a própria vida, a própria execução destes projetos mesmo, trabalhando e vamos tendo a ajuda desses nossos colegas que já fizeram, que fazem. Fundamentalmente isso.

*** A graduação não prepara?

Não. Mas até porque isso é uma coisa assim um pouco restrita mesmo né. Não é uma coisa tão discutida, porque não é tão oferecida assim. Se fosse, claro, a gente teria isso de uma forma assim mais divulgada. Haveria necessidade talvez, de treinamentos formais, mas não há necessidade, até o momento, também não há necessidade no mundo inteiro. As únicas coisas que são importantes do ponto de vista de preparo formal para isso, quando você faz mestrado e doutorado que você passa por algumas matérias que são importantes: epidemiologia, estatística, a base de população. Aí você aprende muita coisa, mas é que no nosso dia-a-dia que a gente consegue ficar mais familiarizado e conseguir trabalhar com mais conforto.

⁸⁵ Diálise é o processo de separação de moléculas de acordo com seu tamanho utilizando membranas semipermeáveis que contêm poros. Na hemodiálise, a transferência de massa ocorre entre o sangue e o líquido de diálise através de uma membrana semipermeável artificial (o filtro de hemodiálise ou capilar). Já na diálise peritoneal, a troca de solutos entre o sangue e a solução de diálise ocorre através do peritônio.

⁸⁶ Uma breve pausa até chegar a questão seguinte

APÊNDICE 6A

Entrevista sobre roteiro de operações - IP-Hemato

Em 16/06/2020

Entrevista com #IP-Hemato em seu consultório via Zoom (videoconferência)

Houve uma falha no dispositivo de gravação durante a entrevista e o áudio deste encontro não foi possível de ser capturado. Portanto, não houve transcrição, mas apenas um relato sintético do entrevistador sobre as respostas fornecidas pel@ entrevistad@ a partir das perguntas realizadas.

- 1) convite -**
como é sondado, de que forma aceita integrar a um ensaio.

Sobre o convite @ entrevistad@ costuma receber por email a proposta e se positivo el@ recebe o projeto mais detalhado. Ocorre que el@ recebia muitos convites sobre mieloma e leucemia e era humanamente impossível aceitar todos e com o tempo passou a delimitar apenas os de seu ramo de estudo, de mieloma múltiplo.

- 2) contratação/formação da equipe -**
outros profissionais que compõem o ensaio. Como se dá a inserção deles.

Até meados de 2000 eram aproveitados os profissionais da própria universidade que tinham interesse em participar. Hoje a coisa se tornou profissional. Um profissional é dedicado exclusivamente a este tipo de pesquisa. Ele conta com biomédicos, farmacêuticos e enfermeiros. Estatísticos não. Porque os estudos com patrocinador (*sponsor*) são eles que realizam o tratamento dos dados (lá fora) e aqui não.

- 3) Aprovação das autoridades regulatórias -**
a questão de regularização, documentação, atendimento das exigências. Quem realiza isso?

Quando o estudo é por *sponsor*, geralmente é uma CRO incumbida a tratar sobre a regularização do estudo. @ entrevistad@ não se envolve com estas questões de documentação, o que pode ser diferente quando o estudo é de investigação própria, mas isso é cada vez mais raro. Muito difícil um estudo arcar com todos estes custos sem a presença da indústria. Pouco fomento nacional. @ pesquisador@ tentou fazer um estudo de iniciativa própria com uma CRO, mas o custo era altíssimo. São cifras impossíveis com a escassez de recursos e baixo investimento em ciência, e indústria nacional também desarticulada. Realizar ensaios se tornou muito complexo, muita regulação, envolve custo e estrutura. El@ cita o caso do estudo de iniciativa própria que fez sobre Talidomida, hoje não seria possível com o rigor exigido.

- 4) Recrutamento dos pacientes -**

de que maneira os pacientes potenciais são localizados e selecionados.

Um profissional na OSCIP que busca contato com bases de outros hospitais a procura de pacientes. Ocorre resistência deles participarem. Ainda existe o estigma da cobaia. Tentou-se iniciativas no mieloma de desenvolver aplicativos em que o paciente localiza-se estudos, mas é mais um papel de busca, em que é muito difícil localizar às vezes os pacientes dentro dos critérios de inclusão e exclusão. Nos grandes centros existe mais a procura dos pacientes por estes estudos (eu diria que é até uma profissionalização ao receber). E às vezes os pacientes ainda não possuem os exames adequados para certificar que é um participante, nem o diagnóstico preciso nos ambulatórios. As patrocinadoras permitem por contrato o local trabalhar com uma margem de erro, um percentual de recrutados de 10% - 20%. Parece que se o local errar muito acaba por ser penalizado e depois não é chamado mais.

5) Recebimento de insumos -

o que o patrocinador custeia e envia de recursos, insumos e etc.

O que é custeado e fornecido pela patrocinadora é contratualizado. São exames com custo e número limite total. Tudo orçado. Não são liberados equipamentos diagnósticos, mas na verdade uma verba para realizar um limite de exames. A substância medicamentosa para o teste sim.. A bomba de infusão às vezes. Medicamentos mais simples do dia-a-dia nem são custeados, mas às vezes se pleiteia argumentando que é um lugar de difícil acesso e escassez de recursos. Tudo é orçado e negociado. Controle mínimo regido por relações contratuais. Parece que países desenvolvidos, às vezes, recebem custos maiores de exames e etc, e isso gera um mal estar em outros locais.

6) Visitas/consulta com o paciente -

O que ocorre nessas consultas?

As visitas do paciente, seu acompanhamento é basicamente para realização de exames e o entrevistando seguindo o extenso questionário fornecido pela delimitação do estudo.

7) Reuniões com o patrocinador e o centro coordenador durante o estudo

Não ocorre.

8) Visita dos monitores ao local -

o que observam, registram e recolhem de dados.

A relação direta é com os monitores. Eles fazem uma análise minuciosa do local. Coletam todo o tipo de informação. Usam até Inteligência artificial e comparam o rendimento de cada unidade realizadora do mesmo ensaio. Observam o que falta ser preenchido, o que está em desacordo, quem está mais avançado, etc.

9) Relatório da unidade -

o que o local sintetiza de dados e gera de informações

Nos estudos com sponsor a localidade não faz qualquer trabalho estatístico. Nem se sabe qual a resposta a terapia no local. Se mais positiva ou negativa. Os dados são de posse da patrocinadora.

Não podem ser utilizados pelo local. Os dados são enviados de forma bruta. Exames, questionários, Fichas dos pacientes. Um comitê de dados e um comitê de segurança centralizam estes dados e fazem o trabalho estatístico. Seria uma purificação. Uma Central de cálculo.

10) Desfecho do estudo -

as produções a partir das evidências identificadas, o acesso aos pacientes a droga pós-estudo. a acessibilidade da droga no país.

A aprovação pela anvisa tem sido muito eficiente nos últimos anos. Inclusive aprovando primeiro que na Europa. Mas existe um gargalo até a aprovação e o acesso ao medicamento. Existem problemas de acesso. Às vezes o medicamento foi aprovado, mas demora a ser incorporado pela CONITEC, às vezes foi, mas não é adquirido pelo SUS pelo alto custo. Subiu muito os custos no tratamento com mieloma nos últimos anos. Em países menores os pacientes conseguem ser assistidos por ter uma população menor que em muitas situações é contemplada ao aderir ao próprio estudo., exemplo: grécia. mas no Brasil há uma quantidade grande de pacientes que necessitam. E às vezes se matriculam em outro estudo para continuar tendo uma assistência a droga, exames. A questão de fazer parte de artigos, o pesquisador brasileiro entra em lista de autores não por estar dentro da discussão, mas é contemplado quando consegue recrutar um número x de pacientes.

Considerações finais

O que @ entrevistad@ coloca é que até meados dos anos 2000 existia um certo amadorismo em participar destes estudos e um certo improviso. A equipe não era de profissionais exclusivos, era uma adaptação. Existia menos rigor na regulação. Tudo isso fez elevar o número de exigências, de profissionalismo, onde hoje os profissionais se dedicam exclusivamente a isso, e gerando alto custo no processo de desenvolvimento. O que é impagável, se for um estudo sem a presença da indústria.

APÊNDICE 6B

Entrevista sobre roteiro de operações - Membro da equipe de IP-Endócrino

Entrevista em 23/10/2020 às 15:30 realizada com #CP-Endócrino (Coordenador@ de Pesquisa Clínica do Serviço de Neuroendocrinologia do Hospital #R). Entrevista realizada por áudio através da plataforma *Zoom*.

A primeira pergunta foi até uma conversa que a gente teve por e-mail, que você disse que era coordenador@ de pesquisa e não investigador@ clínica. Então, aproveitando essa deixa do que você tinha falado, o que você considera que caracteriza basicamente sua função nesses ensaios, como coordenador@ de pesquisa, se você pudesse pontuar assim, brevemente, quais suas atribuições, geralmente, nesses ensaios.

@ coordenador@ a gente brinca que é o famoso faz tudo nos ensaios né. Eu não sei, desculpa, nem te perguntei, mas você já trabalhou com pesquisa clínica?

Não.

Só para eu poder saber.

Sim. é uma curiosidade mais de uma área da saúde coletiva que explora a parte sociológica destas relações e não do campo estritamente biomédico. Então eu sou uma pessoa que não vem da área da saúde, mas pela pós-graduação, por um interesse na saúde, pelo desenvolvimento da pesquisa. Mas, assim, já leio há algum tempo literatura, livros sobre ensaios clínicos, estudei sobre a rede nacional de pesquisa clínica, mas não sou da área da saúde.

*⁸⁷

Eu venho da área da Saúde Coletiva (na pós-graduação), mas não sou da área da saúde na minha graduação, na minha formação inicial. O que eu sei assim, o contato que eu tenho com ensaio clínico é leitura mesmo, de manuais, literatura de livros, artigos. Não há contato, assim, dentro da prática, no exercício não.

*⁸⁸ ... chegou a conhecer algum centro de pesquisa? chegou a ir até um e ver a rotina de como acontece?

É. No mestrado eu visitei a unidade de pesquisa clínica do Hospital #R. E conversei com um professor na época.

Você visitou a UPC. A gente trabalha ali dentro.

Isso. Conheci uma parte. Falei com um professor na época que era de Cardiologia (agora não me lembro o nome dele). Mas ele atuava especificamente na Rede Nacional de Pesquisa Clínica.

Estudo de Cardiologia.

⁸⁷ pausa breve por problema de conexão.

⁸⁸ breve interrupção por problema de conexão

É. Era sobre hipertensão resistente.

Entendi. Na verdade, a gente tem um centro fora né (que o HU é cheio de pequenos núcleos). A gente tem um centro de pesquisa em Neuroendócrino, lá, no nono andar, mas a gente utiliza o espaço da unidade de pesquisa⁸⁹ para o atendimento dos pacientes, porque lá tem toda a estrutura que a ANVISA pede para o atendimento de participantes de pesquisa clínica. Então a gente faz tudo lá: documento dos pacientes, coleta de sangue, eletro⁹⁰, tudo que envolva paciente a gente faz ali dentro da UPC. A gente compra o espaço e atende lá dentro.

Isso. É uma área compartilhada, né? Que outros pesquisadores de outras especialidades usam né (a UPC)?

Na verdade a UPC foi criada pela rede⁹¹ exatamente para isso. Para que todos os pesquisadores da instituição usassem a UPC. Infelizmente não é muito o que acontece, mas, assim, é um setor criado exatamente para dar este suporte, principalmente no atendimento de pacientes, armazenamento de medicação, monitoria. Enfim, a gente tem toda a estrutura que precisa para que os pesquisadores clínicos façam seus estudos lá dentro.

***⁹²

Na sua participação (que acaba sendo uma rede que envolve vários atores, monitores, auditoria, eu sei que é algo bem extenso) como você consideraria a sua inserção, quais atribuições principais, se pudesse elencar dentro desse processo (enquanto coordenador@)?

Então Vinicius, você vai até rir no que eu vou falar. A coordenação ... Existe até uma imagem muito engraçada do coordenador de pesquisa, não sei se você já viu, com vários braços, porque a gente meio que faz tudo. A gente negocia contrato, a gente pega o protocolo, a gente faz o *screening*⁹³ de pacientes, a gente cuida da medicação. A gente precisa dominar o estudo inteiro, até mesmo para poder delegar para os outros membros da equipe, mas basicamente, o coordenador, ele tem que saber fazer tudo do estudo. Desde o atendimento, desde a parte clínica, até a parte regulatória, até a parte de medicamentos (de armazenamento, de validade), do contrato, de pagamentos, isso tudo. O coordenador ele literalmente coordena todo o estudo, em todos os aspectos, em todos os sentidos.

***⁹⁴

Em algumas instituições a gente vai ter isso bem delimitado, assim: tem um setor só de regulatório, tem um setor só de pagamento, um setor só de atendimento. Mas, mesmo assim, o coordenador, a pessoa que leva a função de coordenador daquele estudo x, mesmo que tenha outros setores né (fazendo essa parte separadinha de contratos, de regulatório, de atendimento), ele precisa saber tudo que acontece.

Sim. Entendi.

⁸⁹ UPC - Unidade de pesquisa clínica do Hospital Universitário #R

⁹⁰ Eletrocardiograma. reprodução gráfica da atividade elétrica do coração durante o seu funcionamento, registrada a partir da superfície do corpo

⁹¹ Rede Nacional de Pesquisa Clínica - RNPC. Foi uma política de fomento e revitalização de instalações de pesquisa clínica no Brasil através de financiamento interministerial nos governos Lula e Dilma.

⁹² Pequeno período destinado a retomar as questões da entrevista.

⁹³ Seleção, triagem. Processo para selecionar sujeitos de pesquisa elegíveis para um determinado estudo clínico.

⁹⁴ Uma breve pausa.

Ele precisa dominar todo o estudo.

Entendi. E em relação à ... , a sua relação com #IP-Endócrino. #IP-Endócrino ocuparia o papel de investigação principal do estudo? Como é que seria essa relação: as incumbências de #IP-Endócrino em contato com a sua atividade de coordenação?

***⁹⁵

A minha relação com #IP-Endócrino?

Isso. É. Dentro deste processo de coordenação, qual seria a atuação de #IP-Endócrino, principalmente em relação com você, durante a realização destes estudos.

***⁹⁶

Como é que se relacionaria a sua atividade com #IP-Endócrino (no papel de Investigação clínica), qual seria a inserção neste processo?

Tá. Assim, o investigador, Vinicius ... a responsabilidade do estudo é toda dele.

Sim.

Toda! Dentro da pesquisa clínica a gente diz que ele pode delegar funções, mas ele não delega responsabilidades. Então, por exemplo, se eu cometo um erro, ou se um sub-investigador comete um erro, a responsabilidade é do investigador. Ele é o responsável pelo andamento do estudo. Então, assim, o investigador principal ele tem que saber também de tudo do estudo e toda essa questão, geralmente eles são os líderes de opinião. E toda essa questão de pacientes, os pacientes que serão incluídos: sempre ter em mente os critérios de inclusão e exclusão. Então assim, o coordenador e o investigador, eles precisam trabalhar muito bem juntos para que o estudo ande de forma plena. Senão, não vai. Porque é isso, assim, tem que ser uma parceira muito boa. Tanto o coordenador tem que confiar muito no seu investigador, quanto o investigador tem que confiar muito no seu coordenador. Ser aí uma relação mútua.

Entendo.

***⁹⁷ ... Sem o investigador o estudo não acontece. Ele é a peça principal. Ele é o que vai ser chamado pelos laboratórios para fazer o estudo. O mérito de receber o estudo é dele, porque assim, devido às publicações, enfim ... Entendeu? assim ao que ele é dentro da área, por isso que ele vai ser chamado. Então sem o investigador principal o estudo não acontece e o coordenador é uma peça muito fundamental porque é ele que vai gerenciar isso tudo dentro do centro de pesquisa.

Sim, entendo.

O coordenador funciona como um gerente.

⁹⁵ Breve intervalo por problemas de conexão.

⁹⁶ Breve intervalo por problemas de conexão.

⁹⁷ Pequena falha na conexão que comprometeu alguns segundos do áudio.

É como se você organizasse todo esse fluxo, estes processos que ocorrem e chegasse a ele as informações mais sistematizadas, mas a palavra final fosse dele, vamos dizer assim.

Exatamente isso, quem manda é o investigador principal.

Agora, é comum (eu não sei se você já teve experiências com outros ensaios, com outros professores), é comum que a coordenação fique à cargo do próprio investigador? Ou não, geralmente é sempre bem delimitado, uma pessoa fazendo a coordenação e outro, investigador clínico? Porque eu tinha essa impressão.

Como assim? Não entendi.

De um investigador clínico também ocupar a função de coordenador clínico, isso é comum, não? Eu tinha essa impressão.

Então, Vinicius. Assim ... eu trabalho com pesquisa clínica, muitos anos, comecei em 2004 com pesquisa clínica. Eu ainda era estudante quando eu entrei nesse mundo, na época de estágio, depois eu fui para coordenação lá no Hospital Universitário #R. num outro setor. O que acontece é que a coordenação começou a ser é ... valorizada, no sentido assim, ela começou a ser vista como um papel muito importante dentro de um centro de pesquisa há muito pouco tempo. Quando eu comecei, há vinte anos atrás mais ou menos (até perdi as contas, 15 anos atrás, sei lá), às vezes a secretária do serviço fazia esse papel de coordenador@. Não se tinha muito ainda essa preocupação de se ter um centro de pesquisa estruturado. Só que isso mudou muito ao longo dos anos. Principalmente que a ANVISA começou a fazer as auditorias, o FDA passou a vir muito para o Brasil para auditar. E eles começaram a ver a importância de ter uma equipe, de ter pelo menos ter um@ coordenador@, um sub⁹⁸. Porque realmente, antigamente, se você pegar um estudo de quinze anos atrás, o investigador fazia tudo e pegava uns residentes para atender os pacientes da pesquisa, levava aquilo tudo para casa, preenchia CRF⁹⁹ em casa e a vida seguia. Só que como a gente começou a ter muita fiscalização, novas regulamentações, os próprios patrocinadores passaram a exigir um núcleo mínimo dentro de um centro de pesquisa para que eles pudessem é ... trazer os estudos para os centros. Os coordenadores passaram a ter um papel fundamental nesses centros de pesquisa e os investigadores passaram a exercer entre aspas a sua função de investigador principal. Entendeu?

É. Eu entendo o que você está falando, porque é um pouco do que eu vejo, desse movimento de profissionalização. Porque muitos profissionais eram arregimentados para fazer um ensaio, mas tinham outras ocupações nos hospitais e a coisa foi se tornando mais formal, regularizada.

Exatamente.

Entendo. Com certeza.

É assim, aquela enfermeira que era do setor: “ah eu vou pedir para ela fazer aquela infusão¹⁰⁰ da pesquisa clínica, aí eu pago um valor para ela”. Então, assim, esses profissionais não eram treinados para fazer pesquisa clínica.

⁹⁸ Sub-investigador

⁹⁹ Case Report Form - CRF. Ficha clínica. Documento impresso ou digital, elaborado para registrar todas as informações referentes a cada paciente em um estudo clínico. Informações pertinentes coletadas de cada sujeito durante um estudo clínico, como predeterminado no protocolo do estudo.

¹⁰⁰ Infusão consiste na administração de fluidos, como nutrientes e medicamentos, diretamente em uma veia, por meio de uma agulha ou cateter esterilizado.

***101

A secretária do serviço ficava responsável por receber os documentos, por receber kits de laboratório, “se ela já tá ali mesmo”. Então, assim, hoje em dia, a gente vê essa mudança acontecendo.

Aham. Sim.

***102 Uma coisa que eu levantei e achei bem específico do grupo de #IP-Endócrino: que desses ensaios, que estou acompanhando do Hospital Universitário #R, o que eu vejo assim são professores trabalhando com muitas patrocinadoras, ou quatro, cinco né ... e o grupo de vocês são trabalhos basicamente focados com a empresa Novartis. Essa relação, ela é algum contrato de exclusividade? É alguma delimitação, por já ter uma relação mais consolidada? Ou a própria área de pesquisa de vocês não recebe interesse por outros patrocinadores? Como seria essa relação, especificamente com a Novartis?

Aham. É porque a doença que a gente mais trabalha (a gente só faz tumor neuroendócrino). Apesar de ser uma equipe de endocrinologistas, a nossa linha de trabalho são tumores neuroendócrinos. E o nosso principal foco é em doença rara #ac¹⁰³, que é uma doença super rara. E o que acontece, até poucos anos atrás, a gente só tinha três laboratórios que tinham medicação ***104 ... que possuem medicação para doença rara #ac. Você vai ver no currículo de #IP-Endócrino que tem estudos da Novartis, da Ipsen e da Pfizer. Destes três laboratórios.

Ah sim. Porque este meu levantamento é mais recente, eu tive que fazer um recorte dos últimos cinco anos. E desses eu encontrei mais a Novartis.

*** 105 O levantamento que eu fiz era dos últimos 5 anos e eu só identifiquei a Novartis, mas você tá falando que até existiram relações com outras patrocinadoras também né?

Isso. É porque nos últimos 5 anos, realmente, a gente só teve investimento, a nível de doença rara #ac, no Brasil, de uma medicação específica, o *Pasireotide*¹⁰⁶, da Novartis. Que inclusive agora nem é mais Novartis. Ele foi vendido para um outro laboratório Italiano¹⁰⁷ e agora quem tá assumindo assim todos os estudos que existiam é um outro laboratório, que é a Recordati¹⁰⁸. Assim, nesses últimos cinco anos a gente não tem nenhum processo de exclusividade, só que a gente trata uma doença rara, então pouquíssimos laboratórios que têm interesse em investir em medicamentos para essas doenças raras, porque a gente sabe que o número de pacientes que vão utilizar vão ser muito restritos, então não tem muito investimento. Então basicamente a gente tem três laboratórios no Brasil hoje que fazem estudos e que possuem medicação para doença rara #ac

¹⁰¹ Breve interrupção do áudio por problemas na conexão.

¹⁰² Breve pausa para prosseguir para a próxima questão.

¹⁰³ doença rara #ac é uma doença que resulta da produção excessiva de hormônio do crescimento.

¹⁰⁴ pequeno corte por falha abrupta na conexão.

¹⁰⁵ Pausa por conta de uma nova queda na conexão.

¹⁰⁶ O pasireotide é um hexapeptídeo cíclico sintético de longa ação com atividade semelhante à da somatostatina. É comercializado como um sal diaspertato denominado Signifor, que é utilizado no tratamento da doença de Cushing.

¹⁰⁷ <<https://pharmaphorum.com/news/novartis-trims-again-with-390m-drugs-sale-to-recordati/>> elucida a fala coletada na presente entrevista. Novartis não foi adquirida por um laboratório italiano, mas apenas vendeu alguns de seus medicamentos, ou seja parte de seus ativos para outro laboratório. É uma estratégia de negócio do atual CEO da Novartis que tem simplificado operações da empresa e vendido alguns medicamentos, dentre os quais o Signifor para a multinacional Recordati. Aqui é interessante refletir como a posse, ou o domínio/controlado de um medicamento é um ativo que implica também sobre a propriedade dos ensaios em andamento relativos ao medicamento, dos dados de pesquisa produzidos, ou seja representa muito mais do que apenas um controle de patente, ou de venda de um remédio, movimentação e mobiliza outros elementos presentes na complexa rede de P&D do medicamento.

¹⁰⁸ Recordati é uma multinacional farmacêutica italiana fundada em 1926 com sede em Milão. Desenvolve, fabrica e comercializa produtos farmacêuticos ou fitoquímicos.

que é: a Novartis, Pfizer e Ipsen. Sendo que a Pfizer e a Ipsen, já têm as medicações aprovadas ***¹⁰⁹ se você procurar no currículo de #IP-Endócrino mais para trás, você vai ver que a gente participou nos estudos clínicos destas duas medicações que são aprovadas para doença rara #ac e depois o investimento veio somente na Novartis com o *Pasireotide*. Então por isso que, nos últimos 5 anos, a gente tem muito estudo com a Novartis. Estudo clínico, porque também tem muito estudo acadêmico. Estudo com patrocinador a gente tem muito com a Novartis, devido a essa questão mesmo de empresa que tá investindo. Hoje a gente já tá com outros patrocinadores, a gente tem outros estudos acontecendo com um patrocinador é ... americano, mas que ainda não tá publicado ***¹¹⁰ ... ainda não tem dados para publicação, mas a gente hoje já tem outro estudo, outro patrocinador que passou a querer investir em medicamentos para doença rara #ac.

Entendi.

Mas se você pegar principalmente centros com doenças raras, você vai ver que eles trabalham com um, dois, três, no máximo, estourando, quatro patrocinadores, porque são doenças que para a indústria é ... não são interessantes tanto investimento, porque o número de pacientes que vão utilizar no futuro é muito pouco. No Brasil isso piora bastante, porque como a gente tem a questão de paciente ter que receber a medicação por pelo menos cinco anos ***¹¹¹ muitos patrocinadores correm do Brasil por conta disso, porque não querem ficar esse tempo fornecendo medicação após o término do estudo. Então a gente ainda tem os entraves locais importantes.

Aham. Entendi. Não, tá ótimo. Ficou super esclarecido. Eu tenho uma outra pergunta, agora é mais voltada sobre a equipe. Você falou que exerce a coordenação, tem #IP-Endócrino (que realiza a investigação clínica), mas existe acredito que outros profissionais dentro do Hospital Universitário #R que colaborem, né? Você poderia mencionar (tudo bem se não recordar exatamente todos) que profissionais que estão no hospital que também participam geralmente destes estudos, destes ensaios.

Você fala da nossa equipe?

Da sua equipe local do HU. Acredito que tenham farmacêuticos, enfermeiros. Quais são estes profissionais?

Depende muito dos núcleos. O HU não tem um centro grande que a gente faça todas as pesquisas. A gente até brinca lá, entre aspas, que cada um tem seu puxadinho lá dentro. Então assim, eu tenho o meu centro de Neuroendócrino, a Gastro tem o dela.

Não. Perfeito! Em relação ao centro de Neuroendócrino mesmo, dos ensaios que vocês desenvolvem com a Novartis.

Em Neuroendócrino?

Isso.

Tá. Em Neuroendócrino a gente tem enfermeiro, técnico de enfermagem e os médicos sub-investigadores. Como as medicações são praticamente intramusculares¹¹² ou orais e o controle de temperatura e o

¹⁰⁹ Mais uma pequena falha na conexão

¹¹⁰ Outro corte devido à conexão

¹¹¹ Outra pequena falha gerada por oscilação na conexão.

¹¹² É a aplicação de medicamento no tecido muscular, pode ser aplicada no glúteo, no braço ou na coxa, e serve para administrar vacinas ou remédios

armazenamento, assim, não são armazenamentos muito cheios de ... é precisa de (como é que fala?) ... capela¹¹³, nada disso. Então, hoje, ainda não há necessidade de um farmacêutico, porque a enfermagem consegue fazer esse controle todo. Então a gente tem basicamente o investigador principal, enfermeiro, técnico e médicos (que são os sub-investigadores). A equipe não é uma equipe grande. É uma equipe pequena.

Aham. Bioestatísticos não? Essa parte de interpretação e análise dos dados ela vai pro Centro Coordenador, né? Não seria na unidade de vocês.

Na verdade ele vai para o patrocinador, na verdade. Ele não vai para o centro coordenador. A gente não pode fazer nenhuma análise. A gente até que é meio proibido disso.

Até porque os dados são deles?

Até porque os dados são da indústria. Isso. Exatamente.

Correto. E nessa estrutura da Unidade de Pesquisa Clínica, existem outros profissionais com outras formações, não? Seria basicamente dentro destas formações que você falou para mim? Porque vocês usam uma parte da UPC.

Na unidade. É. Na UPC tem. Na UPC tem farmacêutico, na UPC tem técnico de laboratório. Então, por exemplo, a gente coleta as amostras e é o técnico de laboratório que faz essa ** preparação¹¹⁴ **. Então existem outros profissionais, que não estão envolvidos nos estudos do centro de neuroendocrinologia.

Mas que vez ou outra vocês dependem e contratam o serviço ali, quando usa a estrutura da UPC?

Não. A gente só contrata na verdade serviço (nem é serviço), a gente só contrata locação dos ambulatórios¹¹⁵ e do uso do laboratório. A gente mesmo que coleta exame de sangue, a gente que prepara as amostras, são os nossos médicos que fazem os procedimentos nos pacientes. A gente só contrata a parte física, a de pessoal não.

Entendi.

A gente tem a nossa própria equipe que faz tudo.

Não, correto. Entendi. É ... Até ... com base nessa última pergunta né, agora mais relacionado a termos de estrutura, você até me falou um pouco, com base no que esses profissionais fazem né. Então a parte da UPC seria mais em termos de leitos né? A parte de guarda de substâncias medicamentosas também na UPC, não? Refrigeração?

A gente tem uma farmácia. A gente tem no nosso setor, no nosso centro a gente tem um setor para armazenamento de medicação. Na verdade, o nosso setor é mais antigo que a UPC. Então a gente já tinha criado essa estrutura. E a gente continua utilizando.

¹¹³ A capela de fluxo laminar é um equipamento de laboratório projetado para criar áreas de trabalho estéreis para a manipulação de materiais biológicos ou estéreis que não possam sofrer contaminação do meio ambiente, garantindo a segurança da manipulação. Garantem a proteção das amostras manipuladas.

¹¹⁴ A palavra parece ter sido “preparação”, mas houve dificuldade de identificá-la por conta de um problema de conexão.

¹¹⁵ local de atendimento que pacientes não precisam de um pernoite, em que o paciente não está confinado em um leito.

O arquivo-fonte também fica com vocês, né? Toda a coleta de dados.

Isso. O arquivo é nosso. Sim. Sim. Tudo com a gente.

Entendi. Agora sobre a questão de recrutamento de pacientes: como é que estes pacientes de vocês (uma doença raríssima pelo que você está falando, então é um número reduzido), mas como é que vocês tem acesso e conseguem escrevê-los? São pacientes que já faziam tratamento com vocês, no Serviço de Neuroendócrino? São descobertos por base de dados? Eles próprios que recorrem a vocês? Como é que é esse processo de inscrição de pacientes? Você poderia falar um pouco?

Na verdade, já são pacientes da nossa instituição. A gente é o centro de referência em doença rara #ac no #nosso estado. A gente já tem esses pacientes e aí, quando a gente recebe um estudo clínico, a gente vê quais os pacientes que poderiam se beneficiar com aquela medicação. Geralmente, são pacientes que não respondem ao tratamento convencional que a gente tem disponível, hoje, no Brasil. Então a gente inclui estes pacientes, mas são pacientes já da instituição.

Ah, entendi. Perfeito.

***¹¹⁶ Eu observo que os investigadores clínicos, principalmente no Hospital Universitário #R, muito raramente eles assinam os artigos produzidos a partir desses ensaios clínicos multinacionais. E #IP-Endócrino aparece constantemente nessa rede de autoria, tendo inclusive um artigo assinado em primeira autoria.

É, do *New England*¹¹⁷.

Isso. É mais uma opinião sua (talvez até seria mais interessante fazer a pergunta para #IP-Endócrino, mas como não consegui contato), você poderia me dizer assim, pela sua perspectiva, ao que você atribui esta inserção, visibilidade de #IP-Endócrino, enquanto que outros investigadores não tem essa relevância, ou visibilidade mesmo, nas autorias de artigos, nessa atuação mais incisiva. Você saberia pontuar?

Na verdade, Vinicius, assim, #IP-Endócrino, em doença rara #ac é a referência, em nível até mundial. Então, assim, se você entrar no currículo de #IP-Endócrino, atua na revisão de várias revistas mundiais. Mas, basicamente, o que faz um investigador principal de um estudo clínico de indústria farmacêutica participar de um artigo é o número de pacientes que ele inclui no projeto. E ele tem uma inclusão significativa dentro do projeto, de forma mundial. E geralmente eu te falo assim, até com muito orgulho, geralmente a gente é o *top recruit* dos estudos. Geralmente a gente é o centro, a nível mundial, que mais inclui pacientes. Tanto que a gente já foi auditado pelo FDA duas vezes por conta disso. Geralmente o FDA audita para registro de droga, ele geralmente audita os que mais recrutaram. Então de dois estudos, que foram os estudos para o registro do *Pariseotide*, nós fomos auditados pelo FDA. Graças a Deus nós saímos da auditoria com uma carta de aprovados com louvor sem nenhuma recomendação. Foi uma semana de muito trabalho, mas que valeu muito a pena, porque o FDA saiu do centro sem nem recomendar nada, assim: “vocês não precisam fazer nada porque está tudo ótimo”.

Sim. É uma unidade de pesquisa de padrão internacional, né?

¹¹⁶ Um pequeno intervalo para seguir na questão seguinte.

¹¹⁷ O *New England Journal of Medicine* (NEJM) é uma publicação científica da área da medicina. É publicada semanalmente pela *Massachusetts Medical Society*. "É o periódico médico geral mais lido, citado e influente do mundo.

Sim. Só pra complementar: por isso que #IP-Endócrino sempre entra nas publicações da indústria farmacêutica. Esse por exemplo, esse artigo que você falou ***¹¹⁸ ... nós fomos o centro que mais recrutamos pacientes, o estudo “PAOLA”, com uma diferença muito grande dos demais centros do mundo. Então isso já é um acordo entre a indústria e seus investigadores de que, cada estudo tem: “os cinco primeiros recrutadores entrarão nos artigos em tais ordens”. Isto tudo a gente já acorda em contrato.

Eu conhecia em parte este mecanismo, dos que conseguem inscrever em maior número, poderem participar em autoria, mas o que me chamou atenção foi um artigo de #IP-Endócrino que se não me engano aparece na primeira posição de autoria, somente #IP-Endócrino. É um artigo, agora eu não vou saber te precisar qual ensaio. E eu achei curioso e também interessante isso.

Somente #IP-Endócrino na autoria?

É. Eu acredito que sim.

Mas esse artigo não é da indústria. Foi um artigo que #IP-Endócrino recebeu convite para escrever individualmente sobre o futuro da doença rara #ac¹¹⁹.

***¹²⁰ Essa condução de ensaios clínicos, em um dado momento até a gente se falou por e-mail e você falou que estava muito exaustivo e estava preparando relatórios. Pelo que observo, o trabalho, a condução de ensaios clínicos é um trabalho muito minucioso, de registro de muitos dados, muita papelada, documento, né? Com base nisso, eu queria saber de você, se você puder pontuar e lembrar também né: basicamente quais são os documentos que passam sobretudo pela mão de #IP-Endócrino, que precisam passar pela chancela de #IP-Endócrino? Talvez seja uma enormidade de documentos, mas se você puder elencar ou dar um exemplo de alguns desses principais, acredito que seja um volume enorme de documentos.

Todos, Vinicius. Todos os documentos. Tudo passa por #IP-Endócrino. É, por exemplo, tudo que é regulatório, que a gente encaminha para o comitê de ética tem que ser assinado por #IP-Endócrino. Todo o formulário de início de estudo, formulários de confidencialidade, formulário de compromisso com o estudo, *financial disclosure*¹²¹ onde diz que o investigador clínico não faz parte da empresa. Tudo tem que ser assinado por #IP-Endócrino. Todos os relatórios de monitoria, até mesmo, por exemplo, CRF (que é onde a gente recebe os dados que a gente coleta dos pacientes) é um sistema que a gente coleta esses dados e manda para o patrocinador. ***¹²² ... Então assim, foi aquilo que eu te falei: #IP-Endócrino delega funções, de atendimento, de formar os documentos, geralmente esses documentos sou eu que produzo os documentos para a revisão de #IP-Endócrino, mas todos passam pela aprovação de #IP-Endócrino, pela assinatura de #IP-Endócrino.

***¹²³ ... Tem um processo todo anterior até a ministração da terapia no paciente, como você falou, todo esse processo regulatório, de monitoria, *feasibility* e tudo mais. Você poderia falar para mim basicamente, em linhas gerais, quais atividades principais que ocorrem durante a ministração da terapia no paciente, sobretudo

¹¹⁸ Pequena interrupção devido a uma interferência na comunicação

¹¹⁹ O entrevistador de fato se equivocou. As informações da fonte estão corretas. O artigo em questão trata de uma produção sem relação direta com os ensaios em parceria da indústria.

¹²⁰ Uma breve pausa até a sequência da próxima questão.

¹²¹ é um acordo assinado pelo investigador e fornece informações ao patrocinador assegurando que ele / ela cumprirá as regulamentações da FDA relacionadas à condução da pesquisa clínica.

¹²² Interferência momentânea na comunicação por problema na conexão.

¹²³ Um breve período até a apresentação da questão seguinte.

as suas atividades (claro). Nesse momento de acompanhamento do paciente, ele já foi selecionado, iniciou a terapia do medicamento, o que que ocorre desde então, dentro das suas atividades, poderia pontuar?

É. Assim. Aí vai depender muito de cada estudo. Cada estudo vai ter o que a gente fala: o seu cronograma. Então isso tudo vai depender. Mas, basicamente, assim, depende de cronograma. O paciente tem que ter acesso a você vinte e quatro horas. Eu falo que quem trabalha com pesquisa clínica tem que estar ciente de que a qualquer momento você pode ser chamado, porque o paciente pode ter um evento adverso sério a qualquer momento e a equipe do estudo que tem que estar é ... atenta. É a ela que o paciente tem que recorrer. Então assim, você tem que estar disponível ***¹²⁴ ... O paciente tem que estar acima de tudo ***¹²⁵ “Ele tá no meio do estudo clínico e vai perder os dados”, sinto muito, a segurança do meu paciente é o que importa. Sempre! O estudo importa muito, claro! Mas sempre visando a segurança e o benefício clínico para os nossos pacientes. Então assim, com relação às funções depende muito de cada estudo. Tem estudo que vai fazer coleta de sangue, tem estudo que a gente vai fazer eletro, vai acompanhar o paciente. A gente tem que mandar relatório para o Comitê de Ética. O nosso regulatório precisa estar ciente de todos os passos do projeto, de tudo que acontece com os nossos pacientes semestralmente, geralmente. A gente tem que encaminhar todos os efeitos adversos para o comitê de ética. Isso é muito importante. Todos os desvios de protocolo que ocorreram durante todo o estudo, desde o início até o final, tudo que acontece que não é previsto no protocolo, a gente tem que notificar ***¹²⁶ ... aquilo que você falou: é uma documentação sem fim. Eu falo que na Pesquisa Clínica, não existe marasmo, a gente trabalha “que nem louco”, todos os dias. Não tem aquela fase calma.

Imagino. Uma carga de trabalho absurda, com certeza. ***¹²⁷ Eu já estou me encaminhando para o final das perguntas. É ... durante, ou até ao final do estudo né, o que o centro de vocês de pesquisa envia, seja para o centro coordenador, ou patrocinador. Eu sei que tem essa quantidade enorme de documentos, né? Mas o que que basicamente interessa, seja o patrocinador ou o centro coordenador receber, que tipos de dados? Como esses dados são enviados? Existe também o envio de amostras biológicas? Você poderia falar um pouco disso? Dentro do trabalho que é feito na sua unidade, o que que é processado ali e acaba sendo enviado seja para o patrocinador ou o centro coordenador? Teria como você me dar uma dimensão a esse respeito?

Na verdade tudo é enviado para o patrocinador. Tudo. Todos os dados. Então assim, a gente recebe um cronograma de tudo que a gente tem que, de tudo que tem que coletar. Então, por exemplo, a gente preenche a ficha clínica que eu te falei (a CRF que a gente chama) e nessa CRF a gente coloca tudo: peso, altura, pressão arterial, até o medicamento que ele usou, qual o medicamento que ele usou dentro daquele período da última consulta até a próxima, o que que foi utilizado, quais os eventos que ele teve. Tudo. Tudo. Tudo que é relatado do paciente, a gente preenche na CRF para que o patrocinador tenha acesso. A gente envia material biológico para fora, nos nossos estudos. Então a gente faz a coleta aqui, centrifuga¹²⁸ essas amostras e essas amostras são embarcadas para um laboratório central (geralmente fora né. Geralmente eles usam laboratórios americanos, europeus).

¹²⁴ Interferências na comunicação.

¹²⁵ Interferências na comunicação.

¹²⁶ Mais outra interrupção na comunicação.

¹²⁷ Um pequeno avanço para passar para a próxima pergunta.

¹²⁸ Rotineiramente usada para separar células sanguíneas do plasma, separar sedimentos da urina, medir a fração volumétrica dos eritrócitos no sangue e até mesmo em processos de extração de DNA. O equipamento usa a força centrífuga para acelerar o processo de sedimentação. Devido ao movimento de rotação, as partículas de maior densidade migram para longe do eixo de rotação e são arremessadas para o fundo do tubo. Nem todas as células sedimentam na mesma proporção, as grandes sedimentam mais rápido que as pequenas. Assim, um tipo de célula pode ser separado do outro se houver uma diferença suficiente no tamanho e na taxa de sedimentação. Com base neste princípio, as partículas são separadas dependendo de suas densidades, tamanho, força centrífuga e tempo de separação.

Seriam amostras para realizar talvez exames de maior complexidade, lá fora? Ou não?

Geralmente são todos, Vinicius. Porque na verdade, quando a gente tem esses estudos clínicos, principalmente quando você visa a resposta de uma medicação e até mesmo por conta de eventos, quando você tem laboratórios diferentes, você tem metodologias diferentes, resultados diferentes. Então eles utilizam muito o laboratório central para ter uma ... para que os resultados sejam homogêneos. Então assim, todos os participantes daquele estudo x, todas as amostras de sangue foram enviadas para lá e foram analisadas pela mesma metodologia, pela mesma equipe, pelo mesmo kit, nas mesmas condições é ... de temperatura. Então, geralmente nesses estudos, são pouquíssimos os estudos que você faz localmente. Geralmente a gente coleta e manda tudo para um laboratório central.

Ah sim. Até esses exames mais simples? São de harmonização, homogenização de dados então?

Exatamente. Até hemograma. Até hemoglobina glicada¹²⁹. E a nível mundial. Todos os centros envolvidos no estudo mundialmente, mandam para o mesmo laboratório. São raríssimos os protocolos que fazem localmente.

Ah sim. Entendi. Dentro da área de vocês é um modelo até corriqueiro de mandar toda essa parte de exames para um centro único. Entendi.

Não só da nossa, o Vinicius. Eu já trabalhei em alguns centros, com outras especialidades, outras patologias, em outros lugares (antes de começar na neuroendócrino) e em todos os lugares que eu trabalhei eram assim. Se você não manda todos os exames para fora, assim, com toda certeza, pelo menos o exame que diz se aquela medicação é boa ou não. Por exemplo, se é um exame, só um exemplo que eu vou te dar: então um estudo para ver uma medicação para diabetes, tá? Pelo menos a Glicose e a Hemoglobina glicada vão ser centrais. Porque são elas que vão ser seus marcadores se aquela medicação é boa ou não. Então assim, a gente sempre vai ter ou os laboratórios: a gente vai mandar tudo que coleta (desde urina, sangue, hemograma, glicose, tudo), ou, pelo menos: os marcadores (que são específicos para ver a resposta daquela droga. esses vão ser centrais). Senão nisso você pode ter um viés de resposta de pacientes, por conta da metodologia usada em diferentes laboratórios.

Tá certo. Eu tenho uma última pergunta até com base naquilo que a gente estava conversando. É ... basicamente o que eu estou explorando assim, na minha tese, é uma questão que eu considero assim de assimetria. Que, por exemplo, os ensaios clínicos realizados aqui no Brasil, nesse formato multinacional, existe muito o enfoque na coleta dos dados, mas tanto a parte do desenho metodológico (na elaboração do protocolo), quanto a parte final do processo, que é a interpretação dos resultados, a discussão, fica muito localizado em países do Hemisfério Norte, principalmente que dominam as indústrias, as multinacionais. E esse lado até um pouco mais complexo dentro da atividade, o pesquisador brasileiro acaba tendo pouca incisão, participação. Mas, pelo que você falou aqui, #IP-Endócrino é uma figura de renome internacional dentro do estudo da doença rara #ac. Então é uma coisa interessante para o meu estudo, porque acaba indo um pouco contra o que eu tava acompanhando e até validando nos dados. O grupo de vocês é um grupo muito particular em relação a isso. É ... e com base nisso, eu queria saber: vocês já participaram de alguma etapa, seja de desenvolvimento de protocolos clínicos, ou atuação mais incisiva na discussão final dos

¹²⁹ Os exames de glicemia e hemoglobina glicada medem a quantidade de glicose no sangue. Dosa a glicose, mas por meio da análise de uma porção do sangue que se liga a ela: a hemoglobina

resultados? Ou geralmente a participação nos ensaios também acaba sendo mais focada na parte de coleta, inscrição de pacientes, ministração de terapia? Teria alguma experiência nesse sentido: tanto de desenho de protocolo, ou elaboração de resultados finais? Ou ainda isso fica muito concentrado na indústria?

Sim, Vinicius. Fica concentrado na indústria, mas a gente (devido a experiência que a gente tem já há um tempo), hoje mesmo eu respondi um e-mail sobre isso. A indústria passou a perguntar muito para a gente algumas questões. Então a gente não participa na elaboração dos protocolos, de forma assim, vamos dizer (como é que eu vou te explicar) ...

Não é uma participação direta ...

A gente não escreve, mas eles hoje, hoje mesmo eu respondi que eles querem marcar uma reunião, por conta da logística do transporte dos laboratórios, eles querem a nossa opinião porque isso vai influenciar no estudo. Então hoje em dia, até mesmo no desenho do estudo, eles geralmente, eles pedem pra fazer uma reunião com a gente para perguntar: “você acham que é viável? “; “o que vocês acham que a gente pode melhorar?”. Porque a indústria na verdade não vive o Centro de Pesquisa. Às vezes a gente recebe uns protocolos que a gente fala: “olha é inviável. Não tem como fazer! O desenho é lindo, o estudo é lindo, mas na vida como ela é isso não funciona”. A gente já teve, por exemplo, (só para tentar te explicar), a gente teve um estudo que a gente recebeu, é ... e aí eles até pediram a minha opinião se era viável fazer no Brasil ou não, que eles precisavam coletar uma amostra e a amostra precisava ser embarcada para os Estados Unidos e o resultado tinha que chegar em no máximo em seis dias. “Esquece, no Brasil as amostras para irem para os Estados Unidos demoram pelo menos três dias”. A gente não tem esses resultados a tempo para uma visita depois. Então assim, hoje em dia, eles já nos chamam para participar deste processo de desenho, se a gente acha viável aquele tipo de paciente, aquele perfil de paciente, se a logística do estudo funciona, se a gente acha que é funcional ou não. Então isso já começou a acontecer com o nosso centro. Dos resultados, principalmente quando #IP-Endócrino participa da autoria, a gente revisa os artigos. #IP-Endócrino não entra em autoria e “ah o laboratório analisou e pronto tá ótimo” Não. A gente revisa os artigos. A gente questiona os resultados. E isso eu faço muito com #IP-Endócrino. A gente questiona mesmo, vê se tá certo, se não tá: pergunta quando a gente não ... não concorda com alguma coisa. Então assim, #IP-Endócrino tem uma participação ativa. Tanto no início do desenho quanto quando esses resultados são publicados.

Entendi. #IP-Endócrino participa também nessa discussão final, colocando suas interpretações, o olhar, também tem uma contribuição ali, né? Que é algo muito particular, né?

Isso não é o comum. Não é o comum.

Você considera sobretudo esse fato pela projeção de #IP-Endócrino? Pela sua visibilidade internacional? Porque se fosse do contrário talvez não teria essa inserção, né?

Sim. Assim, eu atribuo tanto a visibilidade de #IP-Endócrino quanto do quão sério o centro de pesquisa é. Assim, a gente vê que isso contribui muito também. Toda a dedicação que toda a equipe do centro tem, que os laboratórios, eles verificam isso, enfim. Então esses dois fatores contribuem muito para isso. Tanto a visibilidade de #IP-Endócrino, que é uma pessoa extremamente reconhecida internacionalmente dentro de sua área, como o peso que o centro de pesquisa tem mundialmente também.

APÊNDICE 6B

Entrevista sobre roteiro de operações - Membro da equipe de IP-Endócrino

Entrevista complementar com Coordenador@ de Pesquisa e Enfermeir@ do Serviço de Endocrinologia #CP-Endócrino, em 01/12/2020 às 14h, presencialmente no Centro de Pesquisa da Neuroendocrinologia, 9º andar do HU.

Retomando, uma coisa que eu fiquei com interesse em saber é se a Neuroendocrinologia é um centro independente ou ela tá ligada à Endocrinologia, ou à Neurologia?

À Endocrinologia. Na verdade, a Neuroendócrino é uma subespecialidade da Endócrino, mas #IP-Endócrino é professor@ da Endócrino. Esse centro está subordinado ao Serviço de Endócrino.

E por aqui, perto desta sala, tem outras áreas da Endocrinologia?¹³⁰

No 9E. A secretaria da Neuroendócrino fica no 9E, no nosso mesmo andar.

E #IP-Endócrino foi quem fundou esta parte de Neuroendócrino ou já tinha um antecessor?

Não. A Neuroendócrino foi um projeto del@. Aqui no Hu na verdade. Na verdade, aqui não é um Serviço. Aqui é um Centro de Pesquisa em Neuroendócrino, que a gente tá dentro do Serviço de Endócrino.

Mas há pesquisa não só de ensaios, como de estudos observacionais?

Sim. Sim. Na verdade, assim, tudo se liga à Endócrino, porque todos os alunos de mestrado e doutorado são mestrandos e doutorandos da Pós-Graduação de Endócrino. Então assim, todos os projetos acadêmicos que a gente desenvolve aqui, estão ligados à Endócrino.

A gente conversou um pouco sobre os exames, de Glicose, Hemoglobina glicada (que seriam exames característicos que parece que vocês fazem para os ensaios).

Vários né.

Mas o que a gente não conversou e eu queria saber, se existe pelo fato desta interface (Neurologia e Endocrinologia) alguns exames neurológicos que vocês fazem, não?

Não. É mais exame físico, clínico na verdade.

Exames de imagens neurológicos?

¹³⁰ O local onde está situado o centro de pesquisa em neuroendócrino (lugar onde transcorreu esta parte da entrevista) localiza-se ao lado de uma ala com dezenas de enfermarias, mas que não são as enfermarias ligadas ao serviço de Endocrinologia.

A gente faz ressonância de hipófise¹³¹ aqui. Ressonância sim, de crânio.

E é aqui no HU?

Não. Não. Tudo fora. Tudo particular.

Mas aqui no Brasil?

No Brasil. E aí, envia as imagens e os laudos para fora, para um laboratório central.

Sobre esta questão dos *Kits*, eu queria entender, como é? São *kits* padronizados que chegam para vocês?

De coleta?

Coleta. É.

É. Eu posso até te mostrar ali¹³². A gente recebe já os *kits* prontos para cada visita. A gente recebe uma caixinha para a visita 4¹³³ do paciente. Aí nesse *kit* vem tudo que a gente precisa, tanto os tubos de coleta, quanto os tubos de transporte. E aí a gente tem um manual que a gente lê e nananã. E aí a gente faz aquele “*kitzinho*” de acordo com o manual.

E é uma empresa terceirizada que presta este serviço?

Na verdade é uma empresa contratada geralmente pelo patrocinador. Então o patrocinador tem um contrato que a gente, por exemplo, usa muito aqui que é o “KO2”¹³⁴. Ele tem o contrato com a “KO2”, todos os centros mundiais usam esse laboratório, a “KO2” manda *kits* para gente (importam *kits* para a gente). Eu posso te mostrar como é que são esses *kits*. E aí gente faz aqui, as alíquotas¹³⁵, a gente embarca e devolve para eles com as amostras dos pacientes.

Então tem uma sintonia grande deles com vocês, de saber: “a visita x é esse *kit* aqui e eu já sei”.

É tudo “amarradinho”. Para que a gente diminua, ao máximo, a chance de erro.

Lógico. Padronizando tudo.

Padronizando tudo.

E o envio não tem nada de correio não? É uma empresa também?

¹³¹ A hipófise é uma glândula localizada na base do cérebro que tem as funções de regular o trabalho das glândulas supra renais, tireóide, testículos e ovários, produzir o hormônio importante para a lactação (prolactina), o hormônio do crescimento, o hormônio antidiurético.

¹³² Em seguida a esta entrevista foi realizada uma breve visita dirigida pelo Centro de Pesquisa de Neuroendócrino, onde @entrevistad@ me mostrou de perto as caixas com alguns *kits*. A descrição sobre este evento encontra-se nas anotações dirigidas à observação dirigida no local.

¹³³ Apenas um exemplo aleatório.

¹³⁴ “KO2” - Nome da empresa não identificado na transcrição da gravação..

¹³⁵ Significa, no contexto biomédico, uma Fração da quantidade total de uma solução. Alíquota amostrada, alíquota para análise: material selecionado para análise a partir da amostra laboratorial.

É uma empresa de courier¹³⁶ que a gente utiliza. Essas empresas, elas são cadastradas. Elas possuem caixas (eu vou te mostrar também), caixas específicas de embarque, de envio, de transporte. Quem assina, devem ser pessoas que tem o curso da IATA¹³⁷ (que é um curso específico que a gente tem para poder fazer esses embarques¹³⁸) e aí isso vai por essa empresa de courier.

Não é necessariamente a mesma que fornece?

Não. Geralmente é uma outra empresa contratada pela que fornece. Então, por exemplo, é ... sei lá, a gente trabalha com a “KO2” e a “KO2” para esse estudo contratou a OCASA¹³⁹ que é um courier para fazer o transporte destas amostras.

Nesse caso do transporte ainda também tem essa coisa muito padronizada de ser a mesma para todos os centros, não? Ou é mais no sentido da coleta?

A questão do transporte, assim, depende do país. Porque, por exemplo, tem empresas aqui no Brasil que só trabalham no Brasil. E tem algumas, por exemplo, da Europa e dos Estados Unidos, que não estão aqui. Então vamos dizer que eles contratem a Marken¹⁴⁰. A Marken não tem no Brasil. Mas a Marken tem a Brs que presta serviços para ela, entendeu? Então depende muito de cada continente.

***¹⁴¹

Legal. Você falou dos kits e eu entendi, porque era uma dúvida. Os sub-investigadores, geralmente são residentes ou médicos já formados?

Aqui, no nosso Centro, geralmente eles entram no mestrado. Eles passam um período na pesquisa clínica para conhecer, porque é uma área que ninguém aprende na faculdade. Todo mestrando, ele tem a opção de passar pela pesquisa clínica e, se ele gostar, enfim, se se identificar com o trabalho (porque é bem diferente da rotina normal de atendimento), daí ele é absorvido pela equipe de pesquisa clínica.

E você me falou que vocês têm enfermeiros e técnicos aqui (que trabalham na Neuroendócrino). O que eu não entendi é que no caso, como vocês usam a UPC, vocês não usam os enfermeiros e técnicos de lá?

Não. A gente mesmo faz as nossas coletas, as nossas visitas lá. A gente só usa o espaço físico da UPC.

¹³⁶ Courier (do francês express courier) ou correio expresso refere-se a um serviço postal de entregas rápidas domésticas ou internacionais de correspondência ou encomendas. Responsáveis pela logística ponto a ponto, garantindo a estabilidade das amostras durante o trajeto, a rastreabilidade e a segurança física das mesmas.

¹³⁷ International Air Transport Association (IATA), ou o acrônimo português: AITA (Associação Internacional de Transporte Aéreo). Trata-se de uma certificação técnica fornecida para as competências de embalar, marcar, rotular e documentar remessas de mercadorias perigosas via aérea, no caso da pesquisa clínica: amostras biológicas. Também abrange diretrizes de segurança e proteção. No Brasil, os instrutores são credenciados pela ANAC (Agência Nacional de Aviação Civil) para o oferecimento dos cursos e fornecimento das certificações.

¹³⁸ Observando o currículo Lattes d@entrevistad@ foi identificado que possui certificação através deste curso realizado específico para embarque de substâncias biológicas.

¹³⁹ OCASA é uma empresa internacional com atuação também no Brasil, que oferece serviços de Logística em Saúde que abrange exportação, importação, distribuição, armazenagem e acondicionamento de: Amostras de diagnóstico, Medicamentos / Vacinas, Produtos controlados, Substâncias perigosas e Insumos médicos. <https://www.ocasa.com/pt/logistica-salud-2/>

¹⁴⁰ Empresa internacional que fornece soluções de cadeia de suprimentos, enviando materiais em todas as faixas de temperatura para os locais dos investigadores, depósitos e diretamente para as casas dos pacientes <https://www.marken.com/about/what-we-do/>

¹⁴¹ Pequena pausa para @entrevistad@ atender uma ligação pessoal.

Então no caso, os enfermeiros e técnicos daqui vão para lá fazer o trabalho ...

Sim. Sim. Hoje mesmo a gente teve paciente lá. A técnica de enfermagem #E desceu¹⁴² para fazer a aplicação das medicações lá e para coletar os sangues que precisariam coletar.

Porque o que eu vi (que achei interessante e não sabia) que o técnico de lá me falou: cada patrocinadora, ela tem uma metodologia específica para você fazer a coleta, o tempo de condicionamento.

Sim. Sim. De centrifugação¹⁴³, de flotação¹⁴⁴.

Então é um pouco disso também né? De vocês terem uma pessoa já alinhada, afinada.

A gente treina. Porque se não, cada protocolo que entrasse a gente ia ter que treinar. Como a gente já é treinado, fica muito mais prático. E fora que tem toda uma burocracia de papel, que, quanto mais gente na equipe você tem, mais certificados, mais treinamentos. Então isso acaba dando muito mais trabalho do que ajudando.

E é uma maneira de vocês também terem um controle maior, porque é a equipe de vocês.

Sim. Aqui, a gente já sabe assim: se deu um erro, a gente já sabe de onde o erro veio (*risos*). Se foi meu, se foi da Técnica de enfermagem #E, se foi do Sub¹⁴⁵. É de alguém da nossa equipe¹⁴⁶.

Pelo que estou acompanhando em outros lugares, falam muito que: “a questão não é nem o erro, mas você saber monitorar da onde surgiu esse erro para reparar”.

Exatamente. Para poder reparar. É a questão da qualidade.

E no caso, os profissionais daqui, eles recebem pelas farmacêuticas, ou não?

Não. Na verdade a gente usa o interveniente administrativo¹⁴⁷ e essas pessoas são contratadas por este interveniente administrativo. Assim, é ... como que funciona aqui dentro do hospital? A gente tem um interveniente e, a partir do momento que a gente abre um processo lá dentro, é como se a gente tivesse um

¹⁴² O andar da UPC é abaixo do andar do Centro de Neuroendócrino.

¹⁴³ Centrifugação é o processo de separação de misturas utilizado para acelerar a decantação ou sedimentação, onde o corpo mais denso da mistura sólido-líquida deposita-se no fundo do recipiente devido à ação da gravidade. No saco do sangue posto em um tubo de ensaio dentro de uma centrífuga, os resultados após a centrifugação são: concentrado de hemácias (parte do sangue que contém os glóbulos vermelhos), concentrado de plaquetas (parte sólida do sangue) e plasma (parte líquida do sangue).

¹⁴⁴ Flotação é um método de separação de misturas heterogêneas sólidas e líquidas. Para tanto, são inseridas bolhas de ar no líquido, nas quais um dos elementos se adere e acaba se separando do outro elemento no qual estava misturado.

¹⁴⁵ Sub-investigador do ensaio clínico.

¹⁴⁶ Me parece que ter uma estrutura mais enxuta é desejável inclusive para rastrear possíveis erros de operações com maior facilidade.

¹⁴⁷ Referência a uma determinada fundação universitária ligada à Universidade #R. Esta fundação é uma instituição de pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, criada com a finalidade de dar apoio a projetos de pesquisa, ensino, extensão e de desenvolvimento institucional, científico e tecnológico, de interesse das instituições federais de ensino superior (IFES) e também das instituições de pesquisa. É a responsável por fazer a mediação entre as indústrias farmacêuticas (que pagam pelos estudos) e a equipe que trabalha no hospital (que recebe o pagamento pelo trabalho desempenhado no ensaio).

contrato com esse interveniente. Neste contrato, a gente pode contratar pessoas, comprar material, fazer prestações de serviços. E é daí que a gente faz esses contratos.

Entendi. Mas os recursos vêm a partir das farmacêuticas e eles repassam?

Das farmacêuticas. Sim. Na verdade, eles pagam pelo budget¹⁴⁸ e a gente faz o repasse de cada coisa que a gente programou.

Uma outra dúvida que eu tenho, é que #IP-Endócrino atua no Instituto Estadual #C.

Isso.

E você agora também exerce a coordenação de pesquisa lá.

Sim. De lá.

Qual a diferença em termos de pacientes e pesquisas desenvolvidas lá para aqui? Tem alguma diferença? Vocês estão migrando mais para lá?

Não. Na verdade o que é nosso está aqui. Lá é muito mais a parte neurológica. Para Neurocirurgia. Para Neurologia. É outra área que não Neuroendócrino. Neuroendócrino a gente continua aqui. Como ela é coordenadora de lá, houve uma necessidade de abrir um centro de pessoas que tivessem expertise para isso e a gente acabou inaugurando esse centro de pesquisa lá.

Mas lá também desenvolvem estudos farmacêuticos?

Sim. Farmacêuticos. De lá mesmo ...

Com a doença rara #AC¹⁴⁹?

Não. Doença rara #AC é aqui. O que é neuroendócrino. Os estudos de neuroendócrino continuam sendo desenvolvidos aqui.

Lá seria mais o que?

A parte de Neurologia de outros especialistas que tem dentro do Instituto Estadual #C. Só que lá teve uma necessidade de abrir um centro de pesquisa e aí precisavam de pessoas que já tivessem essa bagagem anterior. Então meio que a gente só que inaugurou.

Ah tá. Mas é muito mais focado em estudo mesmo Neurológico?

Isso. Neurocirurgia, Neurologia.

¹⁴⁸ Budget, termo em inglês que representa “despesas”. Envolve custos de repasse, como pro exemplo pagamentos aos centros por paciente inscrito (para cobrir procedimentos clínicos e testes laboratoriais). Muitos fatores contribuem fortemente para os custos do ensaio, incluindo o número de pacientes que os pesquisadores precisam recrutar para documentar o efeito do medicamento, quantos locais são necessários ao redor do mundo e a duração do ensaio em si.

¹⁴⁹ O nome da doença rara #A foi omitido por ser algo muito revelador de quem a pesquisa e, portanto, para proteger a identidade de #IP-Endócrino, foi omitido.

APÊNDICE 6C

Entrevista sobre roteiro de operações - IP-Gastro

Entrevista em 27/10/2020 às 09:00h realizada com #IP-Gastro (Investigador@ Clínica do Serviço de Gastroenterologia do Hospital #R). Entrevista realizada por áudio através da plataforma Zoom.

A primeira pergunta que eu tenho é se poderia descrever, em linhas gerais, como é que é esse fluxo (desde o seu aceite a um estudo; *feasibility*; a própria ministração da terapia; depois apuração dos dados), em linhas gerais mesmo, sintetizando. E depois, a partir desta narrativa, a gente pontuar algumas dúvidas minhas dentro desta trajetória. Poderia falar um pouco, assim, como é esse fluxo?

Então, é ... é, na verdade como a gente já tá há muito tempo fazendo, atuando nesses protocolos clínicos né, especificamente na minha área (talvez a gente seja um dos grupos, tirando o Rio Grande do Sul, que a gente seja um dos grupos mais antigos que continue atuando, né, principalmente em hospital público, em universidade pública né), então o que que acontece: eles¹⁵⁰ detectam né quem são as pessoas que já participam e que efetivamente incluem pacientes e essa coisa toda e convidam a gente. Primeiro eles fazem um levantamento se é viável aquele estudo, então muitas vezes a gente foi convidado para isso né, para conversar sobre a viabilidade, principalmente em relação a placebo, a não placebo, se acha que é factível ou não, enfim, antes de eles entrarem efetivamente com o estudo no Brasil. E aí eles mandam, eles detectam né, os diferentes centros (acaba que um centro acaba é, de alguma forma divulgando para eles que existe outro, assim a gente tem uma rede de centros né) e eles mandam então o *feasibility* e a gente dá uma lida nesse *feasibility*. E eles perguntam para a gente qual o nosso potencial de inclusão, né. E aí, em função disso, é ... essas respostas são dadas junto com a minha coordenadora de centro (porque tem uma parte prática, burocrática né, que é ela que domina) e aí a gente fica aguardando e depois eles fazem o convite para a gente participar. É, uma vez feito o convite né, é ... aí tem uma série de documentações que são enviadas para gente. Falando em linhas gerais: essas documentações galgam vários setores, não só do hospital, mas também da universidade e é ... tem que ter a participação de vários locais, a gente tem um setor lá de que agora faz toda essa parte de ... de enfermagem né. Se faz a infusão¹⁵¹ de medicamentos, se guarda os medicamentos, né, você tem uma sala, se você quiser você pode utilizar que é para fazer o atendimento ao paciente, enfim. É ... toda essa parte então vinculada ao paciente, onde ele vai fazer, observar, ou fazer um eletro, tudo tem sido feito lá¹⁵² e é ... a dispensação¹⁵³ da medicação também é feita lá. E toda a parte de atendimento, né (especificamente de atendimento ao paciente) pode então ser feito lá ou então é feito com a gente no próprio quarto andar¹⁵⁴ (que a gente tem uma sala para isso). E aí depois tem toda a outra parte específica né, em que um médico tem que escrever as coisas nos prontuários, ele tem cada, cada ... cada estudo tem uma rotina em termo de coleta de exames, depois ... enfim, depois tem toda a outra parte que a gente transporta, envia, tem a parte toda burocrática que precisa ser preenchida, a nível do computador. Às

¹⁵⁰ Referência às Farmacêuticas, que patrocinam os estudos.

¹⁵¹ Consiste na administração de fluidos, como nutrientes e medicamentos, diretamente em uma veia, por meio de uma agulha ou cateter esterilizado

¹⁵² Faz referência à Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário.

¹⁵³ A dispensação é o ato farmacêutico de distribuir um ou mais medicamentos a um paciente, geralmente como resposta à apresentação de uma prescrição elaborada por um profissional autorizado. Neste ato, o farmacêutico informa e orienta o paciente sobre o uso adequado do medicamento.

¹⁵⁴ Sala que é denominada: Centro de Pesquisa Clínica em Gastroenterologia. Trata-se do local onde foi realizada a primeira entrevista sobre história e trajetória profissional de investigador clínico.

vezes a gente faz exames endoscópicos¹⁵⁵ é ... específicos para avaliar o antes e depois da medicação, então a gente tem que filmar isso e a gente manda para uma avaliação a nível central, se eles concordam com a avaliação que a gente fez, enfim é mais ou menos isso o que acontece.

***156

Sobre essa questão que falou, que tem um *feasibility*, né?

Aham.

Mas existe, ao iniciar o estudo, algum encontro entre os vários centros do mundo para explicar melhor esse protocolo?

Não. Não.

Já se subentende que o protocolo vá sanar todas as dúvidas e orientar?

Não ... Não. Não. O que acontece, como são muitos anos, né, então isso vai variando com o tempo. Então, até uns dois anos atrás, nós éramos convidados para um evento para discutir isso (um evento específico). Depois a gente, no meio dos congressos internacionais, criava-se um espaço, aí a indústria queria saber se nós íamos ou não íamos (até para não ter que bancar o custo da ida da gente para lá) e nisso era feita uma reunião em que se discutia o que já tava desenhado. Na verdade, a grande frustração da gente é que a gente fazia perguntas e mostrava alguns erros, algumas coisas, né. E eles não aceitam: “porque já desenhou. É assim que vai ser”. E, quando vem para gente o estudo, nunca vem ... (como ele não é desenhado para o Brasil a gente acaba ficando sempre¹⁵⁷ ... e o entrave burocrático é muito grande, né, tanto a nível de CONEP, você tem que mandar o estudo para CONEP, depois ele tem que ser avaliado, aí o centro coordenador tem que mandar para os outros, cada um manda para o seu CEP, enfim ...). E aí dentro da universidade agora tem toda uma burocracia, porque agora vai para a procuradoria¹⁵⁸ cada processo desse. Então assim, é muito lento e acaba que a gente fica sempre é ... (muitas vezes nós e o pessoal todo da América do Sul) a gente acaba ficando meio que pro final¹⁵⁹. Então quando eles tem essa reunião, eles não estão abertos para nenhum tipo de mudança, apesar de você questionar determinadas coisas que muitas vezes são inerentes aos nossos países, né. Onde você não consegue é por exemplo: “ah quem é que faz IGRA¹⁶⁰?”, mas quem que faz IGRA? A gente não tem como fazer IGRA, não tem o dinheiro¹⁶¹. “Ah eles vão pagar, não vão pagar”. Então enfim, então acaba sendo um encontro mais para dizer o que eles querem e

¹⁵⁵ Normalmente é solicitado pelo gastroenterologista após o paciente se queixar de dores de estômago, dificuldade ou dor para engolir, queimação, vômitos ou quaisquer desconfortos em regiões onde os órgãos do sistema digestivo estão localizados. É um exame capaz de analisar a mucosa do esôfago, estômago e duodeno (primeira parte do intestino delgado). É feita através de um tubo flexível (conhecido por endoscópio) que possui um chip responsável por capturar as imagens do sistema digestivo através de uma câmera.

¹⁵⁶ Redirecionando para o roteiro, com a próxima pergunta.

¹⁵⁷ O que quer dizer é que o Brasil é chamado depois que os principais países do Hemisfério Norte integram o estudo e se observa uma necessidade, de somente depois, chamar outros locais. O que mostra que para as patrocinadoras o Brasil não tem uma relevância particular. Não é um ponto de passagem obrigatório.

¹⁵⁸ A Procuradoria Federal da Universidade é órgão de execução da Advocacia-Geral da União (AGU), e tem por função prestar consultoria e assessoria jurídica aos dirigentes da Universidade. No exercício de suas atribuições institucionais, os Procuradores Federais elaboram pareceres nas matérias em que, por força de lei, deva necessariamente se manifestar ou, também, em matérias que lhes sejam encaminhadas pela Administração da Universidade.

¹⁵⁹ Em linhas gerais, pesquisadores da América do Sul costumam ser integrados aos ensaios bem depois dos demais, quando todo o desenho já foi pensado e decidido.

¹⁶⁰ Teste IGRA - Ensaio de liberação de interferon-gama. ensaios de detecção de interferon gama em amostras de sangue. São testes médicos usados no diagnóstico de algumas doenças infecciosas.

¹⁶¹ Enquanto o PPD (outro tipo de teste que detecta infecções) custa menos de R\$ 10, o IGRA, em laboratórios privados, custa em torno de R\$ 250, R\$300.

infelizmente eles não são muito abertos para o que a gente, para os questionamentos que a gente tem quando vai colocar, na prática, o estudo.

Entendo. Entendo. E falando um pouco (comentou que tem uma coordenadora que cuida dessa parte mais burocrática), existe uma equipe local que lhe auxilia, muitas vezes deve delegar funções. Eu poderia saber melhor, da equipe da Gastro, do Serviço de Pesquisa Clínica da Gastro, quem compõe a sua equipe? Que tipo de profissionais?

A gente tem. A gente tem uma Coordenadora (uma biomédica¹⁶²), tá? E ... ela já tá trabalhando comigo já há muitos anos. Tem agora uma assistente dela, que começou recentemente (acho que talvez vai fazer um ano agora, não sei nem se tem um ano) que também era uma pessoa que era do Amazonas que veio agora para o Estado X e agora tá trabalhando com a gente. E a gente tem é ... um número variado de sub-investigadores, mas em torno de dois. Porque os nossos estudos não são estudos de grande escala, tá? Você não põe muitos pacientes. Então não há necessidade de se fazer uma equipe muito grande. E a gente tem uma secretária também, uma secretária compartilhada, do próprio serviço.

Cuida mais desta parte de documentação? Preparação de documentos?

Não, mais de entrega¹⁶³. Trazer, levar. Essa parte mais física, entendeu?

Os sub-investigadores são residentes ou geralmente médicos já formados?

Você tem de tudo. A gente começa a introduzir eles na época da residência, mas tem algumas pessoas que mesmo depois de formadas continuam com a gente.

Entendi. E existe também uma estrutura que vocês utilizam da UPC¹⁶⁴. Lá (talvez não saiba, tudo bem se não souber), que característica de profissionais ali que indiretamente ou de uma forma (não vou dizer terceirizada), mas auxiliam também no serviço da sua equipe?

Então. Toda essa parte de infusão ... lá eles tem, acho que tem biomédicos, a gente tem enfermeiro, tem médico e tem ...

Farmacêuticos?

Farmacêuticos. Isso! Então toda a parte de guarda de medicamentos, ou então a elaboração das infusões. Tudo é feito lá.

Entendi. E a respeito da ... da questão mais de documentos né. É ... eu acredito e, pelo que eu estou coletando de dados em campo, que é uma enormidade de documentos que vocês tem que registrar, né? Um controle muito minucioso e na sua função, de investigação principal, fatalmente esses documentos passam pelas suas mãos, pela sua chancela. Acho que existe muito a cobrança da assinatura, de validação desses documentos. Poderia falar, em linhas gerais, quais, desses principais documentos, que passam por sua mão? Que é necessário uma chancela durante o processo do ensaio.

¹⁶² Profissional que estuda o corpo humano e como ele e suas células se comportam diante de bactérias, vírus e outros organismos. Com suas análises, ele busca soluções científicas para produzir medicamentos e vacinas que combatam enfermidades. O biomédico não realiza cirurgia ou prescreve medicamentos, mas faz pesquisas e testes laboratoriais necessários para encontrar a cura e prevenção de diversas doenças.

¹⁶³ Refere-se ao trabalho de correspondência e encomendas, de expedir as amostras, de receber os kits.

¹⁶⁴ Unidade de Pesquisa Clínica, situada no Hospital para comportar ensaios no hospital. Estrutura revitalizada a partir das políticas iniciadas pelo Governo Lula e destinadas ao fortalecimento da pesquisa clínica no Brasil.

Ah passa tudo né. Passa tudo! Então passa desde os contratos, passam os exames laboratoriais (que eu tenho que rever, checar se tá tendo algum tipo de problema em relação a eles), passa é ... todos os laudos passam, a parte de prontuário passa toda, se tiver algum evento adverso eu tenho que assinar, então passa tudo praticamente.

Entendi. Pontuando um pouco melhor, é ... sobre ... aquela salinha (eu não sei também se ela é mais profunda), mas que me atendeu, que a gente conversou da primeira vez. É o Serviço de Pesquisa Clínica da Gastro né?

Isso.

A estrutura dali comportaria basicamente o que dentro deste processo (Em termo de equipamentos ou guarda de documentos)?

É. Toda a guarda de documentos é feita pela gente.

O arquivo-fonte¹⁶⁵ né?

É. Dependendo, tem que guardar os documentos entre 5 e 10 anos. Então a medida que ... e a gente guarda todos os kits (kit de coleta¹⁶⁶, kit de envio¹⁶⁷, as caixas), toda essa parte fica lá. E os *binders*¹⁶⁸ dos pacientes também ficam lá. Então toda a parte de papelada fica lá.

Ah sim. E aí, só então ratificando: ali na UPC seria, basicamente, o atendimento aos pacientes (o ambulatório) ...

Isso. E a medicação.

... E a medicação. Entendi.

Isso.

Essa parte de exames, pelo que eu observo, às vezes ela é muito centralizada. Muitos exames nos ensaios acabam é ... que são amostras biológicas enviadas para se fazer o exame num local central. Mas no caso da Gastro, alguns exames ocorrem no hospital? Ou no Serviço da Gastro? Como seria?

Isso. Os exames endoscópicos é ... não há necessidade de a gente fazer tudo no HU, porque na verdade existe uma planilha de valores, né. Então eu poderia tá fazendo isso fora, tá? Mas, normalmente, a gente

¹⁶⁵ Conjunto de todos os documentos gerados durante o ensaio clínico.

¹⁶⁶ Coleta de amostra de todo material biológico, líquidos, secreções, excreções, fragmentos de tecidos, obtidos do corpo humano. Dependendo do tipo de amostra a coleta do material é dirigida a tubos, microtubos, frascos de vidro ou plástico, estéreis, vedados de forma a impedir vazamento durante o transporte futuro. Coletas de sangue, por exemplo, são realizadas em tubo de coleta do tipo Eppendorf ou criotubo.

¹⁶⁷ Para o transporte podem existir várias “camadas” de acondicionamento”, sendo elas: embalagem primária, dotada de dispositivo que garanta vedação à prova de vazamento e impermeável para amostras líquidas; embalagem secundária (de material resistente de forma a conter a embalagem primária, à prova de vazamento); embalagem terciária (rígida, resistente, de tamanho adequado ao material biológico transportado, e dotada de dispositivo de fechamento. Por exemplo: uma caixa térmica). Para envio para locais distantes são utilizadas caixas térmicas com gelo (embalagem terciária). No interior desta caixa pode ser incluído também um volume de plástico bolha, ou outro tipo de material que impeça que a amostra fique solta no interior da caixa, se movimentando.

¹⁶⁸ Binders significam os fichários. São as pastas dos pacientes.

acaba fazendo tudo lá no próprio hospital. Então toda essa parte de exames, é ... que sejam endoscópicos, são todos feitos lá. Os exames de sangue, a gente, muitas vezes a gente colhe né, nossos, se o paciente já era originário do próprio hospital, como um *backup*¹⁶⁹ (porque às vezes demora muito a chegada do resultado dos exames a nível central). A central que eu digo é que pode ser feita dentro do próprio país, pode ser fora do país também. Então dependendo do que eles querem, do que eles acham que é melhor, muitas das amostras vão para eles, fora do país. Então leva muito tempo. Então às vezes tem que ter uma tomada de decisão e, dependendo, às vezes, a gente faz esses exames no próprio HU.

Se eu entendi bem: mas essa parte de exame de sangue, mais simples (hemograma), ela é feita na UPC, não?

É. Tudo coletado, exatamente. Tudo coletado pelo técnico (deve ter um técnico lá né) que colhe material.

Na UPC?

É.

Mas aí o processamento é num laboratório no HU, mas fora da UPC né? Seria isso?

É ... A gente tava fazendo (agora eu não sei como é que tá), mas a gente tava fazendo é .. essa preparação fora. Eles colhiam e a gente preparava e depois enviava¹⁷⁰.

Ah tá, enviava a amostra né, centrifugada¹⁷¹?

Isso. A gente tava fazendo a centrifugação fora.

Mas aqui no Brasil?

Não. Tudo aqui. A gente prepara a amostra e manda para eles.

Isso. E é costume ser (pelo que eu percebo tudo é minuciosamente tratado no contrato né, o que vai ser orçado o que a patrocinadora vai entrar de custos), mas existe (pela longa experiência d@ professor@), nos ensaios, casos em que a patrocinadora tenha custeado alguma infraestrutura básica para comportar os ensaios no HU, ou geralmente ...

Não. Não. O financiamento, assim, nem computador eles dão para a gente. Eles não dão nada para a gente.

É aquela coisa bem pontual né?

É. É.

Entendi.

¹⁶⁹ O Backup é no sentido de que, caso o cronograma tenha a ameaça de ser comprometido, ter a amostra também no domínio local de forma que o diagnóstico (embora muitas vezes não desejável) seja feito no local, em função do curto prazo disponível. Assim não tenho a dependência irrestrita de esperar o resultado em maior tempo, vindo de fora, pois o percurso (o transporte) pode implicar em consumir mais o prazo.

¹⁷⁰ A UPC coleta a amostra, mas o preparo (exemplo: centrifugação) é feito fora do hospital através de um serviço contratado.

¹⁷¹ A centrifugação é um processo usado para separar ou concentrar materiais suspensos em uma solução. No laboratório é empregada para obter plasma e soro livre das hemácias, sedimento de líquidos biológicos, dentre outros.

E o pagamento é feito para o paciente. Antigamente tinha uma verba para ... , pro P.I¹⁷²., já não tem mais. É uma coisa bem pontual. E a única coisa que a gente recebe no início é um ... um ... como se fosse um dinheiro anterior, exatamente para bancar todo esse processo de papel, de ida e volta. O trabalho que a gente tem é enorme né, antes do processo começar, burocraticamente falando. Então às vezes o estudo nem vai adiante¹⁷³, entendeu? Aí tem que ser pago essa parte do nosso trabalho.

Falando um pouco a esse respeito, eu acho que grande parte desta burocracia inicial é pela aprovação junto às autoridades regulatórias (CEP, CONEP, ANVISA). Existe todo um trabalho anterior para que um estudo consiga inscrever o paciente, né? Seria um pouco isso?

É. E dentro da própria universidade agora você tem que passar, tem um fluxo diferente: tem o CEP, mas você tem que passar pela procuradoria, aí você tem que mandar para a fundação¹⁷⁴. É meio complicado, entendeu? Perde muito tempo.

Entendi. Mas a esse respeito, a minha pergunta seria a seguinte: essa atividade que acredito que existe grande parte de energia, de tempo ali fazendo ... ela é feita pela sua coordenadora de pesquisa? Ou existe uma CRO¹⁷⁵ que terceiriza este serviço?

Não. Não. Na hora que a gente recebe as cópias de contrato, a gente vai checar todos os documentos, né, uma vez que já tenha sido aprovado pela CONEP, pelo centro¹⁷⁶ ... é pelo centro organizador inicial e é ... a gente faz tudo.

Entendi. Seria um trabalho da própria coordenadora que você também acompanha?

É. Da equipe.

Da equipe né.

Isso.

¹⁷² Principal Investigator (PI) - Investigador principal. Pesquisador responsável pelo ensaio clínico em um determinado centro.

¹⁷³ Estudos em geral são competitivos. Existe uma corrida entre centros de pesquisa de diferentes partes do mundo para inscrever os pacientes voluntários até que o número total estimado de pacientes seja atingido. Então muitas vezes o número pode ser atingido antes que uma localidade efetivamente tenha selecionado e inscrito um paciente, o que não exclui que parte de um trabalho inicial tenha sido desempenhado pelo centro e deva ser remunerado.

¹⁷⁴ Referência a uma determinada fundação universitária ligada à Universidade #R. Esta fundação é uma instituição de pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, criada com a finalidade de dar apoio a projetos de pesquisa, ensino, extensão e de desenvolvimento institucional, científico e tecnológico, de interesse das instituições federais de ensino superior (IFES) e também das instituições de pesquisa.

Fundações de apoio são cada vez mais usadas na intermediação de serviços. No caso dos ensaios entre a celebração de acordo entre o HU e patrocinadoras farmacêuticas. Há uma crítica sobre o que representam quando contribuem para que torne a universidade um espaço público gerando produtos privados.

¹⁷⁵ Contract Research Organization (CRO). Traduzindo “Organização Contratada para Pesquisa”. Trata-se de uma empresa contratada pelo patrocinador para realizar de forma terceirizada uma ou mais obrigações relacionadas ao estudo. Ela assume parcialmente ou totalmente as atribuições do patrocinador em um determinado território através de um regime de contrato. Algumas atribuições características de CRO’s podem ser: seleção dos investigadores, monitoramento de um estudo, análises estatísticas, elaboração de protocolos.

¹⁷⁶ Ao que parece existe um centro coordenador nacional em que representa os demais centros coparticipantes no Brasil, junto ao CONEP e depois cada Centro no Brasil submete o projeto ao seu CEP local relacionado.

Ah tá. E sobre o recrutamento dos pacientes, a questão da inscrição, né ... Eu acho que até a gente conversou um pouco naquela primeira conversa, mas esse trabalho, de selecionar os pacientes, ele é basicamente um trabalho com os pacientes que já se tratam no serviço da Gastro no HU? Eles são encaminhados?

É ... dependendo do estudo, dependendo da necessidade de alguns colegas (que a gente tem contato né), é ... a gente consegue incluir pacientes de fora do hospital. Porque é assim, os pacientes do hospital, como eles são eternos né (só saem quando se mudam do estado ou quando morrem né, basicamente), é ... eles, eles ficam eternamente lá. Então eles passam, essas doenças passam por diferentes fases e, diante disso, eles já usaram vários medicamentos. Então, muitos dos protocolos, quando eles querem um paciente que seja totalmente virgem de um determinado tratamento, como por exemplo, terapia biológica, é mais difícil de você encontrar no Fundão, porque são pacientes que já foram ... até já participaram de outros estudos, entendeu?

Já tinham uma assistência né?

É. Então, assim, esses, esses que a gente chama de *naive*¹⁷⁷, né? Esses tem que ser mais externos, já que a gente não tem, no HU, uma entrada muito grande de pacientes “novos” e eles são eternos. A nossa capacidade de atendimento, apesar de sermos quatro ambulatórios, a nossa capacidade de atendimento também é limitada. Então, uma vez que ele entra, então fica difícil ele sair. E aí você não tem como ficar atendendo tanta gente, cada vez que você amplia mais ambulatório ele vai se esgotar rapidamente (porque não são muitos os hospitais especializados nesse tipo de doença que a gente faz, que é a doença inflamatória intestinal). Então acaba que vem de fora. Os colegas trazem de fora os pacientes como uma alternativa de tratamento que eles não teriam, entendeu (lá fora)?

Entendi. E ... no momento que o paciente inicia uma determinada terapia experimental no estudo, poderia enfatizar um pouco mais detalhadamente o que que demanda das suas ações, ou da sua equipe, durante esse momento? Eu acho que tem, geralmente tem um questionário longo, né (de averiguação) ...

Vários questionários. Tem vários questionários, onde se avalia ... é ... desde a parte clínica, até exames, essas coisas. Porque a gente faz um pré-rastreamento na verdade. Não é o paciente que tá em atividade e: “pronto”. Não! A gente avalia tudo. A história de doença dele, o que que ele já usou e a gente explica né (tem o consentimento informado), a gente explica como é que funciona o estudo clínico; o protocolo clínico; que ele pode estar usando inicialmente o placebo ou não; quanto tempo isso vai durar; e o que que vai acontecer se ele piorar durante o estudo. Então a gente explica exatamente o que vai acontecer e, uma vez que o estudo terminar, ele volta para o médico dele. Nada impede dele continuar fazendo atendimento com o médico, só que o médico não vai poder mexer na medicação, se não ele vai ter que sair do estudo. Basicamente é isso: a gente explica tudo, muitas vezes eles vão com a família, um familiar e aí eles verificam se eles querem ou não entrar ou participar do protocolo. A gente diz que eles vão ter dias certos para fazer isso, muitas vezes vão ficar no hospital durante esse atendimento, enfim ... eles até, assim, muitos que são do próprio hospital eles até gostam né. Quando eles vão para o ambulatório eles ficam esperando três horas para serem atendidos e ali não, ali é um setor especial né.

Tem um contato mais direto também com o médico, talvez?

É. E se ele passa mal, tem uma dor de barriga no domingo, ele tem com quem falar. E no hospital, de uma maneira geral, não tem né.

¹⁷⁷ Naive - “Naive Drug Population”. População virgem de tratamento. Indivíduos que não foram submetidos a um tratamento anterior para a doença que está sendo objeto do fármaco em teste.

Ah sim. Mas só para eu entender: geralmente são várias visitas durante um estudo? Ele tem um acompanhamento periódico?

Não, às vezes a gente tem pesquisa que dura cinco anos.

Aham. E aí é o que falou, passa uma sensação de maior segurança, porque dentro destes cinco anos, de certa forma, ele tá com o atendimento médico ali mais personalizado talvez, em que ele possa recorrer.

Isso. Não e a gente conversa, por exemplo: como essas nossas doenças, elas dão mais em pessoas jovens, a gente conversa com as mulheres: se elas querem engravidar (porque durante o estudo não pode engravidar). A gente fala uma porção de coisas para elas, entendeu? Então, assim, você tem muitas coisas para conversar sobre o que vai acontecer na vida dela durante os próximos cinco anos. A gente sabe que há uma queda, né ... de ... de manutenção destes pacientes. Isso é normal. Então, muitas vezes, eles acabam saindo, certamente, por exemplo, no caso das mulheres, que querem engravidar, elas tem que sair do estudo né. E a gente conversa sobre isso, ou então o paciente que de repente precisou fazer uma cirurgia, ou , se por exemplo, ele teve um efeito adverso da medicação, como é que a gente vai se comportar. Então tem várias coisas que precisam ser conversadas, antes e durante esse acompanhamento.

Uma última questão em relação a essa situação das visitas e os encontros: os questionários ou as perguntas, as questões de investigação ali, ou de levantamento do paciente, elas são muito padronizadas ou tem uma liberdade do médico, pela sua percepção também fazer determinadas perguntas, que julgue necessário?

Não. Não. Você pode conversar sobre tudo. Você tem uma entrevista, uma consulta, você pode conversar sobre tudo, mas você tem um cronograma, um organograma na verdade, de coisas que você precisa anotar no prontuário.

Entendi.

E tem questionários de qualidade de vida, enfim ... de atividade de doença, se ele consegue manter a atividade dele laboral. Então tem várias coisas que já vem pré-prontas. Para cada, para cada consulta dessas, você tem um cardápio que pode ser diferente.

Entendi. Entendi. E a respeito das monitorias (que elas ocorrem ao longo do estudo), o que que geralmente é observado por estes monitores? Quais registros eles procuram pesquisar?

É ... tudo! Eles pegam os prontuários, eles pegam os prontuários, dão uma olhada, veem a cada consulta o que foi dito, o que foi escrito. Por exemplo: “o paciente refere que tem febre, tomou novalgina”. Ele quer saber quantas gotas durante quanto tempo, se a febre cedeu, enfim. É muito minucioso. Cada evento que você coloca você tem que descrever quando começou, quando terminou, o que aconteceu, o que a pessoa fez e se pode estar relacionado ao uso da medicação, enfim. E isso tem que bater com aquilo que foi colocado no software deles, porque a gente imputa todas essas coisas que são feitas a nível de ambulatório pelos médicos são colocadas em um ... um ...

Um sistema?

Um formulário. É! Um sistema deles. E quando há efeitos adversos você tem que registrar. Então eles avaliam porque você fez isso, porque não fez aquilo, porque que saiu, porque que entrou.

***178

... também como proceder em cada situação que não tá muito definida no ... no protocolo “se pode entrar, se não pode entrar; se pode fazer aquela notificação, se não pode”. Então são várias coisas que são avaliadas e depois eles deixam uma lista de coisas quando a gente tá presente (porque a gente não tá lá o dia inteiro, eu faço outras atividades). Então quando eu já sei que vai ter uma monitoria né, geralmente a gente tenta marcar para aquele dia que eu vou estar o dia inteiro no hospital, então a gente tira as dúvidas né. Tira as dúvidas, ou com o sub-investigador (se for uma coisa relativa é ... ao atendimento propriamente dito, que ele esqueceu de escrever no prontuário), ou é comigo (para a gente entender o que que ficou faltando, qual foi o papel que deixou de ser assinado), enfim: é bem minucioso.

Uma pergunta que eu esqueci de fazer: é sobre a medicação. É uma medicação que já vem pronta¹⁷⁹ ou ela tem que ser preparada, ali na UPC?

Tem dos dois tipos.

Dos dois tipos né. E ela precisa também de um acondicionamento, muitas vezes específico, de temperatura, que só ali a UPC ...

Isso. Por isso que a gente não fica com ele, em função do gerador. Eles têm um gerador específico.

Ah tá. Porque aí, se faltar luz (que é muito comum na Universidade #R), ele segura.

Isso. Isso. Se não você perde tudo.

Esse sistema é um sistema desenvolvido pela patrocinadora, onde você imputa os dados?

É. Isso.

***180

Durante ou ao final do estudo, seu centro de pesquisa envia muitos dados para patrocinadora (acredito) e tem também essa questão também do envio das amostras biológicas, né? Mas o que que basicamente é enviado? Tudo, sem exceção, é enviado?

Desde biópsia até sangue, fezes. Tudo necessário.

Aham. E essa parte mais de dados, ela viaja, vamos dizer assim, ela tramita para a patrocinadora toda por esse sistema?

(silêncio) ... É. A gente tem o interveniente¹⁸¹ né. A gente tem o CRO. Na verdade assim, então passa assim: a monitoria é feita por eles. Não é pelo responsável efetivo do ... do protocolo né, mas você tem esse

¹⁷⁸ Corte da entrevista por problema momentâneo de conexão.

¹⁷⁹ Referência aos medicamentos manipulados, ou seja, aqueles personalizados de acordo com demandas específicas. Em oposição aos medicamentos com dosagens padronizadas.

¹⁸⁰ Pausa momentânea para seguir com a próxima questão.

¹⁸¹ Uma organização de pesquisa por contrato (CRO) é uma empresa que fornece suporte às indústrias farmacêutica, de biotecnologia e de dispositivos médicos na forma de serviços de pesquisa terceirizados por contrato. Um CRO pode fornecer serviços como desenvolvimento biofarmacêutico, desenvolvimento de ensaio biológico, comercialização, pesquisa pré-clínica, pesquisa clínica, gerenciamento de ensaios clínicos e farmacovigilância.

intermediário. O intermediário é que faz todas essas questões. Então a gente tenta tirar dúvida com eles e, se a gente não consegue, a gente vai até a nível central, lá fora.

Aham. Mas, assim, o envio destas informações partem de seu centro e vão direto para a patrocinadora? Não tem uma intermediação da CRO? Ela mais presta um suporte?

Não. Ela, ela ... a CRO faz a leitura, que nem a gente faz né. Ele pode receber, ela recebe, tem a capacidade de ver porque ela tem que comparar com aquilo que foi registrado no ... no prontuário né. Entendeu? Para tentar fazer as correções necessárias.

Aham. Perfeito. A última pergunta. Aqui é mais um olhar seu em relação a todo esse trabalho desempenhado. O que que considera que demanda maior atenção, energia e o tempo, dentro deste trabalho complexo, minucioso, de realizar um ensaio do início até a ponta? O que mais lhe demanda em termos de atenção, energia.

É. Vamos falar da equipe de uma maneira geral?

Sim. Perfeito.

Eu acho que essa parte burocrática ela é muito complexa, sabe? Eu acho que a gente leva muito tempo é ... tentando vencer a cada etapa dessas. Não to dizendo que não seja necessário, mas a gente tá tentando simplificar isso no HU. A gente teve uma reunião com o procurador e a questão das fundações, e às vezes tem duplicidade de locais que você tem que encaminhar, aí a pessoa quer saber por que que tem que assinar. Você tem mudanças de pessoas em diferentes cargos, a cada eleição na Universidade #R muda tudo. É um recomeçar eterno. As pessoas não entendem, não entendem mesmo o que que é um protocolo clínico. Se você for na universidade você tem protocolos que são da Física; da Química (que são totalmente diferentes). Então eles não entendem muitas vezes na Reitoria o que é um protocolo para o ser humano. É muita burocracia e muito desgaste, sabe, a cada etapa dessa. Porque o que nos preocupa muito é que estes estudos são competitivos. Então se a gente já começa já tarde (porque já colocaram o pessoal da Europa e dos Estados Unidos), usam a gente, como os países do Oriente, porque tem um número maior de pacientes que nunca foram submetidos a algum tipo de tratamento, porque precisam e não tem condições nem de acesso público, nem a nível privado dessas medicações. E a gente tem que correr atrás, entendeu? E correr atrás vencendo uma máquina burocrática que é lenta, que não tem uma atenção especial e que geraria dinheiro, você forma pessoas, não é? Quantos dos nossos residentes agora são responsáveis por protocolos clínicos a nível privado? Entendeu? Das empresas privadas. Então é muito desgastante nesse sentido. E os nossos doentes, são doentes, especificamente quando se fala em doença inflamatória intestinal, são doentes difíceis também né. Porque a doença não é uma gastrite que você vai tratar e:” vamos ver se o remédio vai dar certo, se não vai dar certo e pronto”. Não! Eles tem muitas nuances, sabe? São doentes muito complicados, então por isso mesmo você tem que é ... assim ... você tem que não só dizer para o paciente que existe essa possibilidade né, mas efetivamente você acreditar que pode ser uma possibilidade. Então, assim, quando a gente chama um paciente desses para participar, está pensando no benefício, né? A gente já viu que tem locais em que colocam doente né, sabendo que não vai dar certo, porque o protocolo permite que você tenha uma quantidade x de pacientes que não conseguiram entrar, por exemplo, entendeu? Então ele paga por isso, para cada demanda que você me inscreve ele paga por uma não entrada. A gente faz uma pré-seleção. A gente faz o pré do pré. Então quando a gente coloca um doente, a gente tem quase, assim, 80% de certeza que ele vai conseguir entrar. Pode ser que ele não consiga entrar por causa de algum exame, por alguma coisa que foi achada em última instância, mas a ideia nossa é sempre beneficiar o paciente, trazer uma possibilidade outra que ele não vai ter nunca no serviço público. E isso cria um desgaste muito grande, porque toda essa máquina né, que dificulta (não to dizendo que não tenha que ter legislações e segurança),

entendeu? Mas é uma máquina que dificulta e a gente tá sempre brigando, o tempo todo, para a gente conseguir ir adiante. Então, assim, é muito desgastante, o que eu posso dizer. Muitos colegas já desistiram de fazer isso.

Entendo. Porque o propósito é proteger o paciente, mas esse excesso de burocracia acaba penalizando o paciente, fazendo o sentido contrário.

Exatamente. Exatamente.

APÊNDICE 6D

Entrevista sobre roteiro de operações - CE-UPC

Entrevista realizada presencialmente, em 12/11/2020, com @ Coordenador@ de Enfermagem da Unidade de Pesquisa Clínica - #CE-UPC, do Hospital Universitário #R. A entrevista ocorreu na sala da Coordenação de Enfermagem, por volta das 11h:15m, logo após visita pelas instalações da UPC.

Eu tenho dúvidas sobre a estrutura da UPC.

Aham

Tinha um documento do Ministério da Saúde de 2010¹⁸² que falava da reforma da UPC, de cada Unidade, no que incluiu, reformou, restaurou e até ampliou. E nesse documento falava que aqui a UPC, tinha uma organização, uma estrutura, acho que em três pilares. Seria uma coordenação técnica, uma de enfermagem e uma coordenação farmacêutica. Ainda existe essa organização? E na organização presente, qual seria sua competência na Unidade?

Então, existe. A gente tem um manual de qualidade, que eu escrevi bem no início do trabalho, na organização administrativa. E ... a gente tem a coordenação, @ coordenador@ técnica, no caso é médic@ e é @ Doutor@ #Neurologista¹⁸³. Eu sou @ coordenador@ de enfermagem “#CE-UPC¹⁸⁴” e o coordenador de farmácia a gente não tem, a gente tinha, mas ele faleceu, que era @ farmacêutic@ #D. E hoje em dia eu tenho dois farmacêuticos que trabalham em comum acordo e a gente não tem um nome para o coordenador. Se eu tivesse que ter um coordenador técnico para farmácia, teria que ser um servidor e eu tenho ess@ servidor@ que no caso seria @ Farmacêutic@ #C que é servidor@ e que seria a coordenador@ da farmácia. Mas assim, a gente trabalha muito bem com os dois farmacêuticos e a gente não precisa desse título, mas assim, a gente trabalha bem, é bem unido. Cada um sabe exatamente aquilo que se tem que fazer, entendeu? A gente já tá 12 anos e o papel de cada um é conhecido por todos, entendeu? Então título mesmo, não faz muita diferença, tá?

E dentro das suas competências específicas, na coordenação de enfermagem, o que abarcaria?

Então, o que abarcaria é tudo (*risos*). É toda organização da unidade, o planejamento das atividades. Eu é que fico em cima se estamos fazendo as cobranças devidas, né? Eu é que fico em cima para saber se o paciente veio ou não veio e peço para a secretária ligar para a coordenadora. Eu quem vou ver se o menino

¹⁸² ISBN 978-85-334-1750-2 . Produção de 2010 do Ministério da Saúde de nome: “Rede Nacional de Pesquisa Clínica”. Uma publicação que (à época) revelava o panorama atual da RNPC, materializado pelas dezenas de hospitais universitários que receberam recursos e construíram e/ou ampliaram suas unidades de pesquisa clínica, tal como a unidade de pesquisa clínica que investigo.

¹⁸³ @ Coordenador@ técnica é Neurologista e também atua na condução de ensaios clínicos em sua linha de estudo, mas não se trata de #IP-Neuro que acompanho mais de perto neste estudo. Trata-se de outr@ investigador@ da área de Neurologia do mesmo hospital.

¹⁸⁴ As referências a@ entrevistad@ serão daqui em diante representadas por o pseudônimo #CE-UPC, acrônimo para “Coordenador@ de Enfermagem da Unidade de Pesquisa Clínica”.

do laboratório está correto no que ele está fazendo. Quer dizer, eu fico em supervisão constante do trabalho de todo mundo, até mesmo da farmácia, entendeu? Eu vejo se eles estão com alguma dificuldade no recebimento de algum medicamento. E eles também sempre me chamam. “#CE-UPC, a gente tá com dificuldade”. “#CE-UPC, o pessoal do estudo está criando confusão com a gente”, aí eu vou lá e resolvo, entendeu? Então, na verdade, eu fico atenta a todo esse planejamento diário da unidade.

Seria mais ou menos assim, como num ensaio clínico que você tem o investigador principal e se tem o coordenador de pesquisa, você faria mais ou menos este papel¹⁸⁵?

Na verdade eu sou a coordenadora da UPC mesmo. Eles me vêem como coordenadora. Eu é que vejo se vai faltar alguma coisa. Eu é que faço as compras. Eu é que vejo se as certificações estão dentro do prazo. Eu que vejo tudo. Eu que vejo como é que está sendo feito o pagamento. Eu fico em cima da minha secretária “Você já cobrou? Fulano já pagou?” Ou seja, eu é que administro mesmo, entendeu?

Perfeito. Me esclareceu bem. E ... você me mostrou muito bem cada setor aqui, mas se você pudesse (em linhas gerais mesmo) me dizer como é essa rotina da UPC quando começa a receber um ensaio até o final. Você poderia me dizer?

Quando um pesquisador procura a gente, eles procuram porque eles também são, é ... é vamos dizer assim ... é ... o patrocinador exige a eles certas condutas que, no reduto dele, ele não tem, como por exemplo: controle de temperatura, se ele tem *freezer*, uma geladeira ligada ao gerador, entendeu? Se ele tem curso de IATA¹⁸⁶, curso de boas práticas¹⁸⁷. Às vezes o pesquisador ele não tem isso e ele vai procurar a gente porque o patrocinador exige dele essa conduta, tá? Então, é ... ele procura a gente. Ele diz que vai ter uma pesquisa. Aí que a gente começa a participar de algumas reuniões com o patrocinador, para saber qual é a pesquisa também. E se a gente tem “perna” também para dar assistência a essa pesquisa.

É o *feasibility*? Seria?

É ... o *feasibility*, na verdade, o pesquisador responde. Porque o *feasibility* vai dizer para o patrocinador se ele tem banco de dados suficiente para dar a resposta que o patrocinador quer. Aí depois sim, ele pergunta como é esse centro dele.

Entendi.

E aí ele joga a gente para ser o centro dele, tá ok?

Aham.

¹⁸⁵ Talvez a analogia não tenha sido a melhor, mas foi no sentido de confirmar se #CE-UPC realizaria algo similar por ser um trabalho centrado no suporte às atividades de pesquisa, no operacional envolvido.

¹⁸⁶ International Air Transport Association (IATA), ou o acrônimo português: AITA (Associação Internacional de Transporte Aéreo). Trata-se de uma certificação técnica fornecida para as competências de embalar, marcar, rotular e documentar remessas de mercadorias perigosas via aérea, no caso da pesquisa clínica: amostras biológicas. Também abrange diretrizes de segurança e proteção. No Brasil, os instrutores são credenciados pela ANAC (Agência Nacional de Aviação Civil) para o oferecimento dos cursos e fornecimento das certificações.

¹⁸⁷ Conhecimentos dos princípios éticos e científicos das Boas Práticas Clínicas para aplicação no desenho e condução dos estudos clínicos. As diretrizes visam garantir a condução ética e a base científica dos estudos clínicos desde sua concepção até a divulgação de resultados. Foram definidas em 1996, na forma de um manual, pela Conferência Internacional de Harmonização dos Requerimentos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso em Humanos.

Aí o patrocinador vem me perguntar: “Ah, vocês têm isso? Vocês têm controle de temperatura?” Né, tudo que você viu¹⁸⁸. E aí, eles ... eles ... colocam a gente como participante da visita. Aí o patrocinador vem né, aí normalmente o coordenador da pesquisa deste pesquisador faz toda a parte regulatória do estudo. Aí, se ele for aprovado pelo CEP, aí o patrocinador deve marcar uma visita de iniciação. Nessa visita de iniciação eles vem apresentar o estudo propriamente dito para a gente e aí é que começa mesmo o caminhar de tudo, que vai ser o *delegation*¹⁸⁹. Eles vão delegar a gente no estudo, porque a gente não pode fazer nada se a gente não for delegado para o estudo. Aí eles vão delegar os meus farmacêuticos, eles vão delegar o meu pessoal de enfermagem (se por acaso a pesquisa for de infusão¹⁹⁰ ou for de dar a medicação e precisar que o paciente fique em repouso, ou faça eletro). E aí a gente vai ver o que cada visita vai ser sobre nossa responsabilidade. Para isso, a gente tem que estar delegado. Aí depois dessa visita de iniciação o pesquisador assina contrato com o patrocinador né (isso é coisa lá deles), aí começa a pesquisa. Beleza, primeira visita: *screening*. Aí começa, aí o pesquisador fala: “ó, hoje eu vou ter três pacientes de *screening*. Eu preciso de um ambulatório, vou precisar do pessoal do laboratório para encaminhar as amostras.”. Aí a gente já sabe, porque a gente já foi delegado, a gente já sabe do que se trata a pesquisa e esse pesquisador também já fez uma solicitação de serviço para gente e a gente também já recebeu o parecer consubstanciado aprovado do CEP. Então é todo um caminhar de atividades até a entrada desse paciente na pesquisa, tá? É isso.

E aí depois vão ter todos aqueles procedimentos, que vão depender de conforme a necessidade, é: separar espaço para fazer uma consulta¹⁹¹, para aplicar a medicação ...

Sim, sim. Aí o que acontece: a coordenadora¹⁹², porque ela vai ter o cronograma das visitas, então com 48 horas de antecedência ela manda uma carta para a gente dizendo que no dia tal vai ter a visita do paciente tal do estudo tal. E aí a gente já se organiza nos espaços.

Ah sim. No que vai precisar em termos de sala, de equipamentos, de tudo mais.

Sim. Sim. Se por acaso ela diz que o paciente vai fazer coleta naquela visita, eu fico em cima do meu menino do laboratório para saber se a coordenadora já trouxe os documentos e se já trouxe os kits próprios da visita do estudo. Porque aí ele já vai olhar o kit, já vai olhar se tem alguma dúvida no manual (que eu te falei¹⁹³) para ver, porque aí, no dia que o paciente chega, tá tudo certinho e organizado para a gente fazer o atendimento.

Perfeito.

Deu para entender?

Com certeza.

¹⁸⁸ Referência à visita técnica que tínhamos realizado minutos antes, conhecendo o interior das instalações da UPC.

¹⁸⁹ O registro de delegação pode ser combinado com o registro de assinatura da equipe do local, mas deve indicar claramente o nome da pessoa, sua função e as atividades que são delegadas pelo PI, bem como ser assinado e datado pelo investigador principal antes da atividade a ser realizada pelo indivíduo. A delegação não é apenas um exercício de papel; é uma evidência documentada da delegação apropriada de responsabilidades do investigador.

¹⁹⁰ A infusão de medicamentos na aplicação destes medicamentos por via intravenosa.

¹⁹¹ Significa reservar uma das salas do ambulatório da UPC para o investigador atender o paciente do estudo.

¹⁹² @ entrevistad@ utilizou coordenadora (no feminino), mas está se referindo genericamente aos coordenadores de pesquisa de cada investigador@ clinic@ que utiliza os serviços da UPC. Talvez porque grande parte dos coordenadores seja do sexo feminino.

¹⁹³ Durante a visita ocorrida minutos atrás, @ entrevistad@ havia comentado na sala de coleta e preparo, de que cada patrocinadora enviava um manual com procedimentos específicos no modo de coletar e preparar as amostras biológicas.

Ah que bom (*risos*).

Obrigado. É, você me mostrou né, alguns profissionais, mas você poderia me dizer do corpo permanente, quem faz parte da UPC?

A UPC tem uma equipe pequena. Tem a Coordenador@ Técnic@ (que é médic@), eu sou @ coordenador@ de enfermagem (sou enfermeir@), eu tenho duas técnicas de enfermagem, tenho dois farmacêuticos (que você conheceu), tenho dois técnicos de laboratório, tenho uma médica (que fica de plantão para qualquer necessidade) e tenho um mensageiro.

Esses são todos do corpo permanente da UPC?

Do corpo permanente.

Não somente servidores, mas contratados?

Sim, do corpo permanente. E uma secretária. Esses são todos os funcionários da UPC, divididos entre servidores (que são poucos) e extra-quadros. E tem também dois profissionais que a UPC paga.

A gente estava até conversando no início, não existia muito essa profissionalização.

Não.

Então o enfermeiro de um serviço, às vezes prestava aquele atendimento pontual, de coletar o sangue de um paciente de um estudo. Hoje em dia estes profissionais estão alocados 100% aqui?

Alocados 100% aqui. Foram treinados 100% aqui. Mas isso aí não existe mesmo em lugar nenhum, tá? Não existe uma preocupação e formação do profissional de pesquisa clínica. Infelizmente o profissional é assim: a secretária que ganhar um dinheirinho extra para fazer os documentos. Infelizmente não existe formação para o profissional¹⁹⁴.

O mestrado que você está fazendo é em pesquisa clínica¹⁹⁵?

Eu. É.

Interessante. Eu não sabia que tinha um mestrado. Então ele já é um reflexo desta mudança, de cursos, de formação.

Sim. Sim. É, quando eu comecei a fazer a UPC, em 2005, eu fiz vários cursos de formação. Foram 8 cursos de formação para profissionais de pesquisa clínica, alguns foram feitos aqui e veio gente de todos os lugares. Eu já fiz muito curso aqui (*risos*).

¹⁹⁴ @ entrevistad@ considera a realidade da UPC como uma exceção comparado com outras experiências fora da unidade e que deve ter vivenciado ou presenciado.

¹⁹⁵ Numa análise prévia o entrevistador havia consultado o currículo lattes d@ entrevistad@ e tinha identificado o mestrado em curso sobre pesquisa clínica. Aproveitando que a conversa tocava no assunto sobre profissionalização e formação de profissionais, buscou-se saber mais a respeito deste tipo de formação no qual #CE-UPC atualmente realiza.

Falando um pouco desta trajetória da UPC, que eu percebi que você acompanhou quase desde o início né? 2005 ...

Desde o início!

Então você viu de perto esta mudança, que você até está tratando na sua dissertação. Você poderia falar um pouco sobre essa mudança?

O que eu percebi ... Então, o que mudou. A UPC quando veio há ... porque eu to aqui desde que a UPC estava no papel.

aham

Na verdade a gente tinha um espaço que foi liberado pelo Reitor e pelo Diretor do Hospital (isso em 2005) e depois que a gente ganhou essa chamada pública¹⁹⁶ (#nossa universidade ficou #entre as primeiras colocações¹⁹⁷ nessa primeira chamada pública). A gente ganhou este espaço aqui do 5º F¹⁹⁸. E a gente começou, teve projeto executivo; o projeto de construção propriamente dito (que eu aprendi muito com o pessoal da engenharia). Era uma empresa contratada e os engenheiros eram fantásticos. Era muito legal. Foi uma experiência muito legal. Eu vinha aqui e eles falavam: “#CE-UPC, onde você quer a tomada tal? Você quer assim?”. Aí eu falava: “Não, eu não quero assim não”. “Ah, então vamos tirar”. A maioria destes armários que você está vendo fui eu que desenhei. E foi muito legal, porque a gente trabalhava mesmo em conjunto. E foi uma experiência muito agradável para mim, apesar de eu não ter formação de pesquisa clínica. Eu fui estudar pesquisa clínica. Eu fui para São Paulo estudar. São Paulo é o berço da pesquisa clínica. Então eu fui na USP, fui fazer curso na Invitare¹⁹⁹ ... e aí eu trouxe isso para cá, entendeu? Eu era enfermeir@ assistencial²⁰⁰, sempre fui enfermeir@ assistencial e quando o Professor #A²⁰¹ me chamou para fazer o projeto eu era chefe da terapia intensiva²⁰² lá no 13º andar daqui do HU. Eu era chefe de seção e ser chefe dentro de uma instituição pública e tentar fazer um trabalho é complicado (*emocionad@*). Eu sei que o meu trabalho sempre foi muito bem reconhecido, talvez que daí eu tenha sido convidada para fazer esse projeto. E aí eu me encantei, logicamente a gente fez esse projeto todo, ainda to à frente desse projeto, hoje com @ Doutor@ #Neurologista (um@ grande parceir@ também) e a gente luta para manter essa unidade funcionando. Tá? É ... esqueci qual foi a pergunta.

Da mudança de paradigma.

¹⁹⁶ @ Entrevistad@ se refere ao edital do MS e MCT de fomento à Rede Nacional de Pesquisa Clínica, especificamente destinado ao investimento em criação e revitalização de Unidades de Pesquisa Clínica em Hospitais Universitários.

¹⁹⁷ A omissão da posição ocupada pela universidade no referido edital se deve em razão de proteger a identidade do local e de seus profissionais.

¹⁹⁸ Referência ao andar e a ala. A localização da UPC no Hospital.

¹⁹⁹ Uma empresa brasileira que desde os anos 90 oferece cursos de aprimoramento profissional, além de outros serviços na área de pesquisa clínica.

²⁰⁰ O assistencial, diferente do enfermeiro administrativo, presta assistência direta aos pacientes, executando ações de enfermagem que estão prescritas ou que aparecem durante o plantão. Para o enfermeiro assistencial, a prioridade é o atendimento ao paciente, para que tudo possa ser oferecido à ele com maior qualidade. Podem fazer parte deste trabalho atividades como: preparar a medicação e calcular a dosagem, esterilizar utensílios para cirurgias, coletar material para exames e preparar o paciente para exames ou cirurgias.

²⁰¹ Primeiro Coordenador Médico da UPC no hospital, um dos principais idealizadores do projeto.

²⁰² Se caracteriza como unidade complexa dotada de sistema de monitorização contínua que admite pacientes potencialmente graves ou com descompensação de um ou mais sistemas orgânicos e que com o suporte e tratamento intensivos tenham possibilidade de se recuperar.

Ah, a mudança de paradigma. Muito bem, aí o que aconteceu? Foi de 2006 a 2008 a construção. A gente teve que mudar áreas, fazer outras áreas e assim sucessivamente. Logicamente o dinheiro²⁰³ vem aos poucos, né. Eles não liberam o dinheiro de uma vez só. É uma coisa que demora. E gradativamente você vai fazendo a construção. Em 2008 o Temporão²⁰⁴ veio e inaugurou a UPC. E aí depois eu tive que fazer vários editais para comprar mesa, comprar cadeira, computador, essas coisas todas.

Dentro dessa verba não foi possível estruturar toda a unidade? Ficou faltando coisas ainda?

Não. Estructurei tudo. Comprei tudo. E ainda eu devolvi dinheiro ao governo.

Ah sim, ainda era fruto da verba.

Sim. Ainda devolvi dinheiro para o governo, porque a gente não usou o dinheiro todo que eles deram para gente. E a gente devolveu o dinheiro e a gente estruturou a unidade toda. Logicamente que, nesses 12 anos que a UPC existe, eu já troquei computador (porque computador tem uma vida útil pequena, né?). Então eu já troquei computador, agora eu acabei de trocar a parte de senha. Eu modernizei a parte de senha da UPC. Eu comprei ar condicionado novo para a Farmácia. E assim sucessivamente, que é com o dinheiro que a gente recebe das pesquisas e com isso eu vou melhorando a UPC ...

A UPC ela é auto-sustentável?

É auto-sustentável. Eu compro material, eu compro seringa, eu compro soro. Não pego nada do hospital, entendeu? Então, assim, o que que eu vi de mudança de paradigma (foi a pergunta que você fez)? No início a gente ficava aqui “às moscas”. A gente falava: “gente a Unidade de Pesquisa”. A gente começou fazendo estudos da Rede (que foi ReHot e depois foi Morpheu)²⁰⁵. Mas os estudos mesmo (porque a gente não ganhava dinheiro com o ReHot²⁰⁶). E aí a gente teve um estudo internacional, que veio para gente, que ficou algum tempo.

Você sabe em qual ano? Depois de 2008?

Lá para 2010, 2011, veio um estudo internacional, que foi o primeiro estudo ... E a empresa adorou trabalhar com a gente. Então eu acho, eu acho que (porque as empresas se falam, óbvio) então elas começaram a falar muito bem da gente. A gente tem um conceito muito bom com as indústrias farmacêuticas, entendeu? Hoje a gente não faz só estudo farmacêutico. A gente faz estudo acadêmico também, tá? Mas eu acho que a pressão veio de fora para dentro, ou seja, o patrocinador exigiu uma outra postura do pesquisador e esse pesquisador veio até a gente. Porque a gente pedia para vir e eles nunca vinham, porque eles achavam que a gente era muito caro, que era um absurdo. Cara, a gente não aumenta o preço, sei lá, há 8 anos, há mais de 5 anos que a gente não aumenta o preço. É estático o preço da UPC, entendeu? Então, assim ... é ... eles começaram a trabalhar com a gente e aí começou a vir um, depois começou a vir outro e vir outro, entendeu? Mas poderia ainda vir mais.

Você ainda sente que muitos ensaios ocorrem aqui no hospital sem incluir a UPC?

²⁰³ Referente a verba adquirida no edital de financiamento vencido em 2005.

²⁰⁴ José Gomes Temporão, o Ministro da Saúde no período citado.

²⁰⁵ Respectivamente estudos anti-hipertensivo e de apneia obstrutiva do sono (duas pesquisas induzidas por editais da Rede Nacional de Pesquisa Clínica).

²⁰⁶ Possivelmente por ser um estudo de fomento público a estrutura da UPC fornecia sua estrutura sem cobranças pelos serviços ali consumidos.

Ah, ocorrem! Sem incluir a UPC. Ocorrem sim. Ocorrem.

Mas é algo que você falou que está se alterando e uma grande parte, uma parte considerável ...

Sim. É. Eu tenho bastante pesquisador. E aí o que acontece, o pesquisador gosta e é um pesquisador que faz muito, então ele trás todas as pesquisas dele. Às vezes eu tenho um pesquisador e tenho cinco pesquisas dele, entendeu?

Sim. Entendi.

Mas é o mesmo pesquisador, entendeu?

Com certeza. É porque ocorrem muitos ensaios do mesmo investigador.

É. Porque às vezes eles começam com uma droga e essa droga tem desdobramento, tem extensão, desdobramento e assim vai.

E às vezes tem 3, 4 patrocinadoras.

Isso. Entendeu? Eu acredito que essa mudança veio mais de fora do que propriamente daqui.

Interessante. Como você falou, aqui se oferecem vários serviços.

Sim

Fica a critério do investigador principal o que ele vai querer ou não, o que vai precisar. O que você observa, principalmente nesses ensaios com as farmacêuticas, que os investigadores principais mais utilizam do serviço daqui?

Farmácia!

Farmácia principalmente?

Farmácia e a coleta de amostras, porque ...

Por essa questão da refrigeração²⁰⁷?

É. Refrigeração, controle de temperatura. Eles utilizam bastante. Agora, se a pesquisa deles tiver infusão, eles também gostam de fazer aqui. Eles não fazem em outro lugar. Eles gostam que eu fique à frente, que eu veja. E os pacientes adoram, sabe?²⁰⁸

Você observa muitos ensaios aqui que só tem o contato com a UPC basicamente em razão da farmácia?

²⁰⁷ A maioria dos remédios precisam estar refrigerados ou congelados em certas temperaturas e quando não com uma rígida monitoração da temperatura ambiente e pouquíssimos locais do hospital possuem esta estrutura.

²⁰⁸ Me parece que pode ser mais agradável ao paciente voluntário de um ensaio estar num ambiente mais restrito (a UPC) do que em ambulatórios e enfermarias do hospital que, talvez, estejam em condições de estrutura inferiores e com um volume maior de outros pacientes em diferentes condições de saúde.

Sim.

Entendi. E os serviços menos utilizados? Seria a parte de documentação?

Sim. De arquivo. Eles preferem ficar com os arquivos perto deles.

Então seria o serviço menos utilizado, né?

Sim. Sim. Sim.

Você já recebeu monitores das farmacêuticas aqui e auditorias? Como foi ao longo desses anos?

Então ...

O que eles geralmente observam? De pedido de informações e dados. De quererem verificar.

É normal você ter monitoria de estudo, tá? É normal. Sempre você vai ter monitoria, porque faz parte do estudo de pesquisa clínica. O monitor é o responsável do patrocinador, que pode ser da própria indústria ou contratado por uma CRO²⁰⁹, tá? Ele vem aqui no Centro para ver se, aquelas informações coletadas, se são fidedignas. Como é que ele vê isso? Através do documento fonte, que tá no prontuário do paciente e que está num *binder*²¹⁰ paralelo que a gente faz de pesquisa clínica. Depois eu vou te mostrar para você entender²¹¹.

Desculpe te interromper. Aquela parte do arquivo também guarda prontuários, não?

Não!

Prontuários não ficam aqui?

Não. Prontuário de paciente fica no arquivo médico. É documento do paciente no arquivo médico. O que que precisa? Vai ter visita do paciente? O que que o coordenador precisa? Precisa pedir o prontuário com 48 horas de antecedência no arquivo médico. Ele pega esse prontuário e trás para gente.

Mesmo sendo um ensaio clínico, o prontuário dele está no arquivo médico do hospital, no HU?

Sim. Sim.

Ah tá. Porque eu achei que esse prontuário, a partir do momento que era um paciente do ensaio ficava com ...

Não! Não! Porque esse paciente continua sendo paciente do hospital.

²⁰⁹ Uma organização de pesquisa por contrato (CRO) é uma empresa que fornece suporte às indústrias farmacêutica, de biotecnologia e de dispositivos médicos na forma de serviços de pesquisa terceirizados por contrato. Um CRO pode fornecer serviços como desenvolvimento biofarmacêutico, desenvolvimento de ensaio biológico, comercialização, pesquisa pré-clínica, pesquisa clínica, gerenciamento de ensaios clínicos e farmacovigilância.

²¹⁰ Binders significam os fichários. São as pastas dos pacientes.

²¹¹ @ Entrevistad@ ao final desta entrevista gravada me mostrou mais detalhes da UPC, prosseguindo com a visita técnica em sua sala de coordenação de enfermagem e do Arquivo da UPC por uma segunda vez. Os relatos estão no material produzido sobre as observações captadas durante a visita dirigida.

Entendi.

Ele é paciente do hospital. Se ele tiver qualquer intercorrência, ele vai precisar do prontuário. Entendeu? Certo?

Entendi.

Então o prontuário, ele pode ficar um tempo com a coordenadora. Por exemplo, eu estou com um prontuário aqui fazendo anotações, mas depois volta para o arquivo médico. Entendeu? E associado a esse prontuário eu tenho uma pasta das visitas, que aí vai ser o meu trabalho como coordenadora²¹² (que eu vou te mostrar). Depois eu te mostro para você ter uma ideia, tá? Mas, não é o prontuário. É como se fosse um *template*²¹³ daquela visita, entendeu? Daquele dia de visita, o que que eu fiz com aquele paciente. Então isso eu tenho em pastas organizadas. Agora, as informações, a consulta (feita pelo pesquisador ou sub-pesquisador) é feita no prontuário²¹⁴. Aí quando eu vou ter visita do monitor, o que que o coordenador tem que fazer? Ele tem que pegar essa pasta do paciente mais os *binders* de pesquisa, que são *binders* de regulatório, que são outros tipos de documento. Documento que você nem imagina. É muito documento mesmo, sabe?

Não, eu sei

Então é o *binder* do pesquisador, mais o *binder* das visitas do paciente, mais o prontuário. E aí o que esse monitor faz? Ele vê você ... é, o coordenador (depois da visita de iniciação, treinamento, *delegation*, tudo), o coordenador e o pesquisador principal eles entram numa *CRF*²¹⁵, que é a colocação destes dados nessa plataforma. E aí o que que o monitor faz? Ele olha essa plataforma e olha os dados. Olha a plataforma e olha os dados²¹⁶.

Se tem discrepância?

Isso. Aí ele vai vendo se, aquilo que ele colocou na plataforma, que está alimentando as informações mundiais²¹⁷, estão corretas. Isso que o monitor faz.

Entendi.

²¹² Mais à frente @ entrevistad@ explica que, além da coordenação de enfermagem, desempenha uma segunda função, a de coordenação de pesquisa de ensaios conduzidos por um@ investigador@ clinic@ do HU.

²¹³ Documento de conteúdo, com apenas a apresentação visual e instruções sobre onde e qual tipo de conteúdo deve entrar a cada parcela da apresentação

²¹⁴ Me parece que é um mecanismo também de proteger o hospital, ou seja, de não ser tão vulnerável aos estudos vindo de fora que se desconhece os procedimentos de pesquisa realizados no seu interior, nas suas instalações.

²¹⁵ CRF é a sigla para Case Report Form. Um formulário de relato de caso (CRF) é projetado para coletar os dados do paciente em um ensaio clínico; seu desenvolvimento representa uma parte significativa do ensaio clínico e pode afetar o sucesso do estudo. [1] A equipe do local captura os dados do sujeito na CRF, que são coletados durante sua participação em um ensaio clínico.

²¹⁶ A CRF está presente nesta plataforma, isto é, um sistema, um programa de computador feito pela patrocinadora em que estão presentes formulários eletrônicos (CRF's) e estes formulários, estas CRFs, são o espelho dos dados manuais contidos nos prontuários e *binders* dos pacientes.

²¹⁷ Mundiais porque cada unidade de pesquisa vinculada ao ensaio, ou seja, de diferentes localidades do globo, preenche os dados numa plataforma compartilhada, isto é, que concentra os dados das diferentes localidades envolvidas.

Pode acontecer uma auditoria? Pode! Por que acontece uma auditoria? Às vezes o pesquisador coloca muito paciente, aí o patrocinador: “Epa! Botou muito paciente. Será que tá tudo certo?” Ele pede para auditar. Já aconteceu aqui? Já! Mas sem problema. Já tivemos auditoria do *FDA*²¹⁸? Já! Sem problema.

ANVISA também?

A ANVISA ela não faz auditoria.

Ah não?

Não! A ANVISA não faz auditoria em nenhum centro de pesquisa. A ANVISA ela publicou uma IN4 ... uma informação normativa, uma IN4 que fala o que os centros precisam ter, tá? ... tudo que a gente tem aqui.

Entendi. Tá ótimo.

Entendeu a diferença da monitoria? Monitoria tem que ter sempre. Sempre! Auditoria, depende.

***²¹⁹

Você desempenha aqui este papel de coordenador@ de enfermagem que administra toda esta logística e tudo mais ...

Sim.

Você também é coordenador@ de pesquisa do Serviço de Neurologia, não?

Sim. De Neurologia. Eu sou coordenador@ de pesquisa e também coordeno a UPC. O que que acontece: eu não era. Eu não queria ser coordenador@ de pesquisa, mas aí “ai por favor, me ajuda, me ajuda, me ajuda” e não consegui mais sair.

***²²⁰

Sobre estes ensaios com o serviço de neurologia, eles são feitos integralmente aqui (tendo em vista que você já tá aqui), ou ocorre como em outros serviços em que alguma parte é feita no próprio serviço?

Ah, faz também alguma coisa no serviço. Por exemplo: existem exames que @ professor@ não consegue botar o aparelho aqui. El@ faz lá no serviço del@, mas el@ usa a maior parte das coisas. El@ usa arquivo. @ Doutor@ #Neurologista²²¹ usa, #IP-Neuro usa.

²¹⁸ A FDA é responsável pela proteção e promoção da saúde pública através do controle e supervisão da segurança alimentar, produtos de tabaco, suplementos dietéticos, (medicamentos), vacinas, biofarmacêuticos, transfusões de sangue, dispositivos médicos, radiação eletromagnética, cosméticos e alimentos para animais e produtos veterinários. Uma das principais agências reguladoras no mundo.

²¹⁹ Uma breve pausa para transição para a pergunta seguinte.

²²⁰ Pequena pausa enquanto @ entrevistada tenta imprimir a instrução normativa de que falava para repassar ao entrevistador o texto.

²²¹ Omissão do nome de outr@ neurologista que desenvolve ensaios clínicos no HU, especificamente na área de esclerose múltipla. Diferente de #IP-Neuro também neurologista, mas que pesquisa sobre uma doença rara e de que o entrevistador acompanha mais de perto em sua pesquisa. Confirmando com outras fontes próximas de #IP-Neuro, @ entrevistad@ somente coordena as pesquisas d@ #Neurologista que estuda esclerose múltipla. A relação com #IP-Neuro somente é através de coordenação da UFC no suporte das pesquisas.

***222

O que eu estou pesquisando, como eu te falei, é a questão do investigador brasileiro em contato com as grandes farmacêuticas. E a crítica, ou o que eu tenho observado e estou tentando explorar dentro deste problema é o papel de coadjuvante muitas vezes dos pesquisadores brasileiros em não poderem desenhar os protocolos e também não atuarem muito nos artigos, na interpretação dos resultados. Ficam muitos ensaios de fase 3, em que o pesquisador acaba coletando mais os dados, mas esse poder de interpretar.

Não. Isso é fechado. Isso é só com eles. Só com o comitê internacional. O que pode acontecer, por exemplo, eu tenho uma experiência com @ Doutor@ #Neurologista é de que quando el@ vê que o estudo não é para ... que ela acha que “não vai adiantar nada”, el@ fala na cara do cara: “Oh, não vou fazer. Não vou fazer, porque isso não vai trazer benefício nenhum para o paciente” e el@ descarta. Entendeu? Mas eles não podem mudar o desenho do estudo. É engessado.

Pelo que você observa, acompanhando #Neurologista e #IP-Neuro, mesmo com toda relevância internacional que el@s tem (IP-Neuro principalmente), não tem este espaço de ...

Eu não sei #IP-Neuro. Eu acho que #IP-Neuro talvez seja porque el@ é uma das únicas que tem o ... o conhecimento da doença. El@ é um@ das pioneir@s. É referência internacional.

Aí talvez ela até atue no desenho dos protocolos?

Talvez sim. Eu não sei. Eu não tenho essa intimidade para saber.

É um caso que observei também de #IP-Endócrino.

Também. É outra referência.

Aí ela consegue atuar mais nessa parte dos desenhos.

Talvez. Isso não é uma coisa comum, mas como elas são referências elas podem ...

Então de fato #IP-Neuro é uma das referências internacionais né²²³?

Sim. Sim. #IP-Neuro é referência internacional para a doença rara #a, assim como #IP-Endócrino. E Doutor@ #Neurologista é referência nas Américas.

²²² Mais uma breve pausa tentando imprimir o documento normativo.

²²³ Embora @ entrevistad@ não acompanhe de perto @s investigador@s que mencionei, pelo fato de coordenar a UPC e estar em contato constante com os ensaios conduzidos por esses nomes, logo possui impressões ou certos conceitos sobre est@s investigador@s. Neste sentido, as impressões passadas pel@ entrevistad@ colaboram com minhas evidências quanto a IP-Neuro e IP-Endócrino assumirem posições menos periféricas que os demais investigadores que estou seguindo.

APÊNDICE 6E

Entrevista sobre roteiro de operações - Membro da equipe de IP-Neuro

Entrevista realizada pela plataforma Zoom, em 24/11/2020, às 15:00h, com @ Coordenador@ de Pesquisa e também enfermeir@ #CP-Neuro, do Centro de Estudos #P, do Hospital Universitário #R.

Eu não conhecia o Centro #P²²⁴, que você me falou que trabalha lá. Eu estava fazendo um trabalho de levantamento de alguns investigadores clínicos e #IP-Neuro foi um@ investigador@ que eu não consegui muito contato e não sabia que existia este Centro né²²⁵. Aí eu pesquisei depois, com base no que você me falou, só que eu não encontrei informações vinculadas ao site do HU²²⁶. E observei também que o centro tinha um *site* (acho que ele está fora do ar) era “#centrop.com” (se eu não me engano). Eu queria entender melhor, se você pudesse me falar, o que que o Centro #P é dentro do hospital? Se ele está ligado ao serviço de Neurologia, ou a algum outro serviço. Se ele é um centro independente. Qual é a estrutura do Centro #P? Eu tentei localizar e não entendi muito bem.

O Centro #P está localizado dentro do HU, mas é como um centro realmente independente. Os nossos funcionários não são funcionários do hospital. Alguns, por acaso, têm duplo vínculo, mas, por exemplo, eu não sou funcionári@ do HU. Eu faço doutorado pelo #Instituto de Cardiologia²²⁷ e recebo pela indústria farmacêutica. A gente funciona como autônomos ali dentro.

Ah tá, entendi. Então não tem vínculo nem com o Serviço de Neurologia de lá? É um setor bem independente mesmo? É um Centro independente?

Isso. Assim, o vínculo que tinha era porque #IP-Neuro era de um ambulatório da Neurologia do hospital²²⁸ (fazia o ambulatório da Neuromuscular). Inicialmente, esta parte de doença rara #a era também pela Neurologia. Só que depois #IP-Neuro conseguiu esse espaço e aí acabou que agora é mais independente, a gente não é integrado ao hospital. A gente não consegue, por exemplo, abrir prontuário²²⁹, uma série de coisas por essa falta de integração.

²²⁴ Centro de pesquisa situado no Hospital Universitário que estuda sobre a doença rara #A. Tanto o nome da doença, quanto nome do centro do estudo e outros elementos que sejam restritos a sua realidade terão os nomes protegidos a fim de não revelar a identidade das fontes.

²²⁵ O entrevistador tem acompanhado 6 investigadores clínicos da instituição, no entanto por não conseguir acompanhar de perto @ investigador@ cidad@, desconhecia a existência do Centro #P.

²²⁶ Hospital Universitário

²²⁷ Instituto vinculado à mesma Universidade que o HU e o Centro #P fazem parte.

²²⁸ A pedido d@ entrevistad@ o nome do ambulatório foi omitido. No site institucional do HU existem informações sobre o Serviço de Neurologia e atualmente na referida página não faz referência ao determinado ambulatório citado pel@ entrevistad@. Este fato ratifica que as atividades em questão saíram do interior do Serviço de Neurologia do Hospital para o Centro #P.

²²⁹ Relendo a entrevista, parece que a fonte talvez não conheça a realidade de outros locais que realizam ensaio no Hospital. Ter um prontuário específico do paciente que integra o ensaio é um procedimento padrão pelo que vi nos outros locais que observei e independe deste local ser um centro independente ou ligado a um serviço de atendimento do hospital.

Mas, por exemplo, eu observei que em outros estudos²³⁰ existe um prontuário clínico do paciente. Ele até fica arquivado, ali no térreo (que é o arquivo médico). E quando o paciente se torna um participante do estudo né (um sujeito de pesquisa), esse prontuário pode até ser consultado e fica com o coordenador da pesquisa, mas se mantém 1 prontuário. Vocês é ... não tem acesso a esse prontuário? Isso que eu não entendi.

Então, a gente tem prontuários próprios.

Ah tá, entendi. Aí vocês não têm acesso a esse prontuário do hospital?

Alguns pacientes, eles têm prontuário com a gente e com o hospital.

São dois prontuários?

Isso.

Ah tá, entendi. É uma coisa diferente então, do que eu venho acompanhando.

É.

***²³¹

A gente lá no Centro #P tem um estudo que é o Estudo #T. Eu sou coordenador@ desse Estudo #T. Eu vou colocar aqui no *chat*, que depois você pode pesquisar naquele *clinicaltrials.gov*²³². Ele é um estudo observacional que vai acompanhar de forma longitudinal os pacientes com a doença rara #a. Então todos os nossos pacientes têm um prontuário, desse estudo. E aí quando a gente recebe um ensaio clínico, a gente abre um prontuário do HU. Então a gente tem pacientes que têm prontuário no HU e com a gente. E a gente tem pacientes que têm prontuário somente com a gente²³³.

Entendi. Tá certo. Falando um pouco mais, eu notei que você é coordenador@ até recentemente, né? Foi ano passado? Aí, o que eu fiquei sem entender é: se existem outros coordenadores de pesquisa (assessorando #IP-Neuro no Centro #P) ou se você atualmente é @ únic@ coordenador@ e assumiu substituindo algum coordenador anterior. Como é que é essa relação de coordenação de pesquisa lá?

A gente hoje tá contando com cinco coordenadores de pesquisa. Eu entrei em 2018 para o Centro de Pesquisa. Inicialmente eu fazia a parte de testes neurológicos (são testes de eficácia de medicação). E depois eu assumi a coordenação de um estudo.

Entendi. Então #IP-Neuro é @ investigador@ principal (@ PI²³⁴) desses cinco ... ligad@ a esses cinco coordenadores de pesquisa e você é um@ dess@s cinco coordenadores, seria isso? Ou existem outros PI 's? “Não, é só #IP-Neuro?”.

²³⁰ O entrevistador faz referência de outros ensaios que ocorrem no HU e de que pode observar um pouco da dinâmica de trabalho.

²³¹ Pequena pausa para ajuste do áudio.

²³² Clinical Trials é a principal plataforma de registro de ensaios clínicos.

²³³ A afirmação d@ entrevistad@ confirma o que venho observando noutros locais do hospital. Um voluntário do ensaio pode ter o prontuário do ensaio, ou dos prontuários (quando além de voluntário do estudo, ele é paciente do hospital e usar outros serviços de lá). E esta separação é para que um voluntário de estudo da indústria não consuma os serviços da estrutura pública sem compensação financeira para o Hospital.

²³⁴ Sigla em inglês usualmente aplicada para definir o Investigador Clínico. PI - “Principal Investigator”, investigador principal.

Somente #IP-Neuro.

Tá. Aí a sua coordenação de pesquisa é bem restrita atualmente a um único ensaio clínico específico. Seria isso?

Sim.

Entendi. É uma estrutura bem grande, né?

Sim. Sim.

É ... se você pudesse me falar (não precisa ser assim tão detalhista). É só para eu entender um pouco melhor, porque eu tenho acompanhado o trabalho de alguns coordenadores. É ... quais as suas competências ao longo desse ensaio? Você poderia me falar, assim, brevemente, desde um início de um ensaio até a fase final, já de apuração dos dados? Como é que é esse seu passo-a-passo, essas suas competências? Você poderia me descrever um pouco? Pode ser brevemente.

É ... no começo a gente trabalha com a parte de regulatório. Então a gente recebe da CRO²³⁵ a documentação e faz a submissão para o comitê de ética. E a gente também faz uma parte de tramitação do contrato. Não é a gente que escreve o contrato, mas a gente participa dessa tramitação para envio para dentro do hospital junto com o interveniente administrativo. Durante a execução do ensaio clínico a gente faz a marcação das visitas; o agendamento de passagem (porque é tudo pago pelo estudo). Então, o agendamento de transporte dos pacientes; a gente faz o pedido dos kits de laboratório; faz os pedidos de medicação. No caso dos nossos pacientes, a gente tem que fazer requisição também de suplemento vitamínico²³⁶ (é uma suplementação que eles precisam no estudo). Ah, mas o que? ... A gente faz o preenchimento da CRF²³⁷ (faz parte dos treinamentos, preenchimento da CRF também).

Aham

Recebe os monitores de pesquisa. Para fazer as monitorias regularmente (geralmente é mensal). A gente recebe essas visitas de monitoria. Eu acho que é isso.

Entendi. Tá ok. Deu para entender bastante. Com base no que você tá falando, eu gostaria de pontuar alguns pontos dessas etapas. Aí, se você puder me esclarecer melhor, a gente vai pontuando né.

Eu observo que o PI, no caso #IP-Neuro, delega muitas competências, né? Tanto para você, como coordenador@, quanto outros profissionais ali que assessoram, auxiliam o trabalho de #IP-Neuro. Mas, que etapas, assim do processo, que você observa que #IP-Neuro atua diretamente, que está presente nessas ações?

²³⁵ Uma CRO é uma empresa que fornece suporte para as indústrias farmacêuticas na forma de serviços de pesquisa terceirizados por contrato. Sigla para “Contract Research Organization”.

²³⁶ A vitamina em questão foi omitida a pedido d@ entrevistad@, mas se trata de uma vitamina em que seu transporte no organismo é afetado pela doença rara #A.

²³⁷ CRF é a sigla para Case Report Form. Um formulário de relato de caso (CRF) é projetado para coletar os dados do paciente em um ensaio clínico; seu desenvolvimento representa uma parte significativa do ensaio clínico e pode afetar o sucesso do estudo. [1] A equipe do local captura os dados do sujeito na CRF, que são coletados durante sua participação em um ensaio clínico.

Porque eu creio que a maior parte são delegações, que #IP-Neuro orienta outras pessoas, representando el@, “os *delegations*”²³⁸, mas quais ações que efetivamente #IP-Neuro está ali atuando?

#IP-Neuro é extremamente presente como PI. Assim, na minha experiência com o centro de pesquisa né, #IP-Neuro participa desta parte contratual né, então de tramitação do contrato. IP-Neuro também participa desse acompanhamento. #IP-Neuro participa também no atendimento dos pacientes. Então, por exemplo, visita de *screening*²³⁹ é com #IP-Neuro (a primeira visita, né?). El@ faz as visitas dos pacientes também, então tem algumas avaliações que só el@ faz. El@ recebe o monitor né (algumas questões #IP-Neuro precisa resolver). Algumas *queries*²⁴⁰ também é #IP-Neuro que resolve ... Acho que é basicamente isso.

Entendi.

***²⁴¹ requisição de *kits*, essas coisas, aí é com a gente.

Entendi. Perfeito ... Algumas consultas até (acredito) que sub-investigadores estão ali ao lugar de #IP-Neuro, não é?

Sim. Assim, as consultas, todas, outros sub-investigadores fazem juntos, mas #IP-Neuro sempre vê o paciente também.

Entendi, entendi.

Ah! Eu não tinha mencionado: a gente como coordenador@ faz a notificação²⁴² dos eventos adversos e dos eventos adversos sérios. E #IP-Neuro sempre acompanha ou #IP-Neuro também notifica, ou faz preenchimento de prontuário, preenchimento do formulário de *SAE*²⁴³ e de eventos adversos né.

***²⁴⁴ Uma coisa que também eu percebo é que é um trabalho bastante burocrático, né? Muito controle minucioso, uma série de documentos, a parte regulatória. O que você poderia me apontar, dos principais documentos, que passam pela mão de #IP-Neuro, que dependem da chancela de #IP-Neuro? Até uma forma de #IP-Neuro não estar presente, mas estar acompanhando o andamento dos estudos. Quais seriam estes documentos?

O contrato passa por el@, os formulários de evento adverso sério (de *SAE*), no caso o documento-fonte também né de prontuário, que também passa na mão del@, então #IP-Neuro vê o prontuário (as visitas anteriores el@ também pode acompanhar pelo prontuário). ***²⁴⁵ Não estou conseguindo pensar em outras coisas.

²³⁸ Delegação de responsabilidades determinadas pelo PI para que outros profissionais o auxiliem na condução de um determinado ensaio clínico.

²³⁹ Seleção, triagem. Processo para selecionar sujeitos de pesquisa elegíveis para um determinado estudo clínico.

²⁴⁰ Query - questionamentos sobre alguma informação constante nos dados de um estudo clínico que pode não estar claro.

²⁴¹ Pequena interrupção no áudio

²⁴² A notificação consiste na comunicação através do Sistema NOTIVISA, feita por profissionais de saúde e usuários, de suspeitas de queixas técnicas e/ou reações adversas não desejadas manifestadas após o uso de medicamentos, produtos para saúde, cosméticos, saneantes, derivados do sangue, entre outros

²⁴³ *SAE* - Sigla em inglês para “Serious Adverse Event”, o mesmo que evento adverso sério. Embora @ entrevistad@ tenha utilizado o termo em inglês, confirmei posteriormente com @ própria que se referia à notificação da ANVISA. Não há notificação para o FDA por parte do Centro#P.

²⁴⁴ Pequena pausa para entrada na questão seguinte.

²⁴⁵ Pequena pausa em que a entrevistada tenta lembrar de algum outro exemplo pertinente.

Não. Não tem problema. É o que você puder lembrar e compartilhar nesse momento. Não tem problema nenhum.

Sim.

E você poderia me dizer ... pelo que eu to vendo é uma estrutura muito grande o Centro #P, né? Você falou cinco coordenadores de pesquisa (você é um@ del@s), mas você poderia me dizer dos profissionais que integram o Centro #P? Eu acredito que tenham técnicos, enfermeiros. O que, em termos de estrutura profissional, tem, além é claro dos coordenadores de pesquisa e de #IP-Neuro?

O Centro #P atua em parceria com a UPC (a unidade de pesquisa clínica do hospital). Então, toda a parte de coleta laboratorial, sinais vitais (que depende de técnico de enfermagem e enfermeiro) são realizados pela UPC, não é pelo Centro #P. O Centro #P conta com técnico de Teste #Q²⁴⁶ e Teste #H²⁴⁷

Entendi. Você mencionou no seu Lattes que fazia estes exames, não é?

Isso. Isso. São testes de eficácia da medicação. A gente tem três Neurologistas (contando com #IP-Neuro), dois Nefrologistas, dois Cardiologistas (e uma das Cardiologistas faz ecocardiograma²⁴⁸). A gente tem dois técnicos de Teste #Q e Teste #H também.

Que são exames específicos, né?

Isso.

Tá certo. E aí, parte da ... da estrutura você falou: “é utilizada pela UPC”, é ... principalmente a parte de coleta de sangue, seria isso?

Coleta de sangue laboratorial e parte de farmácia (dispensação de medicação²⁴⁹), armazenamento de medicação e também a nossa parte de armazenamento de arquivo.

Ah, o arquivo também fica lá na UPC, né?

²⁴⁶ A pedido d@ entrevistad@ foi omitido o nome do teste pelo fato deste ser um exame muito específico que remete diretamente a qual Centro de Pesquisa realiza e portanto revelador da identidade d@ Investigador@ Principal. O teste #Q envolve a administração de vibração, calor, frio e estímulos de dor de calor para o grande dedo do pé ou indicador para determinar o limiar para a sensação. Não é um teste invasivo e pode ser repetido para monitorar a progressão.

²⁴⁷ A pedido d@ entrevistad@ foi omitido o nome do teste pelo fato deste ser um exame muito específico que remete diretamente a qual Centro de Pesquisa realiza e portanto revelador da identidade d@ Investigador@ Principal. O teste é responsável pela avaliação da variabilidade da frequência cardíaca durante a respiração profunda. Ele avalia a variabilidade em intervalos R-R sucessivos em seis respirações / minuto. Intervalo RR ou Ciclo RR é o intervalo entre duas ondas R. Corresponde a frequência ventricular, ritmo cardíaco. O teste #H tem uma sensibilidade de aproximadamente 80% na avaliação da doença rara #A.

²⁴⁸ Na transcrição inicial coloquei informação errada, ao mencionar que um@ d@s Cardiologistas realizava o exame de eletrocardiograma. Com base na observação posterior d@ entrevistad@ realizei a correção: @ profissional cardiologista realiza exame de ecocardiograma. Quem realiza Eletrocardiograma no CEPARM é @ propri@ coordenador@ de pesquisa entrevistad@.

²⁴⁹ O ato farmacêutico de distribuir um ou mais medicamentos a um paciente, geralmente como resposta à apresentação de uma prescrição elaborada por um profissional autorizado. Neste ato, o farmacêutico informa e orienta o paciente sobre o uso adequado do medicamento

Também fica na UPC.

Então basicamente o que é feito no Centro #P seria o ambulatório e a questão destes exames mais específicos da área de vocês, de Neurologia (do estudo da doença rara #a)? Seria isso?

Isso.

Ah, tá ótimo.

A Avaliação clínica.

A avaliação clínica e depois o acompanhamento também, né?

Isso.

Tá certo. E em relação aos pacientes, que integram os ensaios, é ... você observa que são pacientes de todo o Brasil? São pessoas que já vinham se tratando no Centro #P? Ou o centro recebe pacientes encaminhados por outros hospitais? Como é que são estes pacientes? Você poderia me falar um pouco?

Posso sim. É ... o Centro #P ele foi o primeiro centro de referência brasileira e é o único reconhecido pelo Ministério da Saúde. Então isso faz com que a gente seja procurado por todos os estados brasileiros e também pela Bolívia. A gente também recebe pacientes da Bolívia.

Ah tá, inclusive de outro país, né?

Isso.

Interessante. ***²⁵⁰ essa parte de exames, você falou do teste #Q e do teste #H ***²⁵¹, mas existe algum exame, alguma outra estrutura que seja usada além do Centro P e da UPC no hospital, ou fora do hospital? Seja para realizar algum outro tipo de exame? Não, seria basicamente o #Centro P e a UPC?

Tem os exames oftalmológicos, que é por uma clínica oftalmológica. Antigamente era realizado pelo HU. Hoje é por uma clínica oftalmológica.

E esta parte de exames neurológicos ela é no próprio Centro #P? Não usa a estrutura do Serviço de Neurologia do Hospital não?

Não. É tudo para gente. O Ecocardiograma²⁵² é com a gente. O que a gente faz na UPC também é o eletrocardiograma²⁵³.

²⁵⁰ Pequena pausa para a questão seguinte.

²⁵¹ Pequena pausa por falha momentânea na conexão.

²⁵² O ecocardiograma é um exame de ultrassom que avalia o funcionamento do coração. Os resultados são mais detalhados do que os obtidos em um raio X, além de não expor o paciente à radiação. O dispositivo capta as ondas sonoras que são emitidas por todas as partes do coração.

²⁵³ Um eletrocardiograma é a reprodução gráfica da atividade elétrica do coração durante o seu funcionamento, registrada a partir da superfície do corpo.

Entendi. A respeito mais desses exames, você poderia me falar um pouco melhor desses exames, detalhar o que que eles são, principalmente nesta fase de *screening*, de seleção, mas também de acompanhamento, que tipo de exames são realizados e como é que eles são enviados para o patrocinador?

Tá. É ... O teste #Q é exame para testar a sensibilidade dos pacientes. Então ele na verdade era usado para pessoas diabéticas e aí ele foi adaptado para pessoas com a doença rara #a (pela característica da doença ser bem semelhante a diabetes). Então basicamente a gente vai analisar a parte sensitiva, tanto sensitiva ao toque, quanto a vibração, quanto ao calor. O teste #H vai avaliar basicamente a variabilidade da frequência cardíaca, que é uma medida de ... avaliação de sistema nervoso autônomo²⁵⁴, no caso do controle autônomo cardíaco desse paciente. É ... o ecocardiograma no caso vai avaliar a parte morfológica²⁵⁵ do paciente, a parte funcional. E a eletroneuromiografia²⁵⁶ a gente avalia problemas na condução nervosa desses pacientes (que é atingido pela doença rara #a). A gente envia para o patrocinador a partir de uma plataforma própria, que aí a gente envia esses exames e eles aprovam ou pedem para a gente repetir se eles acharem que não tem uma ... é ... que tem alguma coisa faltando, ou que acha que pode ter dado artefato²⁵⁷. Aí a gente repete e manda para ele novamente.

Entendi. É ... essa parte de exames de, por exemplo, urina, fezes, soro, sangue, não chega a ser realizada? Ou chega também?

De urina a gente faz e sangue também. O que que acontece é que a gente recebe esses resultados, mas a gente faz a coleta no caso na UPC, isso vai para fora e depois eles mandam para gente os resultados.

Entendi. Então deixa eu ver se entendi bem: essa parte mais ... é ... ligada, específica de vocês, vocês fazem aí no Centro #P (com exceção desta questão oftalmológica que é fora), mas sobre a coleta de sangue o exame é centralizado fora (no exterior)? Seria isso?

Isso.

Ah tá, entendi. Perfeito. Me esclareceu bastante. E sobre o que é enviado para a patrocinadora: além destes exames eles são escaneados?

Sim.

Aí tem a parte de transporte desse material, desta amostra biológica (que é do sangue né) que também vai para fora. E os dados dos pacientes seria pelo que? Seria por uma CRF de algum sistema da própria patrocinadora?

Isso.

²⁵⁴ sistema nervoso que está relacionada ao controle da vida vegetativa, ou seja, controla funções como a respiração, circulação do sangue, controle de temperatura e digestão.

²⁵⁵ estudo da configuração e da estrutura externa de um órgão

²⁵⁶ Eletroneuromiografia é um exame neurofisiológico, utilizado no diagnóstico e prognóstico de lesões no sistema nervoso periférico. Exame que pode ser utilizado por médicos de diferentes áreas na avaliação dos componentes sensoriais e motores dos nervos e dos músculos.

²⁵⁷ Exemplo de artefato: em imagens radiográficas, um artefato é uma área com densidade óptica diferente da esperada, que não foi causada pela interação do feixe de raios X com a estrutura examinada, mas sim por algum problema durante o processo de aquisição, processamento, manuseio ou armazenamento da imagem. Outro exemplo de artefato comum: Artefatos em eletrencefalografia (EEG) são definidos como todo potencial elétrico proveniente de outra fonte que não seja o cérebro

Ah tá. Você que faz o apontamento do acompanhamento, dos dados do paciente?

Isso. A gente faz assim: todas as visitas existe um “*visit log*” que a gente bota o que precisa ser feito naquela visita, que aí são os dados requeridos na CRF. Aí, no caso você faz a visita, você vai colocar lá todos os dados. Depois a gente só transpõe, do documento-fonte para a CRF.

Entendi. E você que geralmente efetua mesmo este trabalho?

Isso. Aí no caso eu pego os formulários que foram preenchidos e passo para a CRF.

E aí em tempo real a patrocinadora e o monitor tem aquele acompanhamento do que está sendo coletado? Seria isso?

Sim. Sim.

Perfeito. E você teria alguma experiência já nesse pouco mais de um ano, no acompanhamento de auditores e monitores aí no Centro #P? E se sim, o que que geralmente eles buscam observar, questionar a você? O que eles procuram saber em termos de confirmação de dados?

Primeiramente o TCLE²⁵⁸. A primeira coisa que todos eles veem é a assinatura, se tá tudo dentro dos conformes. Outra coisa é se a gente tá seguindo GCP²⁵⁹. Então se você corrige da forma como GCP. Eles avaliam se os treinamentos estão em dia também, que isso é muito importante (tanto o treinamento de GCP, quanto treinamento desses exames também que a gente faz). Calibração de equipamento (se está calibrado ou não). No caso, a data da calibração, né? Eles avaliam também efeitos adversos. Se esse evento adverso foi aberto, quando que ele foi fechado, se ele permanece, se continua ou não. É basicamente isso. A maior preocupação é em relação a isso.

Deixa eu só voltar uma pergunta: sobre esses exames. Você saberia me dizer (porque eu não conheço muito a fundo a área), que equipamentos é ... que realizam esses tipos de exames que você falou, aí no Centro #P que vocês possuem?

Do teste #Q e #H que você diz?

É. Você saberia me dizer que equipamentos que fazem essa leitura?

É pelo “*case IV*”²⁶⁰. Eu posso colocar também no chat.

Ah tá. E vocês teriam muitos desses equipamentos? Ou é um equipamento único que faz para todos os pacientes?

Um por indústria farmacêutica.

²⁵⁸ Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) têm por finalidade possibilitar, aos sujeitos da pesquisa, o mais amplo esclarecimento sobre a investigação a ser realizada, seus riscos e benefícios, para que a sua manifestação de vontade no sentido de participar (ou não), seja efetivamente livre e consciente.

²⁵⁹ Sigla para Good Clinical Practice (GCP). O curso Boas Práticas Clínicas (GCP) foi elaborado para preparar a equipe de pesquisa na condução de ensaios clínicos com participantes humanos.

²⁶⁰ Case IV é o nome do equipamento que realiza os testes #H e #Q. Maiores informações sobre este equipamento foram mencionadas pel@ entrevistad@ quando realizada visita ao local (no Centro #P).

Perdão. Eu acabei que não peguei o finalzinho²⁶¹.

Cada indústria farmacêutica tem o seu.

Mas esse equipamento está no Centro #P? É como se fosse ...

Sim!

E cada indústria tem o seu ali, situado no Centro #P?

Exato.

Entendi. Também para ter uma ... eu acredito, uma harmonização nos dados?

Exato. A gente só pode usar aquele daquela empresa, porque é a empresa que também fica vendo a questão de calibração, atualização de software, tudo é a empresa farmacêutica que tem a ver com isso.

E você poderia me dizer (cada farmacêutica tem um equipamento desses): quantas atualmente estão atuando no Centro #P?

Duas.

Duas né. Porque uma doença rara também não tem muita procura de estudo, né (acredito)?

Na verdade são 3. É ... só que uma não tem, a gente já finalizou o estudo, então não tá ...

Ela retirou o equipamento?

Ela não chegou a usar esse equipamento.

Ah, tá bom. Entendi. ***²⁶² Essa relação do Centro #P, ele então é custeado pelas farmacêuticas? Como é essa relação de proximidade com as farmacêuticas? Eu não entendi ainda muito bem.

***²⁶³ Assim, essa parte eu não sei muito te informar, o certo seria #IP-Neuro, mas os nossos equipamentos são comprados com o dinheiro vindo da farmacêutica. ***²⁶⁴ então a gente tem um eletrocardiograma que veio de uma farmacêutica, que eles oferecem para a gente, para que a gente possa desenvolver o estudo.

Perfeito. Entendi.

A gente tem uma relação de troca com eles né. Se o estudo precisa de um eletrocardiograma e a gente não tem, eles fornecem para a gente.

E pelo que você falou no início, algumas bolsas, alguns funcionários do Centro #P, uma parte é custeada também pelas farmacêuticas?

²⁶¹ O entrevistador não ouviu com clareza a resposta.

²⁶² Pequeno tempo destinado à introdução da próxima pergunta.

²⁶³ Curto período em silêncio.

²⁶⁴ Corte temporário na gravação.

Sim.

Eu tenho três perguntas para finalizar, que de início eu tentei entrevistar #IP-Neuro, mas acredito que seja muito difícil e você até me confirmou que é quase impossível falar com el@. Então eu queria saber se você, tudo bem se não souber responder, mas são três perguntas mais associadas a importância del@ na área, no estudo da doença rara #a e da inserção del@ nesses ensaios. É porque, pelo que percebo, os investigadores clínicos, de uma forma geral, têm uma participação um pouco reduzida. Então eles estão muito mais presentes na parte de coleta de dados, mas pouco influenciam no desenho do protocolo, assim como na discussão dos resultados, na interpretação desses dados. Mas, pelo que percebo, também existem algumas exceções, de alguns investigadores brasileiros que conseguem ter uma ação mais incisiva e participar em outras instâncias que a maioria não consegue. Acredito que talvez seja o caso de #IP-Neuro. Então essas três últimas perguntas seriam nesse sentido. Tudo bem se você não souber responder, como você está lá há um ano e pouco, talvez não saiba.

Então sobre essa questão de desenho de protocolo, porque o que eu observo que, muitas vezes, o protocolo chega como um pacote fechado. Então o investigador clínico, o PI brasileiro, ele não tem muito como participar na redação, no desenho. Já chega um pacote fechado e é aquele protocolo. Então é um exercício de muito mais seguir as diretrizes daquele protocolo e não de ser um coprodutor, ou estar auxiliando no desenho desse protocolo. Isso ocorre com #IP-Neuro? Você já observou casos que el@ participou ativamente no desenho de protocolo seguido pelos estudos? Ou o protocolo já chega fechado no Centro #P também? As farmacêuticas dominam esse desenho e é elas que decidem? E #IP-Neuro acaba, claro, tendo um papel muito importante, mas não consegue participar do desenho? Como é que é? Você saberia me dizer um pouco sobre essa parte?

Não sei te informar a respeito disso ***²⁶⁵ tem esse pacotão né, o pacote fechado. Mas como #IP-Neuro por ser referência mundial nisso, eu não sei se, antes, el@ tem um papel de influência em relação a como é que vai ser o ensaio. Normalmente os ensaios são meio que os mesmos, mas com drogas diferentes né. A gente acaba vendo a mesma repetição de exames em *screening*, mesma repetição de exames em *baseline*²⁶⁶. Não muda muito também, entendeu?

Você diz que até ensaios de patrocinadoras diferentes, eles acabam seguindo um mesmo modelo? Um mesmo formato? Pouco varia?

É. Quase nada.

Entendi.

Vai mudar, por exemplo: De quanto em quanto tempo vai fazer uma avaliação. Ou se a droga tem um evento adverso já conhecido, como que a gente vai avaliar aquele evento daquela droga. Mas o protocolo, em si, é muito semelhante.

²⁶⁵ Pequeno corte no som.

²⁶⁶ “Baseline” = “linha de base”. Uma medida inicial de uma condição que é feita em um ponto no tempo inicial e usada para comparação ao longo do tempo para procurar mudanças. Nos ensaios clínicos, os pesquisadores geralmente comparam os resultados dos exames clínicos e laboratoriais do início do estudo com os realizados ao final para verificar, por exemplo, a efetividade do tratamento testado. As variações encontradas durante ou após o estudo, são medidas. Segurança e eficácia são frequentemente determinadas através do monitoramento das alterações em relação aos valores basais.

Entendi, mas assim, só confirmando, pelo que você tem acompanhado de #IP-Neuro, pelo trabalho del@, as atividades que você vê acompanhando el@ seguindo, você não vê esse momento, esse espaço, se reunindo com algum investigador internacional ou alguma patrocinadora para desenho de protocolo? Você acredita que isso até possa ter sido feito no passado, mas durante sua passagem aí você nunca observou, né? Seria isso?

É. Nunca observei isso. Não sei te dizer se sim ou não.

Não, tá ótimo. Tudo bem. Uma pergunta também que eu tenho. Essa eu já pela apuração de dados, pelo levantamento de alguns artigos, eu percebo que #IP-Neuro participa ativamente, que é: assinar a autoria dos artigos produzidos a partir dos ensaios. Que é uma coisa que você não vê muitos investigadores brasileiros, encabeçando essas autorias dos artigos, mas eu observo, nestes últimos ensaios (que geraram artigos), que #IP-Neuro inclusive aparece como primeir@ autor@ em um artigo, quando não: é coautor@ (segundo nome, terceiro, assim por diante, mas sempre nessa rede de autorias). Você acompanha o trabalho de #IP-Neuro nesse sentido? Sabe mais ou menos me dizer como é a participação de #IP-Neuro na discussão dos resultados desses artigos? Se #IP-Neuro se reúne com investigadores internacionais para produzir esses artigos? Você consegue me dizer um pouco sobre essa atividade de produção do artigo?

Também não sei como funciona a parte de produção científica.

Não, tudo bem. Não tem problema. O que eu observo é que investigadores, pelo número de pacientes inscritos, eles conseguem entrar na autoria dos artigos né. E eu vi que #IP-Neuro entrou em grande parte desses artigos desses últimos anos. Só que a minha dúvida, por exatamente não saber muito a fundo, é sobre que tipo de participação é essa, se ela é muito mais formal, de colocar simplesmente o nome ali, ou se existe a possibilidade de produzir a redação desse artigo. Mas tudo bem, não tem problema. É uma coisa também que você não vê no dia-a-dia de #IP-Neuro acompanhando também essa atividade?

Não.

Tudo bem. E a última pergunta é falando também um pouco dessa inserção mais ativa assim nos ensaios ...

Deixa eu te perguntar. A gente faz algumas pesquisas no Centro #P que não envolvem a indústria farmacêutica, que são pesquisas acadêmicas. Nesse caso, #IP-Neuro atua como orientador@. Não sei se isso é uma informação relevante para você.

Pode ser. Mas seriam ensaios clínicos ou não? Seria estudo observacional?

Estudos transversais²⁶⁷. Não de ensaio clínico randomizado não.

Ah tá. Não, é porque o meu recorte acabou sendo ensaios clínicos mesmo. Sobre essa significação dos remédios como seguros e eficazes.

Entendi.

Eu estou numa área mais sociológica que parte da questão de definir quem tem o poder de definir o que é seguro e eficaz. Então existe uma questão também de assimetria entre países. Eu to indo por esse lado. Então

²⁶⁷ O estudo transversal é definido por pesquisa observacional, que analisa dados coletados ao longo de um período de tempo. Essa pesquisa pode ser em uma população amostral ou em um subconjunto predefinido

por isso que me interessa muito os ensaios, onde eu observo este desequilíbrio. Mas #IP-Neuro é uma exceção. Como você falou; “el@ é uma referência internacional”. Então me interessa mais ainda conhecer essas particularidades.

A última pergunta, talvez você também não saiba (não tem problema). Você sabe se #IP-Neuro já participou de comitê independente de avaliação de dados²⁶⁸? Avaliando o resultado dos ensaios?

Não sei. Não sei.

***²⁶⁹

***²⁷⁰ São estudos muito específicos. O caso de vocês talvez só vocês realizem no Brasil né?

É. Na verdade no #nosso estado só a gente, mas tem centro em #um outro estado.

²⁶⁸ Independent data monitoring committee's (IDMC's) = comitê independente de monitoramento de dados. Os patrocinadores da indústria formam IDMCs para garantir uma avaliação independente. Os IDMCs são necessários para analisar os dados provisórios de grandes estudos randomizados, em particular aqueles que envolvem vários locais e importantes desfechos clínicos, como sobrevivência ou progressão da doença. Os princípios éticos exigem que os ensaios clínicos comecem com a incerteza sobre qual tratamento é melhor (equilíbrio clínico). Essa incerteza deve ser mantida durante a condução e análise do estudo.

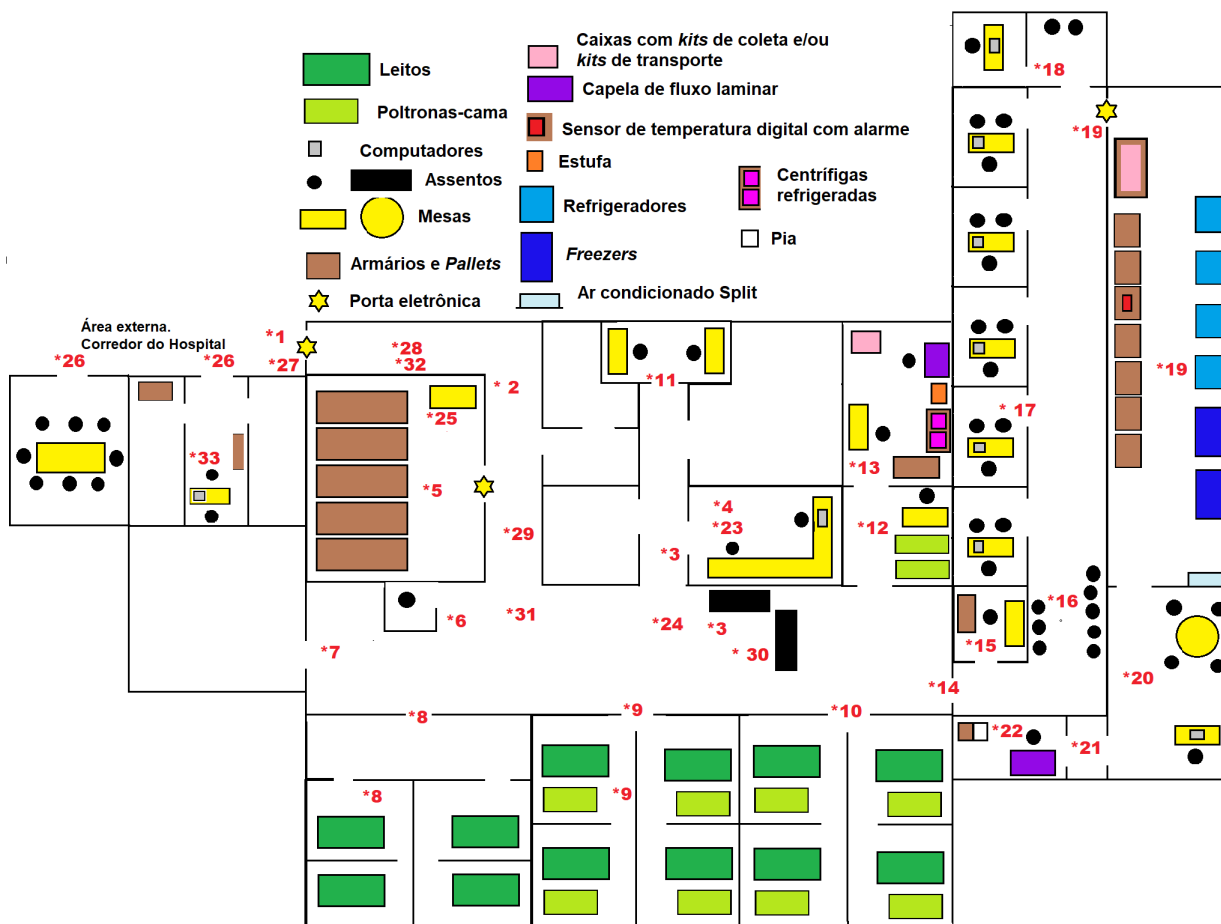
²⁶⁹ A conversa se estendeu por mais alguns minutos e esta parte subsequente não foi transcrita por tratar de questões como dúvidas d@ entrevistad@ em relação ao sigilo do seu local de trabalho e de sua identidade. Além disso, os minutos finais da conversa trataram sobre agendamento de ida do entrevistador ao Centro #P para conhecer as instalações do lugar.

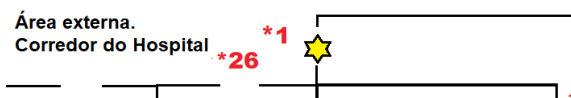
²⁷⁰ O único trecho transcrito após a pausa na primeira transcrição foi em razão de uma informação relevante para o estudo ter sido fornecida pel@ entrevistad@. A informação obtida é de que somente 2 centros no Brasil realizam estudos com ensaios sobre a doença rara #A.

APÊNDICE 7A

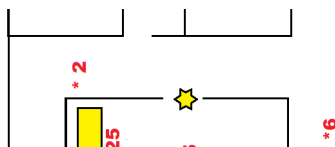
Notas de observação dirigida - Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital #R

Visita à UPC do Hospital #R conduzida por #CE-UPC (Enfermeir@ e Coordenador@ de Enfermagem da Unidade de Pesquisa Clínica - UPC). Visita ocorrida em 12/11/2020, às 10:15.





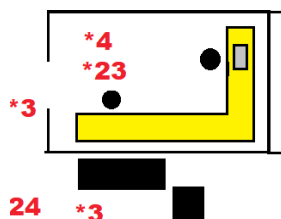
***1- Entrada da UPC** - Meu trajeto começa às 10:15, quando chego ao quinto andar e me dirijo para a ala da UPC. De longe, ao final do corredor em que prossigo, vejo a porta de entrada da Unidade. Uma porta característica de duas bandas, onde cada uma das bandas tem uma cor. Essa referência havia me sido passada no contato ao telefone com #CE-UPC no dia anterior e me auxiliou na pronta localização. Quando me aproximo da porta, percebo que está entreaberta. Uma funcionária da limpeza está passando um rodo no chão da entrada local que encontra-se repleto de água e espuma naquele instante. Parece que talvez seja um dia de baixo movimento. Eu me apresento na porta e falo para a funcionária que gostaria de falar com #CE-UPC. Ela diz que posso entrar e me aponta mais ou menos a direção correspondente à sala de #CE-UPC.



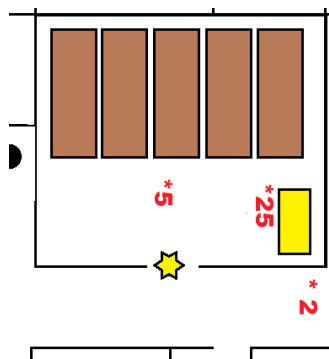
***2- Corredor**- Tento ao máximo não passar pelo chão na região mais cheia da espuma e, assim que eu avanço alguns passos, já no interior da UPC, deparo com uma jovem de jaleco. Novamente me apresento e pergunto se poderia falar com #CE-UPC, pois havia marcado uma reunião no presente horário.



***3- Recepção** - A jovem de jaleco pede para eu aguardar no sofá de um saguão situado mais a frente. Em poucos segundos a jovem retorna e me informa que #CE-UPC me aguarda em sua sala. Levanto imediatamente do sofá e entro bem próximo dali em um estreito corredor que divide algumas salas. A sala de #CE-UPC é logo a primeira à direita.



***4- Coordenação da enfermagem** - A sala de #CE-UPC é relativamente espaçosa e corresponde à Coordenação de Enfermagem (cargo que ocupa). Diria que o local tem 3,5mX2m e que aparentemente somente el@ trabalhe neste local ou talvez mais uma pessoa @ auxilie. A sala possui uma mesa longa em L que segue metade das paredes que acompanham o recinto. No lado menor do L da mesa está localizado o computador de #CE-UPC e no lado do L maior parece funcionar como uma espécie de bancada de trabalho, onde sobre este lado da superfície da mesa estão algumas pastas de documentos empilhados. Os documentos parecem ser consultados ou atualizados com frequência. Sobre o teor destas pastas, #CE-UPC detalha somente quando retornamos ao local, após a visita pela UPC. #CE-UPC em seguida me conta um pouco de sua trajetória no Hospital. El@ menciona que está na UPC desde sua inauguração em 2008 e antes mesmo, na fase de elaboração, quando o hospital ganhou o edital da RNPC para construção e revitalização de Unidades de Pesquisa Clínica (em 2005). #CE-UPC conta que participou ativamente da construção da Unidade (entre 2005-2008), relatando momentos dos quais decidia com a firma terceirizada onde seriam localizadas, por exemplo, as tomadas e outros detalhes sobre a disposição das salas. Acertamos em seguida, brevemente, como poderia transcorrer daqui em diante minha visita pela UPC e de que depois, ao final, gostaria de @ entrevistar para tirar dúvidas pontuais. Acrescento também que dependo de sua assinatura do TCLE para respeitar as exigências do CEP e que seria desejável, se possível, gravar a entrevista ao final do percurso pela UPC. #CE-UPC concorda e de sua sala iniciamos o trajeto pelas instalações da UPC.



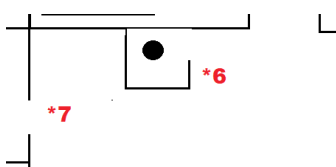
***5- Sala de Arquivo** - Começamos pelo Arquivo, que fica bem próximo da porta de entrada (de onde vim). #CE-UPC digita uma senha de controle da porta. A porta possui uma tranca eletrônica. #CE-UPC menciona que esta porta de entrada do arquivo é corta-fogo, à prova de incêndio e que o ambiente interno é climatizado. De imediato vejo que os padrões tanto de estrutura quanto de conservação do ambiente contrastam de forma gritante com todas as demais dependências por onde percorri anteriormente pelo hospital. Se fora da UPC existem concentrações de muitos pacientes e lugares deteriorados, aqui parece outra instituição, calma, silenciosa e com estrutura moderna. No interior do arquivo, #CE-UPC me mostra os deslizantes de aço que ocupam boa parte do local (talvez a sala tenha uns 5mX5m). O deslizante possui cinco módulos e el@ o abre em determinada posição para me mostrar, no interior do armário aberto, o que guarda ali. Vejo subdivisões por prateleiras que compõem o módulo aberto e observo que existem muitos espaços vagos, mas também um número relevante de fichários empilhados em algumas das estantes do módulo. Estes fichários são grossos, como de um volume similar a um dicionário. #CE-UPC informa que os fichários tratam basicamente dos *binders*¹ dos estudos. No posterior retorno ao arquivo #CE-UPC detalha melhor sobre o conteúdo destes *binders*. Nesta primeira passagem no arquivo el@ apenas menciona que alguns estudos podem durar 5, ou até 10 anos e que a documentação então é armazenada ali, por um longo período. Segundo #CE-UPC, os módulos mais à esquerda tratam de estudos encerrados, em que a documentação

¹ Termo usado para tratar dos arquivos sobre os pacientes, como exames e termos de consentimento assinados.

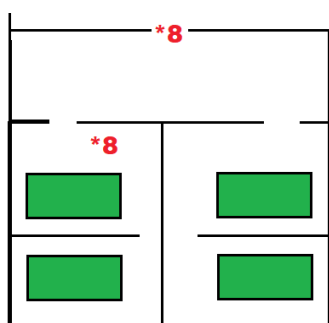
somente cumpre o prazo legal de guarda. Já os módulos mais à direita, acondicionam as documentações de estudos em curso.



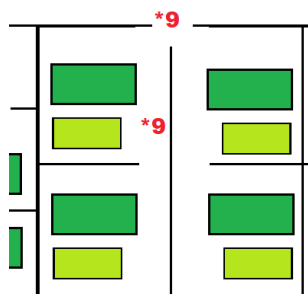
***6- Recepção** - Em seguida nos direcionamos para recepção, por onde também passei logo que entrei de início na UPC. Esta recepção se encontra numa área mais aberta da UPC, como se fosse o *Hall* de entrada da Unidade. A recepção está situada em um amplo saguão que se interconecta com várias portas que levam para diferentes setores. Esta recepção tem um balcão com telefone e no interior de sua ilha há uma cadeira, naquele momento vazia, sem recepcionista. Relativamente perto deste balcão de recepção estão os dois sofás, onde poucos minutos atrás eu estava sentado. Observo melhor e vejo que são dois sofás pretos, cada um com 3 lugares, posicionados em L e não muito próximos da ilha da recepção, mas compondo conjuntamente um ambiente de espera espaçoso, arejado e provavelmente destinado para o encaminhamento dos pacientes ou visitantes para as demais dependências da UPC.



***7- Sala de máquinas** - Bem próximo do balcão da recepção está uma porta fechada, da qual #CE-UPC não fez referência, mas é identificada por uma placa escrita: “sala de máquinas”. Possivelmente ali esteja localizado o gerador que protege os equipamentos de potenciais quedas de energia, sobretudo garantindo a permanente climatização dos ambientes, como dos refrigeradores e freezers que acondicionam as medicações (os quais observo mais adiante).



***8- Sala com isolamento respiratório** - Em frente ao balcão da recepção, nos encaminhamos para uma porta que nos leva a um reduzido espaço de cerca de 1m e que nos conduz mais adiante para 2 portas presentes lado a lado. Este ambiente é chamado de sala de pressão negativa². #CE-UPC explica que este local tem isolamento respiratório, o que é necessário para o tratamento de pacientes como, por exemplo, nos casos de Tuberculose e Aids. O local impede que haja contaminação de partículas para fora dali. Cada uma das duas portas leva para uma área de internação composta, cada qual, por 2 leitos. #CE-UPC explica que este espaço pouco tem sido utilizado pelo fato dos ensaios, na maioria das vezes, não necessitarem desta estrutura. Não por acaso, o lugar permanecia vazio. #CE-UPC acrescenta que todos os leitos dali possuem disponível equipamentos de monitorização dos sinais vitais³ e bomba de infusão⁴, embora eu não tenha observado a presença de tais equipamentos enquanto estava no local. É provável que os aparelhos sejam somente instalados no local conforme a necessidade de algum paciente ao permanecer internado ali. Mesmo o ambiente permanecendo vazio, aparenta boa conservação e limpeza.

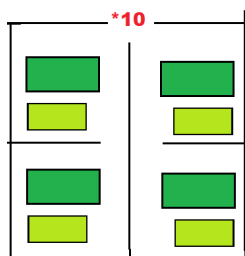


***9- Enfermaria** - Em seguida saímos da sala de pressão negativa, retornamos para o saguão e entramos na porta ao lado esquerdo. A enfermaria é muito parecida dos quartos da sala escura, no entanto não possui isolamento. Além disso, na enfermaria existem 4 leitos com uma pequena divisória que os separa. Além disso, cada um dos leitos possui ao lado, bem próximo, quase encostado, uma poltrona-cama para acompanhante. Estas poltronas quando reclinadas totalmente são um pouco menores do que as camas. #CE-UPC comenta que os leitos da enfermaria também possuem monitorização e bomba infusora disponível. El@ enfatiza que os equipamentos são todos calibrados. Durante todo trajeto, el@ enfatizará sobre a calibragem de outros equipamentos com precisão aferida regularmente.

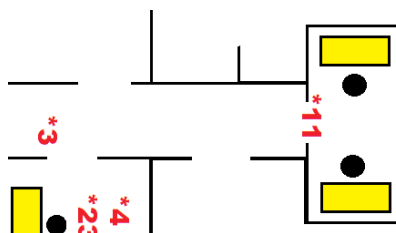
² As salas da pressão negativa, igualmente chamadas salas de isolamento, são um tipo de sala de hospital que mantém pacientes com doenças infecciosas, ou de pacientes que são suscetíveis às infecções de outro, longe de outros pacientes, visitantes, e pessoal dos cuidados médicos.

³ Os aparelhos que monitoram os pacientes são: Monitores multiparâmetro (modelo: DX2022LCD / marca: Dixtal); Eletrocardiogramas (modelo ELI 150 C da marca Mortara) e Oxímetro portátil (modelo pm 50 da marca mindray).

⁴ Bomba infusora do modelo Infusomact Compact, marca Bbraum.

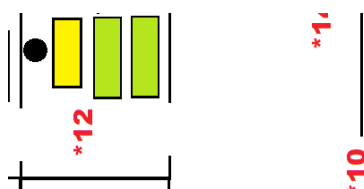


***10- Enfermaria** - Retornando para o saguão, nos dirigimos à esquerda para outra porta, uma segunda enfermaria. Esta segunda enfermaria é exatamente igual à anterior e dispõe do mesmo número de leitos (quatro) e de uma infraestrutura idêntica. Tanto a primeira enfermaria quanto a segunda permaneciam naquele instante sem funcionários e pacientes. Estas duas enfermarias recebem pacientes para monitorização cardíaca e para o recebimento da medicação quando a administração é via intravenosa. Somando a sala de pressão escura e as duas enfermarias, a UPC dispõe de um total de doze leitos. Até o presente momento não observei presença de pacientes pela UPC e talvez o dia seja de fato uma ocasião com baixa frequência de pessoas pela UPC.

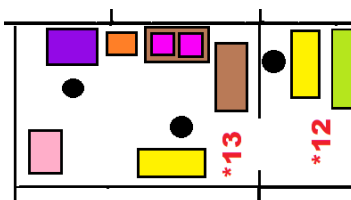


***11- Sala de Monitoria** - Depois da enfermaria nos encaminhamos para o lado oposto do saguão, novamente entrando no corredor em que está localizada a sala de #CE-UPC. No entanto, seguimos o estreito corredor até o fundo, onde está situada a sala de monitoria. A sala de monitoria é um pequeno espaço que dispõe apenas de duas mesas de escritório, cada qual com uma cadeira. Estas mobílias estão situadas rente às paredes em lados opostos da lateral da entrada da sala. Quando #CE-UPC abriu a sala, identifiquei dois monitores trabalhando nas mesas, um de costas para o outro, provavelmente monitores de estudos distintos. Observei rapidamente a tela do *laptop* de um deles e vi que existia uma extensa tabela de dados consultados de forma muito compenetrada por aquele profissional. O que me chamou atenção nesta curta cena é que na breve comunicação de #CE-UPC ao abrir rapidamente a porta, um deles dizia não entender português. #CE-UPC falou mais vagarosamente de que apenas estava me apresentando a UPC e fechou a porta. Não sei se o monitor continuou sem entender o que #CE-UPC havia dito pela segunda vez. De acordo com a #CE-UPC, o monitor mencionado é mexicano e achei curioso como este profissional poderia trafegar ali mesmo com uma dificuldade aparentemente sensível de compreender o português. Isto me fez pensar na internacionalização dos ensaios, na maneira como o inglês, ou a linguagem técnica, acaba por ser a língua oficial, ou ainda de que a UPC parece ser uma “torre de Babel” (com pessoas e objetos de diferentes territórios trafegando por ali). Neste contexto, ser estrangeiro na verdade me parece, neste ambiente da UPC, aquele que é pouco familiarizado com as técnicas e os procedimentos dos ensaios, pois é esta linguagem que ali aproxima os profissionais e os interconecta. Perguntei para #CE-UPC se aqueles monitores que presenciei trabalhando eram de fato externos, isto é, de empresas ligadas às patrocinadoras. #CE-UPC respondeu que

sim e que aquela sala era um espaço disponível para receber qualquer monitor de ensaios conduzidos na UPC, caso queiram trabalhar no local. Perguntei se os computadores que eles utilizavam eram da UPC e #CE-UPC disse que não, que cada monitor trás seu equipamento e de que na unidade somente o espaço é cedido.



***12- Sala de coleta de espécimes clínicos** - Em seguida saímos pelo corredor do qual entramos, passamos novamente pelo *hall* da recepção central e nos dirigimos para uma outra entrada (ainda do lado oposto às enfermarias). O lugar no qual entramos é a sala de coleta de material laboratorial. A sala é composta de uma mesa (sem computador), onde a mesma jovem que me conduziu na entrada da UPC se mantinha agora ali sentada. Ela é uma das técnicas da UPC e é responsável por coletar o sangue dos voluntários participantes dos ensaios. De frente para sua mesa existem duas poltronas reclináveis (similares com as que vi nas enfermarias). Elas são destinadas para acomodar os pacientes no momento da coleta de sangue e naquela não havia pacientes. A técnica de laboratório apenas acenou e permaneceu sentada em seu posto de trabalho, enquanto #CE-UPC me falava brevemente sobre o local. Prosseguindo até o fundo desta sala, entramos na sala anexa.



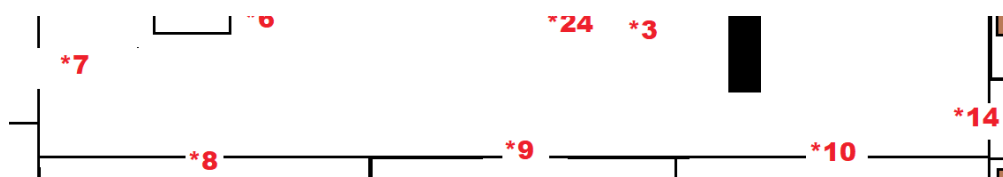
***13 Sala de manuseio de espécimes clínicos** - Logo na entrada desta segunda sala, um jovem nos recebeu de imediato. Ele começou a explanar sobre o seu espaço de trabalho na qualidade de técnico de laboratório. Enquanto que na primeira sala é realizada a coleta de sangue, nesta segunda sala transcorre-se a etapa posterior, isto é, de preparação do material biológico coletado. O jovem descreveu parte deste processo indicando alguns objetos e equipamentos dos quais se utiliza para o desempenho da sua atividade. Bem próximo a porta, encontra-se sua mesa de trabalho (também sem computador). A ausência de um computador denota que o trabalho ali realizado é uma operação restrita e atenta na técnica laboratorial. Nesta mesa de trabalho, o jovem técnico comenta que costuma estudar sobre as especificações que recebe. Segundo sua declaração, cada patrocinadora de um estudo elabora um manual de procedimentos específico, o qual determina a maneira exata como o material coletado deve ser preparado. Aqui é mais um exemplo que observo sobre o controle de padronização das ações durante um ensaio. O Técnico acrescenta a este respeito certa dificuldade, principalmente quando iniciou o trabalho no setor, pois os manuais são todos em inglês e muitas vezes falta maior clareza na definição de algumas especificações técnicas. #CE-UPC acrescentou que já houve alguns erros pontuais no passado em relação à preparação de exames. Os erros foram constatados na discrepância de alguns resultados de exames obtidos. Mas, Segundo #CE-UPC o erro é tolerável e o ponto central é saber identificar uma falha, isto é, ter a rastreabilidade do erro cometido para que seja possível contorná-lo e assim refazer a operação corrigindo o ponto crítico. Percebo com base nesta fala, que embora

existam manuais que orientem o trabalho técnico na preparação dos exames, que a prática coloca o técnico em aprendizado constante sobre o modo de realizar uma preparação. Em outras palavras, há um conhecimento envolvido para além do que os manuais podem representar e transmitir. E a sintonia em corresponder aos anseios destas patrocinadoras advém da prática, assimilando os padrões no próprio fazer. Os manuais de procedimentos citados costumam ficar armazenados no armário da sala, situado ao lado da porta de entrada. No lado da parede oposta à mesa do técnico, seguem alguns equipamentos que possibilitam manipular as amostras coletadas. O primeiro destes equipamentos são duas centrífugas⁵ refrigeradas posicionadas lado a lado em cima de uma bancada. Nestes equipamentos são depositados os tubos de ensaio com o material coletado, para que através de movimento acelerado de rotação destas máquinas ocorra o processo físico de decantação (separação dos elementos de densidade mais sólida, dos elementos de densidade mais líquida). No caso das amostras de sangue este procedimento possibilita separar glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plaquetas e plasma para futura análise. Ambos os aparelhos são refrigerados para que exista o controle de temperatura das amostras durante a centrifugação. Algumas das especificações dos manuais técnicos concentram-se justamente em determinar, por exemplo, a velocidade de rotação da centrífuga (rotações por minuto - rpm) e o tempo de duração deste processo. Ao lado das centrífugas existe ainda uma capela de fluxo laminar⁶ e uma estufa bacteriológica⁷. Referente à capela, existe um outro banco no qual o mesmo técnico quando utiliza este equipamento se assenta. A capela de fluxo laminar, ou cabine biológica, possibilita que o técnico (no interior do equipamento) tenha uma área de trabalho estéril e assim o manuseio dos materiais biológicos não sofre contaminação do meio externo. A estufa bacteriológica, posicionada entre a capela e as centrífugas, é um local de armazenamento temporário das amostras. Na estufa os materiais ficam acondicionados em temperatura aquecida e controlada por cerca de 24h para depois serem encaminhados aos laboratórios diagnósticos responsáveis. O último item observado na sala complementa justamente esta transitoriedade das amostras no local. Trata-se de uma região próxima de uma das quinas das paredes em que concentram-se algumas caixas de papelão posicionadas no chão. As caixas armazenam os kits de transporte, isto é, as embalagens na qual os materiais são acondicionados para embarque destinado aos centros de análise. A este respeito indaguei #CE-UPC quanto a esta etapa do processo. Perguntei se na UPC não era armazenado nenhum material, como em Biobancos ou Biorrepositórios. #CE-UPC respondeu que a unidade apenas coleta e prepara os materiais biológicos e que inclusive existe um certo padrão quanto aos locais responsáveis por realizar o diagnóstico laboratorial das amostras. Segundo #CE-UPC, as patrocinadoras farmacêuticas costumam recorrer frequentemente ao serviço do laboratório internacional chamado Covance, ao passo que quando os ensaios são exclusivamente nacionais é comum utilizar o laboratório Dasa. Ao que parece são os que acumulam expertise na prestação deste serviço e que possuem a preferência das patrocinadoras. Então cada unidade de pesquisa (independente do país) envia suas amostras para estes mesmos laboratórios a fim de que seja garantido maior controle sobre os procedimentos para a padronização e uniformidade dos dados. Acredito, que com base nesta fala, isto seja um ótimo exemplo de como os ensaios seguem um modelo industrial, ou seja, de uma peça na engrenagem que não se altera, num movimento de repetição (assumido por Covance, ou qualquer outro laboratório) como uma linha de produção.

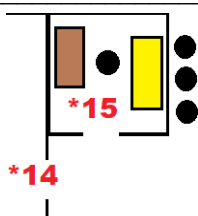
⁵ As duas centrífugas refrigeradas são: (1) Modelo cr3i multifunction da marca thermo scientific e (2) modelo centrifuge 5804R da marca eppendorf.

⁶ Modelo FLH CL II Ai, marca trox.

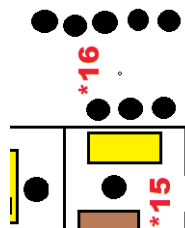
⁷ Modelo q315m13, marca quimis.



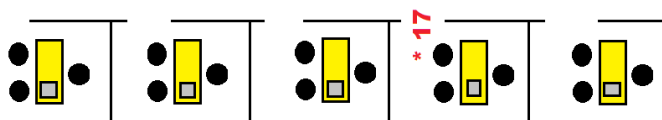
***14 - Entrada para o Ambulatório** - Depois de sairmos do setor de procedimentos laboratoriais, entramos por uma porta do outro lado do saguão, situado no extremo oposto da sala de máquinas. Esta pequena entrada nos transporta para uma outra área da UPC que concentra um razoável número de setores ligados às atividades de ambulatório médico e farmácia.



***15 - Recepção do Ambulatório** - Assim que entramos neste novo ambiente nos dirigimos logo à esquerda para uma pequena sala que permanecia também vazia. O local tem espaço reduzido, comportando apenas um armário de madeira de duas portas que fica de frente para uma cadeira e uma mesa. Na parede em que está localizada a porta (por qual entramos) há uma grande região envidraçada e esta região de vidro se estende para o lado da outra parede próxima à mesa. Deste modo, no interior da sala é possível ter ampla visibilidade sobre o lado de fora e o local parece funcionar também como um guichê de atendimento. Na mesa da sala há um telefone instalado, o que garante comunicação com outras partes da UPC, como o caso dos consultórios médicos (que conheceremos mais à frente). #CE-UPC em seguida abre o armário e retira de seu interior uma pasta. El@ mostra um documento de controle realizado nesta sala referente à rotina de atividades na UPC determinadas para cada dia. #CE-UPC explica que a UPC para oferecer os serviços requisitados deve ser acionada pelos coordenadores de pesquisa com pelo menos 48 horas de antecedência e que então uma programação de rotina é montada com base nas requisições de maneira que muitos ensaios podem ser conduzidos simultaneamente, sem conflito. Atualmente ocorrem 36 ensaios clínicos com a participação da UPC. A respeito da contratação e fornecimento destes serviços, #CE-UPC acrescenta que é necessário seguir um trâmite protocolar. O investigador clínico interessado em utilizar a UPC deve enviar uma “carta de serviço” que formaliza seu interesse e especifica quais instalações da unidade pretende usar ao longo do estudo. A carta de serviço deve vir obrigatoriamente acompanhada do parecer substanciado do CEP do Hospital (comprovando aprovação do projeto de pesquisa). Além das programações de rotinas e das cartas de serviço mencionadas, são arquivadas na sala as faturas dos serviços. Tudo que é consumido na UPC é pago e de três em três meses ocorrem as cobranças que por sua vez são repassadas para a interveniente administrativa. A #Fundação J atualmente é a interveniente responsável que recebe o dinheiro das patrocinadoras e realiza o pagamento para UPC dos serviços consumidos por cada investigador em um determinado trimestre.



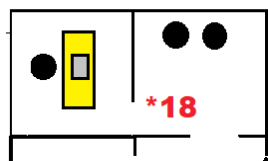
***16- Área de espera** - Em seguida passamos pela frente do guichê de vidro da sala de recepção que tínhamos visitado para andarmos adiante por um extenso corredor. No início deste corredor estão presentes alguns bancos perfilados tanto do lado direito quanto do lado esquerdo. Novamente não existiam pacientes no local, mas a área é destinada aos pacientes que aguardam atendimento nos consultórios. E o balcão da recepção parece ser o local que encaminha os pacientes para as salas de consulta correspondentes.



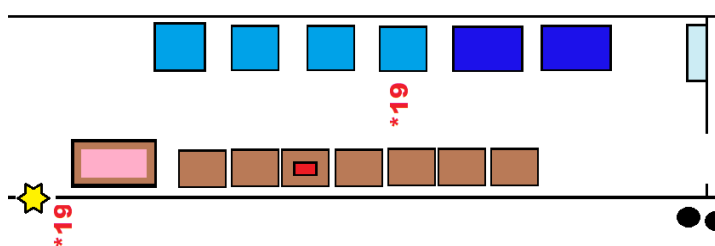
***17- Consultórios** - Mais adiante, na direção esquerda do corredor, passamos ao lado de cinco consultórios médicos. Todos permaneciam com as portas abertas e observei, chegando bem próximo deles, que possuíam o mesmo padrão e dimensão. Cada um dos consultórios contém uma mesa com telefone, um assento destinado ao médico investigador, que é posicionado frontalmente para os assentos do paciente e seu acompanhante. Ambas as cinco salas estão equipadas com entradas para computador, além de conterem equipamentos de aferição de pressão⁸ e balança digital⁹. Nestes espaços ocorrem visitas de acompanhamento do paciente, onde tanto o investigador principal quanto sub-investigadores podem avaliar o estado de saúde do paciente, examiná-los, aferir e coletar dados clínicos registrando informações em computadores portáteis e/ou nas fichas clínicas, além de esclarecerem as dúvidas destes pacientes e emitir para eles receituários médicos. Quando passamos próximos aos consultórios notei que em apenas uma das cinco salas existia um profissional no interior. Na referida sala não havia pacientes e o profissional parecia estar preparando o local, ajustando um notebook na mesa, possivelmente aguardando receber alguém. De acordo com informações posteriores fornecidas por #CE-UPC, os pacientes tomam medicação no ambulatório quando a aplicação é oral ou muscular. Nos casos de medicação intravenosa o paciente recebe a substância medicamentosa na enfermaria (conforme anteriormente relatado).

⁸ Modelo automática prata, marca microlife.

⁹ Modelo welmy, marca w200A.



***18- Sala de dispensação** - Depois de passarmos pelas cinco salas de consulta, chegamos ao final do corredor, de frente para a sala de dispensação. A dispensação¹⁰ é o local no qual o farmacêutico (único profissional autorizado) distribui, mediante receita médica, o remédio para o paciente. O local é composto de uma pequena sala de entrada, contendo dois assentos que aparentam ser um local intermediário de espera. Na sala mais ao fundo fica situado o profissional farmacêutico, posicionado em sua mesa de trabalho. No instante de minha passagem ao local, apenas o profissional farmacêutico se mantinha presente no espaço. Bem ao lado da entrada da área de dispensação existe uma porta com tranca eletrônica que permite passagem para o ambiente climatizado onde os medicamentos de todos os estudos são armazenados.

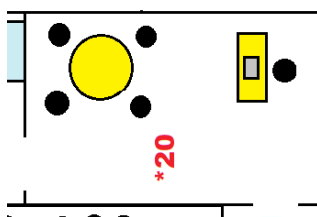


***19- Sala de armazenamento de medicamentos** - Após #CE-UPC digitar a senha de acesso no painel da porta com trava eletrônica, adentramos de imediato na área de armazenamento dos medicamentos. O local é uma sala relativamente estreita, mas muito comprida. A temperatura é levemente inferior se comparada aos demais ambientes pelos quais passamos pela UPC. Há uma série de mobiliários e equipamentos posicionados próximo das paredes laterais neste lugar que, conforme caminhamos, #CE-UPC os detalha. Nos primeiros passos pela sala, #CE-UPC comenta logo de início sobre as estruturas de *Pallet* posicionadas no lado direito perto da entrada. São três *pallets* posicionados no chão. Eles parecem ser de uma estrutura rígida de plástico e sustentam algumas caixas de papelão empilhadas contendo os *kits* de coleta e de transporte de alguns estudos. #CE-UPC comenta de forma sorridente que a unidade tem recebido muito dinheiro decorrente do aluguel deste espaço, pois muitos dos investigadores clínicos do hospital não possuem em suas áreas de trabalho lugar adequado para acondicionar estas caixas e acabam recorrendo à UPC. Um pouco mais à frente, do lado dos *pallets*, passamos por uma sequência de quatro armários de madeira de modelo tipo escritório. Os armários possuem por volta de 1,50m, com duas portas e permanecem trancados, embora as chaves fiquem no próprio trinco dos armários. #CE-UPC indicou que nestes armários ficam armazenadas as medicações em temperatura ambiente, ou seja, as que não necessitam de refrigeração ou congelamento. Embora não exista a necessidade de refrigeração, os medicamentos nestes armários não podem ultrapassar a temperatura de 25°C e para manter este controle são utilizados sensores de temperatura com alarme¹¹. Observei um dos sensores portáteis que estava posicionado sobre um dos armários. Este sensor é similar ao tamanho de uma calculadora portátil e marcava naquele instante 22,8°C. #CE-UPC abriu um dos armários e me mostrou que sensores de temperatura também são posicionados no fundo destes mobiliários, pois

¹⁰ Dispensação é o ato farmacêutico de distribuir um ou mais medicamentos a um paciente, geralmente como resposta à apresentação de uma prescrição elaborada por um profissional autorizado.

¹¹ Sensores de temperatura - Modelo X, da marca incoterm.

monitoram o clima na região interna. Os medicamentos ficam acondicionados nestes armários com alguma lógica de ordenação que visivelmente não captei. Eles permanecem em suas embalagens e são empilhados de forma distribuída ao longo das quatro prateleiras que subdividem cada um dos armários. Notei que #CE-UPC havia comentado de início que existiam quatro armários, mas que no local estavam presentes sete, ou seja, três armários a mais. #CE-UPC prontamente me elucidou, indicando que os três armários restantes eram destinados ao armazenamento referente à devolução de medicamentos. Sem ainda entender pedi se poderia me explicar melhor sobre o que seria esta devolução. #CE-UPC me revelou então que, os pacientes quando terminam de usar a cartela do medicamento, obrigatoriamente devem retornar com a caixa vazia e que, portanto, a embalagem não pode ser descartada por eles. Estas embalagens são guardadas nestes três armários e é uma forma de comprovação para que monitores e o próprio farmacêutico confirmem que determinado lote foi utilizado no estudo. Acredito que seria possível um controle exclusivamente pautado pelo código dos lotes das medicações utilizadas (retendo apenas a informação), mas é provável que a guarda das cartelas de medicamentos seja mais uma possibilidade de rastrear as atividades e evitar erros no controle. Após verificarmos os armários, passamos para o outro lado da parede, onde estão situados os medicamentos armazenados em baixas temperaturas. Deste lado existem 4 refrigeradores do mesmo modelo que guardam medicamentos no intervalo de temperatura entre 1°C e 7°C¹². Além dos quatro refrigeradores existem um *Freezer* a -20°C e outro a -80°C, ambos¹³ possuem em suas portas uma pequena tela informando a temperatura em graus Celsius (equivalente à temperatura mencionada). As informações sobre a temperatura adequada para cada medicamento são informadas pelos respectivos fabricantes. #CE-UPC não abriu nenhum dos refrigeradores ou *freezers* para indicar como as substâncias seguem estocadas no interior. Com base em informações posteriores fornecidas pelo secretário executivo da UPC, tomei conhecimento de que os *freezers* e refrigeradores possuem sensores de temperatura¹⁴ próprios e conectados ao computador de um dos farmacêuticos, o qual monitora constantemente os dados. Durante a minha visita ao local não havia identificado este dispositivo, mas ele está presente nos aparelhos congeladores e refrigeradores e em caso de variação da temperatura (além do limite tolerado), o farmacêutico e #CE-UPC recebem um alerta. Ainda sobre estes equipamentos, #CE-UPC mencionou que todos estão ligados ao gerador de energia e, portanto, em caso de oscilação ou queda de luz, os aparelhos permanecem em pleno funcionamento, sem comprometer a estabilidade da temperatura. Ao final desta sala de armazenamento existe uma outra porta que nos leva para a Coordenação da Farmácia. Logo acima desta porta está posicionado o ar condicionado de modelo *split* de alta capacidade, responsável pela preservação da temperatura ambiente abaixo dos 25°C.



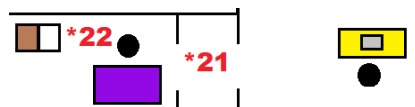
***20- Sala de coordenação da Farmácia** - Prosseguimos do ambiente de armazenamento para a coordenação da farmácia. O lugar é relativamente espaçoso, levando em conta que concentra poucos objetos em seu interior. Logo próximo da entrada, há uma mesa redonda com quatro cadeiras destinada para pequenas reuniões com representantes das farmacêuticas, monitores ou a própria equipe da UPC. Mais ao fundo da sala está localizada a mesa de trabalho de um dos farmacêuticos da UPC. Esta mesa fica bem próxima de uma ampla janela com vista para o exterior do hospital (única janela que avistei). No instante de nossa

¹²Refrigeradores do modelo FRPM 204 D21, da marca Termo Cientific.

¹³Freezers são do Modelo FFPH2330D19, da marca Termo Cientific.

¹⁴ Os sensores ligados aos refrigeradores e *freezers* estão conectados ao computador do farmacêutico e são do modelo labguard, da marca evicce.

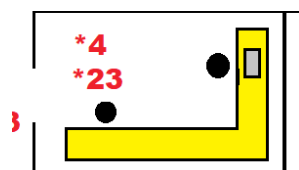
incursão pela sala o farmacêutico se encontrava em seu posto de trabalho. Nos aproximamos mais próximo de sua mesa e nos dirigimos para uma pequena porta do lado direito, onde fica localizada a área de manipulação de medicamentos.



***21,*22- Sala de manipulação de medicamentos** - A área de manipulação é um espaço bem reduzido e primeiramente composto por uma antessala de cerca de 1m, a qual dá acesso ao local exato de manipulação. As portas que separam esta antessala se mantinham fechadas e #CE-UPC as abriu para me apresentar o interior do local. Esta antessala, portanto, parece funcionar como um isolamento da sala principal de manipulação. A área de manipulação também possui um espaço reduzido, mas superior ao da primeira sala de isolamento. No local da manipulação estão presentes uma pia com um pequeno armário de parede de duas portas instalado um pouco acima da torneira. Além disso há uma capela de fluxo laminar¹⁵ e uma cadeira, onde o farmacêutico manipula (no interior da câmara) as substâncias medicamentosas quando é necessário realizar o ajuste de alguma dose ou solução demandada. No entanto, nem todas as medicações dependem de manipulação. O profissional farmacêutico até o momento seguia em sua mesa de trabalho observando #CE-UPC apresentar o local, mas aproveitou o momento no qual #CE-UPC havia comentado sobre a capela de fluxo laminar, para realizar um comentário pontual. O farmacêutico indicou que após realizar uma pesquisa sobre o modelo da capela de fluxo laminar havia identificado que a periodicidade para a calibração não era de um ano (como anteriormente imaginado), mas de que o indicado era o intervalo de seis meses para realização de uma nova calibragem. Dali regressamos para fora da área de armazenamento de medicamentos.

Enquanto retornamos pelo caminho percorrido, #CE-UPC comentou que basicamente essa era a estrutura da UPC. Com base no que observei constatei então que não existia na UPC uma área destinada à análise laboratorial, tampouco um serviço de bioestatística para avaliação e tratamento dos dados de ensaios clínicos. Neste sentido, a disposição destes setores e do que eles representam ratificam a concentração das atividades num esforço de coletar dados e amostras e enviá-los para fora, mas de pouco interferir na análise e interpretação de resultados. Ainda assim, senti falta de uma sala de videoconferência destinada a reuniões e perguntei para #CE-UPC se existia na unidade esta estrutura. El@ me respondeu que não havia equipamentos para videoconferência, mas recordou em comentar que, além daquele espaço todo apresentado, fora da upc existia uma outra sala. O lugar em questão fica próximo da porta de entrada da UPC e é destinado para investigadores que tenham o interesse em realizar pequenas reuniões. No final da visita, #CE-UPC me indica a localização exata desta sala.

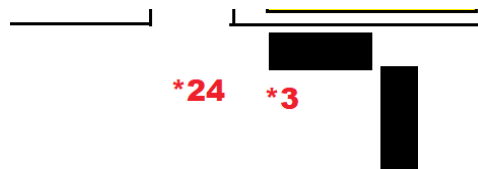
¹⁵ Capela de fluxo laminar Modelo TLFCL II B2 Marca TROX.



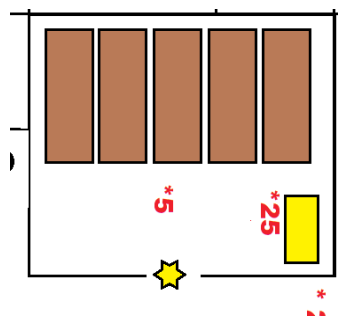
* **23- Sala de Coordenação de Enfermagem** - Após circularmos pela UPC, pela segunda vez nos dirigimos para a sala de Coordenação de Enfermagem (posto de trabalho de #CE-UPC). Aproveitei este retorno, com base no que havia observado, para realizar algumas perguntas elucidativas. As respostas fornecidas por #CE-UPC foram gravadas e posteriormente transcritas. Elas estão presentes no documento chamado de “narrativa de operações” da UPC¹⁶. Contudo, após a realização desta entrevista de pouco mais de trinta minutos, minha permanência na UPC prosseguiu com #CE-UPC apresentando maiores detalhes sobre o lugar por mais ainda um curto período. Neste retorno para a sala de coordenação, #CE-UPC me explicou sobre as pastas que permaneciam sobre a bancada da mesa. El@ pegou uma das pastas e me indicou que trava-se de um dos *binders*. Os *binders* são os fichários, as pastas dos pacientes. #CE-UPC havia comentado durante a entrevista que além de coordenador@ da enfermagem, acumulava a dupla função de coordenador@ de pesquisa de ensaios conduzidos pel@ coordenador@ técnico@ da UPC, na área de esclerose múltipla. Então, parte do que me passou a explicar desde então era com base no seu trabalho de coordenação de pesquisa em estudos clínicos de esclerose múltipla. O *binder* que me mostrou é um pasta preta de volume fino e com apenas uma etiqueta na parte inferior da ponta da capa. Cada pasta corresponde a um paciente específico e a etiqueta representava um desses pacientes através de um código numérico. O código é utilizado ao lugar do nome para preservar a identificação do voluntário. Além do *binder* existia também sobre a bancada o prontuário médico do paciente. Segundo #CE-UPC, o prontuário fica no arquivo médico do hospital e pode ser consultado (como estava sendo naquele momento). Diferente do *binder*, o prontuário é mais sucinto nas informações sobre o paciente ao longo do ensaio, mas pode conter toda a trajetória desse paciente no hospital, antes mesmo de ter ingressado no ensaio. No prontuário, portanto, se restringe ao resultado de exames, consultas, ao passo que no *Binder* existe um registro minucioso de dados, por exemplo, em relação ao que este paciente tomou de medicamento, quando tomou, ou seja, uma série de perguntas sobre o estado do paciente em cada visita durante o ensaio. Em suma, cada encontro com o paciente é bastante detalhado neste *binder*. Os monitores analisam se os prontuários estão de acordo com as informações contidas nos *binders*, além é claro de observarem as CRF's eletrônicas, que #CE-UPC explica adiante. CRF é a sigla para *Case Report Form*, o que significa um formulário de relato de caso. Nada mais é do que a ficha eletrônica contendo “um espelho” dos dados coletados sobre o paciente presentes tanto no *binder* quanto no prontuário médico. #CE-UPC me mostra como funciona esta CRF abrindo o programa em seu computador. #CE-UPC acessa o programa digitando uma senha de usuário. Em seguida é aberta uma tela com a própria CRF de um dos pacientes do estudo. Assim como o *binder*, que possui uma capa preta somente com identificação numérica (protegendo as informações do paciente), a CRF na tela do computador parece seguir um critério semelhante. Na tela do computador apenas existem campos em inglês, tal como campos de um formulário de banco de dados. A diferença é que o detalhamento sobre cada campo do formulário, ou seja, da informação preenchida sobre o estado do paciente, não é exposta na tela de imediato. É preciso clicar com o cursor do *mouse* sobre determinado campo para que ele seja expandido e a informação se torne visível. Acredito que seja uma arquitetura projetada para não expor os dados do paciente e reflita, portanto, nesta lógica de proteção. #CE-UPC comenta que uma CRF contém um número extenso de campos para preenchimento, na ordem de centenas de itens. Neste sentido, o trabalho de #CE-UPC é o de repassar os dados dos pacientes

¹⁶ Apêndice 6D.

registrados no Binder para a CRF correspondente. Assim, um sub-investigador clínico ou investigador principal recebe(m) um paciente. Ele(s) registram, conforme transcorrem as visitas, os dados detalhados de saúde deste paciente diretamente nas pastas físicas. #CE-UPC, por sua vez, transporta estes dados para a CRF eletrônica, permitindo que além da unidade, a patrocinadora e os monitores contratados tenham acesso remoto e em tempo real a estes dados.

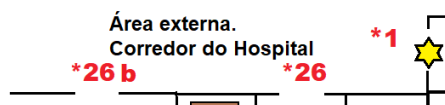


* **24 Recepção** - Depois da explicação sobre as CRF's nos dirigimos novamente ao arquivo. No percurso deste trajeto, observei na recepção um primeiro paciente na UPC. Ele se mantinha sentado no sofá da recepção e #CE-UPC prontamente perguntou se ele havia tomado o remédio. O paciente, um rapaz jovem, balançou a cabeça de forma sorridente informando que sim. Provavelmente o rapaz realizaria mais algum procedimento no local e aguardava de forma aparentemente serena no sofá.



* **25- Sala de Arquivo** - Retornamos para o arquivo seguindo o mesmo procedimento da vez anterior. #CE-UPC digita a sequência numérica para abertura da porta. Assim que entramos CE-UPC abre uma parte do módulo do arquivo para me mostrar um exemplo de outro tipo de *binder*. El@ retira de dentro do mobiliário um dos fichários ali armazenados. #CE-UPC comenta que, além do *binder* do paciente (que anteriormente verificamos em sua sala), existe um *binder* regulatório. Justamente este *binder* que #CE-UPC está em suas mãos. El@ o abre sobre uma pequena mesa que se encontra ao lado dos deslizantes e comenta brevemente sobre seu conteúdo. Este tipo de fichário concentra alguns documentos como, por exemplo, as delegações de competência, o termo de consentimento livre e esclarecido, emendas de protocolos e registros de eventos adversos. Além deste *binder*, #CE-UPC menciona que existe um *binder* farmacêutico, isto é, concentrando todas as atividades vinculadas a farmácia, como o caso do controle dos lotes das medicações. No entanto este fichário específico fica junto ao farmacêutico e somente após o término do estudo o material é encaminhado para o arquivo. #CE-UPC fala que o volume de documentos em um ensaio clínico é absurdo, mas que é importante que tudo seja minimamente registrado para possibilidade de rastrear qualquer erro e corrigir os desvios. Aproveito para mencionar que tenho ouvido frequentemente, da parte das fontes que acompanho em outros ensaios, que a burocracia nos estudos é uma reclamação constante. #CE-UPC neste sentido discorda, pois afirma que a regulação atual é muito importante e garante proteção quanto possíveis abusos. #CE-UPC mencionou um estudo clínico em Neurologia que coordenou recentemente e que aprovação regulatória do projeto foi obtida em um mês. Para el@ muitas vezes existe uma morosidade nestes processos, porque erros pequenos são cometidos ocasionando imprecisão ou ruídos de comunicação na

documentação regulatória, o que por consequência gera entraves e consumo de um tempo maior para atender as exigências necessárias. Do arquivo nos retiramos para fora da UPC.



***26- Sala da Coordenação Técnica, Secretaria Executiva** - No exterior da UPC, já no corredor do Hospital, termina a minha visita. #CE-UPC apenas aponta duas salas agregadas à UPC. Ambas estavam trancadas na ocasião e não foi possível observar o interior destes espaços. A sala mais próxima da entrada da UPC corresponde ao lugar onde @ Coordenador@ técnica e @ secretári@ executiv@ trabalham.

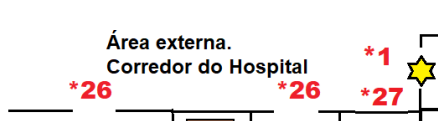
***26b- Sala de reunião** - Na sala mais afastada, o lugar é destinado para realização de reuniões. CE-UPC pontua que nesta sala não ocorrem cobranças financeiras quanto sua utilização e que, portanto, o local é de livre acesso para qualquer investigador clínico interessado em utilizá-la para reuniões.

Considerações

Observo ao final de minha pequena jornada pelos interiores da UPC alguns pontos relevantes. Embora ali seja uma parte do Hospital e portanto reflita sua lógica de cuidado, internação e tratamento, o espaço também reproduz a lógica de um laboratório de pesquisa. De certo modo é uma bolha isolada do restante do hospital, longe de ruídos, dos problemas estruturais comuns ao hospital, da precariedade no atendimento e escassez de recursos. A UPC, tal como um laboratório de pesquisa, é o espaço de eventos minimamente controlados, que replicam o que outras unidades de outras partes do mundo realizam. Pouco pude observar durante meu trajeto dos profissionais em ação naquele lugar. Tampouco vi pacientes em contato com a equipe de trabalho. Em grande parte das instalações que visitei, os lugares se mantinham vazios. E quando avistei poucos profissionais, eles não realizavam nenhuma atividade aparente. Percebo que o dia de minha visita (uma quinta-feira de manhã) de fato possa ser uma ocasião de menor fluxo de pessoas, tanto que a unidade estava sendo higienizada logo quando cheguei na parte da manhã. Os impactos da pandemia, interrompendo novos estudos e ao mesmo tempo reduzindo o contato presencial entre pessoas, pode também exercer uma influência neste sentido. Acredito também que a UPC tenha uma estrutura para comportar muito mais do que os 36 ensaios atuais, tendo em vista que em muitos ensaios o número de pacientes é reduzido. Ademais, a possibilidade de programar com antecedência os eventos dos 36 ensaios na Unidade permite que as instalações utilizadas sejam bem distribuídas ao longo das semanas, evitando aglomerações de pacientes de vários estudos no local. Acredito que ainda que não tenha sido possível visualizar os trabalhos da equipe em ato, o exercício de reconhecer as salas, equipamentos e demais objetos, permitiu compreender sobre parte das dinâmicas de trabalho daquele lugar. E desta observação reconheci como determinados objetos sociotécnicos ocupam posições interessantes para se reconhecer determinados papéis e relações de trabalho.

Retorno na UPC para identificar o modelo e marcas dos equipamentos presentes no local - 10/12/2020 - 10:00h

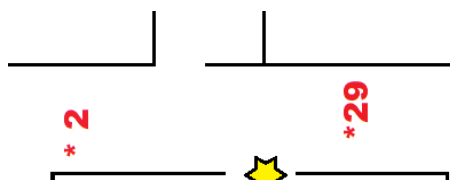
Conforme havia combinado com #CE-UPC previamente por e-mail, retorno na UPC em 10/12/2020 às 10:00h. O objetivo é identificar com mais detalhes os equipamentos da unidade em relação aos modelos e marcas. Estas informações podem me ajudar a compreender mais sobre as operações realizadas ali.



* 27 **Entrada** - São pontualmente 10:00h e já estou no local. Desta vez a porta de entrada está fechada. Percebo desta vez que há uma câmera de vigilância, logo acima da porta de entrada. Noto com mais detalhe o painel com senha numérica que abre a fechadura eletrônica da porta: Chave Digital AGL CA 500. Identifico desta vez, que agora, bem próximo deste painel, existe uma campainha com interfone. Toco uma vez para chamar alguém, mas não há resposta. Espero cerca de 1 minuto e novamente insisto, desta vez pressionando o botão por um período mais prolongado. Pouco depois alguém atende o interfone e me identifico. Prontamente a porta é aberta remotamente na comunicação pelo interfone.



*28- **Corredor** - Já no interior da UPC vejo que o corredor está com o chão levemente molhado e, tal como na minha primeira vez (ocorrida no mesmo dia da semana, uma quinta), o piso do interior estava igualmente sendo higienizado, como da vez anterior. As quintas pela parte da manhã, provavelmente, são programadas para este tipo de limpeza e provavelmente seja um dia de fato de pouca visitação, pois o fluxo de pessoas naquele instante parecia mais uma vez se restringir ao de poucos funcionários do setor, sem a presença de pacientes.



* 29 - **Corredor interno** - A mesma pessoa que me atendeu pelo interfone me recebe mais à frente, já no corredor interno da unidade. Eu não @ identifiquei na primeira visita e por dedução parece ser o mensageiro da unidade, descrito por #CE-UPC (quando @ entrevistei e comentou sobre a equipe de trabalho). O mensageiro me indica para aguardar no sofá de espera que fica no saguão (o mesmo sofá da primeira vez).

|-----|
| |
*24 *3
 * 30
| |

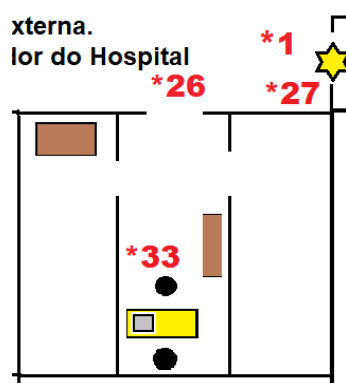
*** 30- Recepção** - Pouco mais de um minuto depois #CE-UPC sai de sua sala e me encontra no saguão. El@ está visivelmente agitada, dizendo que hoje estava com muito trabalho e que não me acompanharia, mas que @ coordenador@ administrativ@ me mostraria as informações que havia solicitado por e-mail (as informações técnicas dos equipamentos). A demora ao abrirem a porta para minha entrada na unidade pode ser razão exatamente de um dia atribulado de trabalho. #CE-UPC esbravejou pela ausência momentânea d@ profissional que me conduziria no local. Logo em seguida contactou por celular @ profissional pelo celular solicitando o retorno para UPC. Em pouquíssimos minutos retorna @ profissional.

| | |-----|
 | | |
*31 *24 *3
 * 30
 | |

***31- Recepção** - Dali do saguão, após #CE-UPC se distanciar retornando para sua sala de trabalho, @ coordenador@ administrativ@ (em certos momentos também reconhecido como secretári@ executiv@) me indagou sobre o que eu gostaria ao certo em saber. Falei que se tratava do modelo e marcas dos equipamentos que anteriormente já tinha identificado em visita guiada por #CE-UPC. Então @ coordenador@ administrativ@ me conduziu em direção a sua sala (localizada do lado de fora da UPC) e quando caminhávamos neste trajeto, #CE-UPC retornou e questionou @ profissional sobre o que pretendia fazer? @ profissional respondeu que me mostraria a relação dos equipamentos na lista de controle que possui em sua sala. #CE-UPC disse que não era para dar nenhum dado. Percebi que existia uma certa insatisfação em me passar oficialmente os dados. Compreendi, talvez, o porquê #CE-UPC tenha indicado que eu anotasse por minha conta estas informações, quando dias anteriores combinei por e-mail minha segunda ida na UPC. Achei com isso que inclusive percorreria novamente os mesmos caminhos, a fim de anotar diretamente sobre as informações dos equipamentos e seria interessante, neste segundo trajeto, a possibilidade de observar, simultaneamente, se existiam algumas mudanças no ambiente em comparação a minha primeira ida. Mas, em resposta, @ Coordenador@ administrativ@ argumentou para #CE-UPC que apenas me relataria as informações sobre os equipamentos através de dados de seu controle pessoal e, assim, #CE-UPC voltou para sua sala com semblante fechado, sem mais questionar. Do jeito que o ambiente naquele momento transcorria, não exitei em coletar estes dados na sala d@ coordenador@ administrativ@ e assim não permanecer por muito tempo ali.



***32- Saída da UPC** - Saímos da entrada da UPC e nos encaminhamos para a sala externa, onde da primeira ocasião não pude conhecer o lugar, pois permanecia fechado, sem ninguém. Notei então que @coordenador@ (que até então não conhecia) foi mencionad@ por CE-UPC (no meu primeiro contato) como secretári@d@ Coordenador@ Ténic@ (@médic@ neurologista, responsável pela UPC).



***33- Secretaria executiva/coordenação administrativa** - A sala possui três cômodos dispostos lado a lado e separados por paredes internas. O cômodo central é o que está localizado logo na entrada e é o posto de trabalho d@coordenador@administrativ@. Sua mesa com computador e telefone fica de frente para a porta de entrada, próximo da parede de fundo desta sala central. Nos sentamos próximos de sua mesa para consultar as informações sobre os equipamentos. Ao lado direito da mesa estão localizados alguns gaveteiros, onde acredito que documentos relacionados às atividades administrativas da UPC sejam armazenados. @Coordenadora retirou de uma das gavetas uma pasta nas qual as folhas são tabelas de dados contendo como cabeçalho: “programação de calibração”. Noto então que todos os equipamentos estão inventariados, tendo seus modelos e marcas descritos, bem como os setores da UPC que se encontram, além também das datas das calibrações efetuadas. Portanto, o controle é realizado para monitorar a data de calibração de cada equipamento. Na minha primeira ida na UPC já havia notado que o controle com a calibração dos equipamentos era muito importante e rigidamente verificado, pois alguns equipamentos eram até etiquetados com as últimas datas de calibração. Os dados contidos neste documento de nome “programação de calibração” eram exatamente os dados que eu precisava. Assim, peguei um formulário que tinha desenvolvido previamente para agilizar a coleta dos dados. Com os campos já preenchidos sobre o nome dos equipamentos e localização, apenas anotaria a marca e o modelo de cada equipamento correspondente. Então, com base neste meu formulário, fomos pontuando equipamento por equipamento, seguindo a ordem deste meu roteiro. Eu perguntava sobre tal equipamento, @coordenador@administrativ@ acessava em sua lista e me respondia sobre as especificações do equipamento requisitado. Em seguida, eu anotava em meu controle. Acessando os dados do “controle de programação” notamos que existiam mais equipamentos além dos que eu havia apontado na primeira visita (na companhia de #CE-UPC). Como alguns destes equipamentos permanecem guardados e somente são acessados quando utilizados com algum paciente, provavelmente #CE-UPC não deve ter recordado e com isso não os listei na minha primeira passagem pela UPC. Deste modo, aproveitei para anotá-los no meu controle, destacando esta diferença. Alguns deles foram: balança eletrônica, oxímetro portátil e o sensor de temperatura específico dos freezers e

refrigeradores (sensores diferentes dos que tinha avistado em cima e no interior de alguns armários). Ao final de checarmos estes dados, @ coordenadora retirou de outra porta do seu gaveteiro um *folder* da UPC e o me entregou. Algumas informações eu já dispunha sobre a UPC, mas ter em mãos este folder foi interessante para observar como a Unidade se apresenta. Observo de imediato certos dados apresentados no folder. Eles (UPC) se mostram como um facilitador para os pesquisadores do Hospital. No folder eles também nomeiam cada um dos setores que compõem a UPC. A informação pode me ser útil também quando eu tratar sobre estes setores, ou seja, em considerar o mesmo nome dos lugares atribuídos no folder. Por exemplo: estava a dizer “sala de coleta e preparo de material biológico”, mas nomeiam esta sala (no folder) como “sala de coleta e manuseio de espécies clínicas”. Há também salas mencionadas no folder e que na minha visita não me foram apresentadas, como a “sala de pesquisadores”. De todo modo, acredito que o mais relevante sobre a Unidade tenha me sido apresentado. Rapidamente, logo em seguida ao ter recebido o folder, perguntei de forma sutil sobre o que era a coordenação administrativa, pois permaneci com a dúvida se de fato era uma coordenação ou apenas um trabalho de secretári@, de assistente de #CE-UPC e d@ Coordenador@ Médic@. Pela fala d@ “coordenador@ administrativ@” percebo que a alta hierarquia da unidade está com @ médic@ (coordenador@ técnic@), mas quem coordena no dia-a-dia as rotinas na UPC é #CE-UPC. A coordenador@ administrativ@ é subordinada a el@s e @s assiste em questões mais de suporte, isto é, que não exijam um domínio técnico (restrito aos profissionais da saúde). Deduzo então que @ coordenador@ administrativ@ desempenha uma função de secretariado, cumprindo rotinas pontuais de suporte administrativo, sobretudo auxiliando #CE-UPC nas rotinas diárias da unidade.

Equipamentos identificados na UPC.

Enfermarias

- Bomba infusora - Modelo INFUSOMAT COMPACT Marca BBRAUM
- Monitor multiparâmetro - Modelo: DX2022LCD Marca: DIXTAL
- Eletrocardiograma - Modelo ELI 150 C - ELI 150 C (MAIS MODERNO) Marca MORTARA
- Oxímetro portátil - Modelo pm 50 Marca mindray

Sala de coleta e preparação de amostras

- Capela de fluxo laminar - Modelo FLH CL II Ai Marca trox
- Estufa - Modelo q315m13 Marca quimis
- Centrífuga refrigerada - Modelo cr3i multifunction Marca thermo scientific
- Centrífuga refrigerada - Modelo cientrifugue 5804R Marca eppendorf

Ambulatório

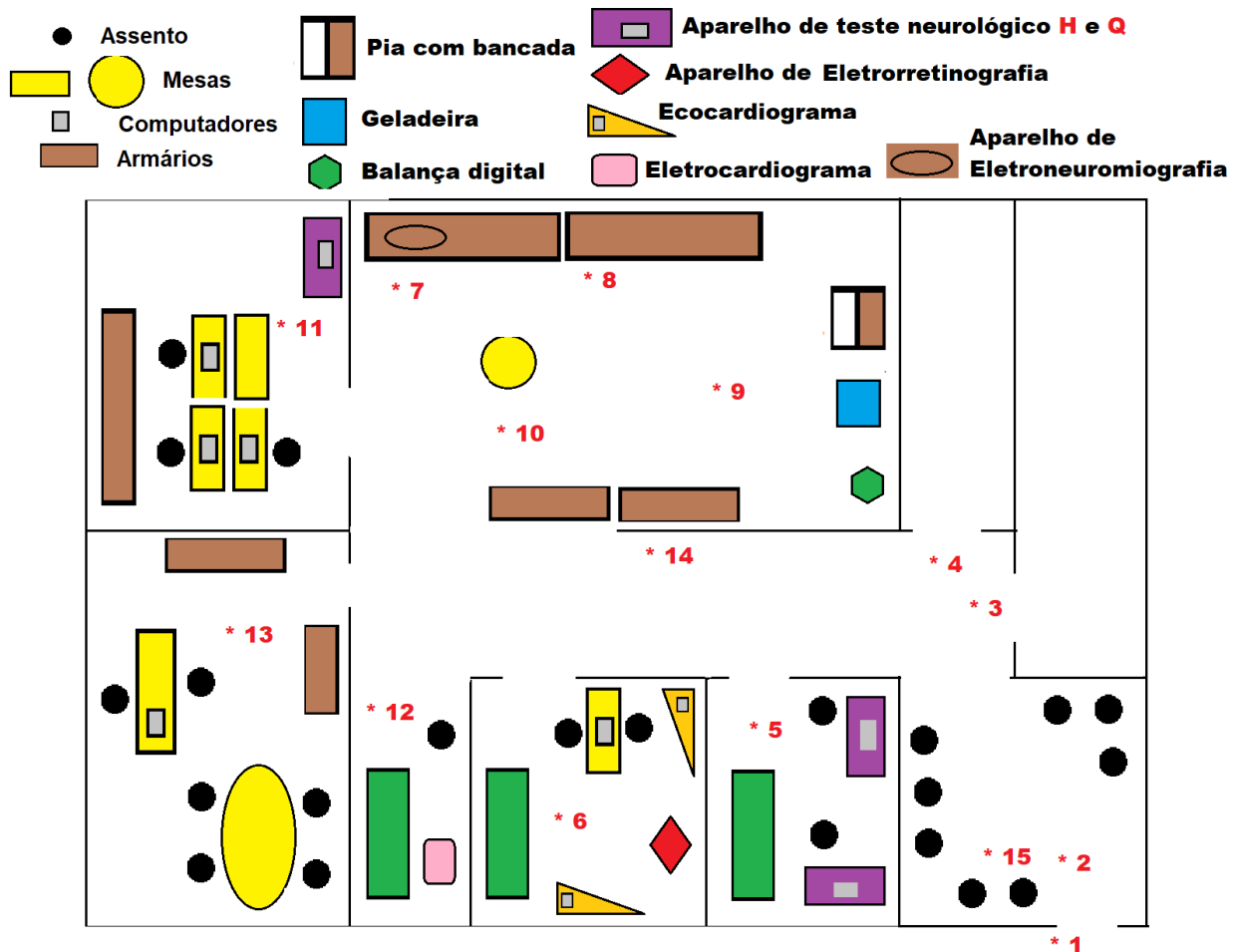
- Equipamento de pressão Modelo automática prata Marca microlife
- Balança eletrônica Modelo welmy Marca w200A

Farmácia

- 4 Refrigeradores - Modelo FRPM 204 D21 Marca TERMO CIENTIFIC
- Freezer -20 e -80 - Modelo FFPH2330D19 Marca TERMO CIENTIFIC
- Sensores de temperatura dos armários (ambiente) - Modelo X Marca incoterm
- sensores ligados aos refrigeradores e freezers (fica ligado ao computador do farmacêutico) modelo labguard marca evictec
- Capela de fluxo laminar (ESTÁ COM NOME NA LISTA DE CABINE BIOLÓGICA) - Modelo TLFCL II B2 Marca TROX

APÊNDICE 7B
Notas de observação dirigida - Centro #P do Hospital #R

Visita ao Centro de Pesquisa do Centro #P do Hospital #R, conduzida por #CP-Neuro (Enfermeir@ e um@d@s Coordenador@s de pesquisa de ensaios da doença rara A). Visita ocorrida em 01/12/2020, 12:30h.



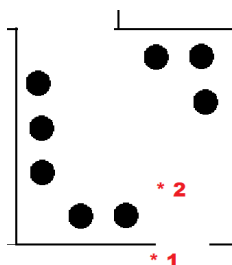
Na parte da manhã do dia combinado para minha visita no Centro #P recebo uma mensagem de #CP-Neuro. O horário anteriormente combinado para 13:00h provavelmente poderá sofrer ajustes. #CP-Neuro menciona que está recebendo pacientes e talvez termine o atendimento em cima do horário. Pouco depois, #CP-Neuro informa que finalizou o atendimento e que a visita poderia ser inclusive antecipada. Me direciono então com meia hora de antecedência para o Hospital e percebo que #CP-Neuro prioriza separar o momento da visita do momento de permanência de pacientes no Centro #P.

Corredor do Hospital

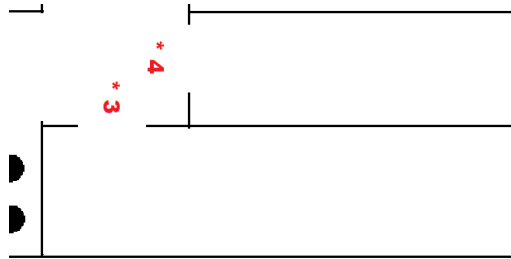
* 1

Elevadores

***1- Entrada** - 12:30h, Chego pontualmente na entrada do Centro, localizado em uma ala do 7º andar do hospital. A região onde fica o Centro #P é de fácil localização. O lugar parece estar situado em uma área privilegiada do andar, bem de frente para os elevadores. Inclusive a instalação do Centro neste local provavelmente tenha sido pensada para favorecer a acessibilidade de cadeirantes, tendo em vista que alguns pacientes por conta da enfermidade encontram-se com restrições de locomoção. Assim que me aproximo da porta de entrada, localizo uma campainha e tão logo aciono o botão de imediato @ próprio@ #CP-Neuro me recebe.

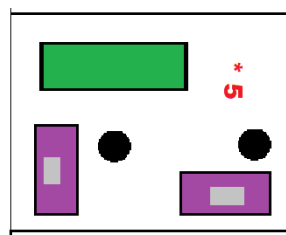


***2- Sala de espera** - Após cumprimentar #CP-Neuro sou apresentado para uma senhora que parece lhe auxiliar no trabalho. Esta senhora me avisa que eu devo passar por alguns procedimentos de segurança antes que eu prossiga pelo Centro. Me posiciono em um tapete, já no interior da primeira sala, mas bem próxima da entrada, e me assento numa das primeiras cadeiras do local. A senhora me veste uma sapatilha descartável por cima dos meus sapatos e me entrega uma touca descartável para eu cobrir os meus cabelos. Além disso, a senhora afere minha temperatura corpórea com um termômetro digital. Enquanto os procedimentos são realizados #CP-Neuro aguarda um pouco distante para em seguida nós efetuarmos a visita. #CP-Neuro comenta que a prática vem sendo realizada sobretudo para proteger os pacientes que circulam pelo centro e possuem a saúde muito vulnerável. O lugar no qual nos encontramos é cercado por bancos e parece funcionar como uma sala de espera, para que dali os pacientes sejam encaminhados para os atendimentos necessários. No atual momento não existem pacientes presentes. Daqui prossigo com #CP-Neuro para conhecer o #Centro P e a auxiliar se distancia, parecendo aguardar o término da minha visita.

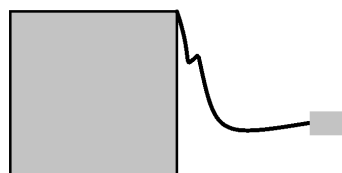


* **3- Banheiro para pacientes** - O primeiro lugar por qual passamos depois da sala de espera é um banheiro dirigido somente aos pacientes. #CE-UPC comenta que é um banheiro todo adaptado para utilização de cadeirantes e pessoas portando muletas. O espaço é amplo, com corrimões pelas paredes e pia de altura reduzida. #CE-UPC relembra que a #doença rara A em seu estágio mais avançado afeta a mobilidade dos pacientes.

***4- Banheiro para equipe** - Seguindo por um corredor interno (que divide algumas salas), existe um segundo banheiro à direita. Este banheiro é utilizado somente pela equipe do centro e se mantinha fechado. Seguimos logo adiante pelo corredor para as outras salas. Percebo neste trajeto que o piso e as paredes e tudo ao redor é muito branco, remetendo a um ambiente de fato hospitalar.

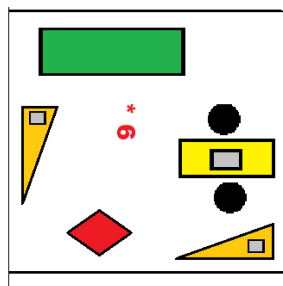


***5- Sala de testes neurológicos** - A primeira sala à esquerda deste corredor é o local onde são realizados os testes #H e testes #Q. Existe neste lugar uma maca (para a acomodação do paciente), além de dois equipamentos¹⁷ que realizam o mesmo teste. De frente para cada um destes equipamentos existe também um assento para acomodar o técnico que os opera. Cada um dos equipamentos pertence a uma patrocinadora farmacêutica diferente. Os equipamentos são do mesmo modelo, ambos são sustentados por um suporte com rodinhas e ligados a um notebook próprio. Os equipamentos possuem aproximadamente uns 60 cm e possuem um cabo onde a ponta concentra um pequeno dispositivo, que segundo #CP-Neuro são responsáveis por emitir estímulos de vibração e calor que são posicionados em partes do corpo do paciente, visando aferir desta forma a sensibilidade ao toque.



¹⁷ Aparelho de testes neurológicos de eficácia de medicação da indústria A e Aparelho de testes neurológicos de eficácia de medicação da indústria B. Ambos modelo C#4

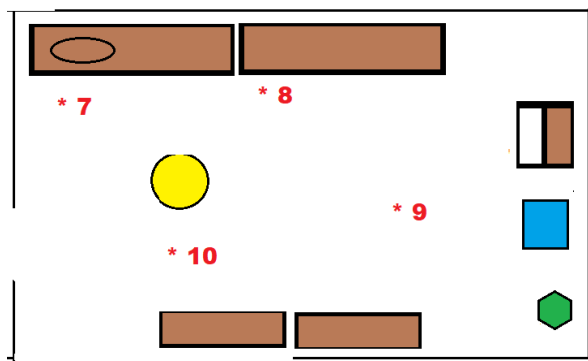
Como #CE-Neuro anteriormente era um@d@s t cnic@as que realizava este tipo de exame, el@ me conta maiores detalhes sobre o aparelho e sua forma de utiliza o. CP-Neuro explica que os testes dependem da resposta do paciente (se sentem ou não os estímulos produzidos pelo equipamento). Existe uma grada o nos estímulos de maneira que se identifique o limiar da sensibilidade. Para que o técnico possa operá-lo   necessário passar por um treinamento, uma espécie de curso de pequena dura o. Os técnicos recebem treinamento em um curto período obrigatoriamente na cidade de Minneapolis, nos Estados Unidos, em um reconhecido centro médico privado que atua também na área de pesquisa e ensaios clínicos. O profissional realiza o curso nesta institui o e para obten o do certificado precisa realizar necessariamente o exame em dois pacientes, um acima dos 50 anos e outro abaixo desta faixa etária. Os exames funcionam como uma espécie de simulado e, portanto, não são exames aproveitados para qualquer tipo de pesquisa. O processamento e armazenamento dos dados   realizado através de sistema operacional instalado no notebook ligado ao equipamento. Deste modo os dados são enviados do Brasil para o centro médico nos Estados Unidos, que então avalia o desempenho do técnico no simulado. Caso os procedimentos efetuados tenham sido corretos, então a certifica o para operar o equipamento   obtida. #CP-Neuro acrescenta que além do curso, ocorre o acompanhamento e observa o de técnicos mais experientes no desempenhando deste trabalho, antes que se comece efetivamente a realizar os exames. Outro ponto mencionado por #CP-Neuro sobre o equipamento   que além de possuir um manual técnico, o aparelho instrui o profissional na forma de conduzir o exame. El@ cita um exemplo: o dispositivo que emite a vibra o e calor   posicionado nas extremidades do corpo do paciente e se não há resposta aos estímulos, o próprio equipamento possui uma programa o que orienta o profissional a posicionar o dispositivo, por exemplo, na coxa deste paciente. Em outras palavras, o equipamento orienta sobre como proceder conforme as rea o es apresentadas pelo paciente. O que me chama aten o   que mesmo com essa programa o rígida que controla e conduz as atividades do técnico, a obten o de respostas (dos dados coletados) dependem de sobremaneira do paciente, pois   através do que ele distingue e declara diante os estímulos que recebe que configura os limites entre a sensibilidade e a não sensibilidade.



***6- Sala de exames médicos** - Entramos na segunda sala   esquerda do corredor. Neste local, eu observo um número maior de equipamentos. Diferente da região anterior, o espaço   utilizado não por técnicos, mas por médicos. Existe, como na primeira sala, uma maca para acomodar os pacientes e além desta maca uma mesa de consultório com duas cadeiras. Embora eu não tenha visualizado na ocasião da minha presença, existe um aparelho de pressão digital que   guardado no interior da mesa. O local possui ainda dois ecocardiogramas utilizados pelos cardiologistas da equipe. A este respeito, #CP-Neuro comenta que, ao contrário dos demais equipamentos, estes são patrimoniados pela institui o e portanto não precisam ser devolvidos para a indústria ao término do ensaio patrocinado. Estes ecocardiogramas são de modelos e gera o es diferentes e ambos são ligados em notebooks próprios. O aparelho mais moderno¹⁸ possui também um número maior de

¹⁸ Ecocardiograma Ge VIVID T8.

funcionalidades e é comumente utilizado nos ensaios clínicos. Ele fica próximo à maca. Já o aparelho mais antigo¹⁹, situado atrás da mesa de consultório, costuma ser utilizado para pesquisas acadêmicas. Entre os dois equipamentos, existe um aparelho de Eletroretinografia²⁰, o qual observa a resposta da retina do olho aos estímulos luminosos. De acordo com #CP-Neuro, o responsável por utilizar este teste oftalmológico não é um membro efetivo da equipe, mas sim um oftalmologista de #outro estado que vem, esporadicamente, quando necessário, para realizar o exame. Além dos equipamentos que estavam presentes na sala, #CP-Neuro menciona que mais um exame é realizado no local, mas o aparelho é guardado em outro espaço (que conheço mais adiante). O equipamento em questão é o aparelho de eletroneuromiografia, utilizado por neurologistas para avaliar a presença de lesões que afetam os nervos e músculos. Noto que os ensaios conduzidos por #IP-Neuro (investigador@ principal do estudo) demandam um número razoável de exames, além de uma equipe multidisciplinar médica envolvida.



***7, *8, *9, *10- Espaço multifuncional** - Depois de passarmos pelas salas de alguns exames, agora chegamos ao final do corredor. Ao lado esquerdo existe uma área ampla e aberta que identifico como um “espaço multifuncional”, porque nela ocorrem atividades variadas.

***7-** Iniciamos um circuito ao redor deste espaço primeiramente acessando um dos armários situados ao fundo. #CP-Neuro me mostra o lugar exato onde o aparelho de eletroneuromiografia²¹ é guardado, no interior de um dos lados desse armário. O aparelho possui visor e é suspenso por um suporte com rodinhas que permite transportá-lo rapidamente para a sala onde os outros exames ocorrem.

***8-** Seguimos logo ao lado para um segundo armário, onde #CP-Neuro mostra que ali são armazenados os *kits* de transporte e de coleta para os ensaios. #CP-Neuro mostra alguns detalhes de um dos *kits* de coleta. Eles chegam em pequenas caixas compactas de papelão de aproximadamente 20 cm. O *kit* é identificado por uma etiqueta na caixa informando qual o número da visita a que ele se destina. Há também um número de etiquetas padronizadas e por vezes customizadas com a identificação dos pacientes que são fornecidas para fixar nos tubos de coleta e demais embalagens do *kit*. #CP-Neuro explica que cada empresa responsável por fornecer o *kit* sabe que na visita “x” do paciente precisa ser enviado o *kit* correspondente para assim ser realizada a intervenção necessária. Uma das atribuições de #CP-Neuro é a de justamente realizar este controle de recebimento destes insumos através do fornecimento do *courrier* (empresa responsável pelos *kits*). #CP-Neuro acrescenta a este respeito que hoje em dia o pedido dos *kits* via o *courrier* tem sido realizado por aplicativo de celular e que o transporte do material (depois de coletado) é realizado por uma outra empresa de *courrier*. Tanto as empresas de *courrier* responsáveis pelo fornecimento dos insumos,

¹⁹ Ecocardiograma da marca Philips.

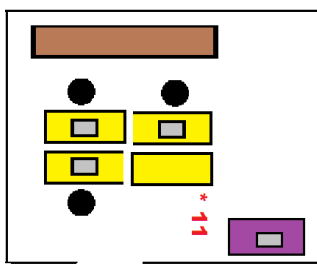
²⁰ Aparelho de Eletroretinografia Roland Consult Q450 SC

²¹ Aparelho de Eletroneuromiografia Nihon Khoden.

como pelo transporte são contratadas pelas patrocinadoras. É importante relembrar que a coleta do material biológico é realizada na UPC e que portanto os *Kits* são direcionados para lá com antecedência, antes da visita do paciente à unidade.

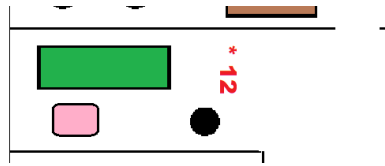
*9- Agora nos direcionamos para o outro lado da parede. De imediato #CP-Neuro explica que embora ali tenha uma pia e uma geladeira, que o lugar não é uma copa e que portanto não se realizam refeições. A pia é utilizada para higienização das mãos, enquanto que na geladeira são acondicionadas bolsas de gelo destinadas também para averiguar a sensibilidade dos pacientes. Ao lado da geladeira (na quina da parede) existe uma balança digital para aferição do peso dos pacientes. #CP-Neuro revela que muitos pacientes sofrem com vômitos e diarreias e que existe o risco constante de desidratação. Por isso os pacientes são monitorados constantemente em relação ao peso.

*10- Seguimos o percurso para o lado de outra parede, onde também existem mais armários. Nestes armários são arquivados alguns documentos. #CP-Neuro indica que grande parte da documentação é arquivada na UPC, mas que alguns documentos de parte regulatória ficam neste armário do setor. Além disso, algumas fichas clínicas dos pacientes também são armazenadas ali em caráter temporário (acredito que seja para o apontamento subsequente destes dados na CRF digital). De frente para o armário, existe uma pequena mesa circular suspensa, que funciona como uma espécie de bancada para consultar em pé os documentos e/ou manipular os *kits*.

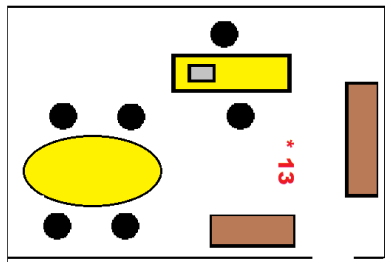


*11- Sala d@s coordenador@s de pesquisa - Nos encaminhamos para sala ao lado, por sinal o posto de trabalho de #CP-Neuro. Este local é compartilhado com @s outr@s coordenador@s do Centro. No meio da sala existe uma espécie de baia que subdivide as quatro mesas de trabalho agrupadas no local. Percebo de imediato que somente três mesas possuem computador e a quarta funciona como uma espécie de aparato para algumas pastas empilhadas, possivelmente consultadas com regularidade. Observo então que o espaço é compartilhado entre os coordenadores, pois são apenas três computadores para cinco profissionais. Então como naquele momento só #CP-Neuro era @ coordenador@ presente, suponho que el@s se revezam na ocupação desta sala. #CP-Neuro informa que se assenta na mesa próxima da porta. Ainda sobre o lugar, observo um armário na parede do outro extremo da porta, o qual armazena materiais de escritório e os pertences pessoais da equipe. Bem ao lado da porta, está situado um terceiro equipamento que realiza os Testes #H e #Q²². Ele pertence a uma das Farmacêuticas que já detém um aparelho utilizado pelo Centro. O terceiro aparelho também se encontra ligado a um notebook e suspenso em um carrinho com rodinhas, mas é mais compacto e moderno que os outros dois. #CP-Neuro explica que o equipamento permanece nesta sala, pois encontra-se em fase de testes e no futuro substituirá o equipamento mais antigo (o qual será devolvido).

²² Aparelhos de testes neurológicos de eficácia de medicação da indústria A



***12- Espaço de realização de exames de eletrocardiograma** - Nos direcionamos para o outro lado situado no final do corredor. O lugar não é uma sala fechada, mas uma espécie de vão entre duas salas, onde nesse estreito espaço está posicionada uma maca, uma cadeira e um aparelho de eletrocardiograma²³. #CP-Neuro conta que além de exercer a coordenação de um dos estudos, também é enfermeir@ e é @ responsável por realizar o exame de eletro neste local do Centro. El@ esclarece que, no caso dos ensaios clínicos que envolvem testes de medicamento, o eletrocardiograma é feito na UPC por outro profissional. Somente no estudo que #CP-Neuro coordena o eletro é realizado pel@ própri@ no #Centro #P, pois o estudo sob sua coordenação (diferente dos demais) é observacional. El@ acrescenta que o estudo que coordena consiste em acompanhar os pacientes com a doença rara #A por um longo período e que o estudo em questão teve inauguração em 2008 sob o comando de #IP-Neuro desde o princípio.



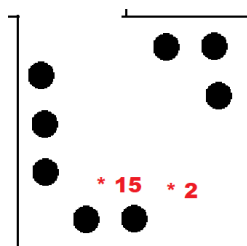
***13- Sala d@ Investigador@ principal** - Chegamos finalmente na sala de #IP-Neuro (investigadora principal dos ensaios clínicos). O local permanecia vazio e #CP-Neuro conta que outros profissionais médicos (os sub-investigadores) utilizam o espaço além de #IP-Neuro, sobretudo para atendimento de pacientes. A mesa d@ pesquisador@ é espaçosa e contém um computador. Percebo que o local também funciona como uma sala de reunião, pois contém uma mesa circular com quatro cadeiras posicionadas bem próximo da mesa de trabalho. Provavelmente ali ocorrem algumas reuniões, por exemplo, com representantes da indústria para celebração de contratos. Ao lado da mesa de #IP-Neuro existe um armário alto do qual #CP-Neuro não faz referência e que provavelmente são guardados os pertences pessoais d@ investigador@. No entanto, existe um outro mobiliário (situado próximo da porta de entrada) que #CP-Neuro expõe alguns detalhes. O móvel é do formato similar ao de uma cômoda e neles estão armazenados alguns *kits* genéticos. El@ retira um destes *kits* do armário e me repassa algumas informações relevantes referentes ao material. O *kit* é fornecido pela indústria e no interior de sua caixa contém um *swab* estéril para coleta da amostra genética pela saliva. Acompanham também na caixa do *kit* um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, além de um *voucher* endereçado aos correios para que o envio das amostras seja encaminhado ao laboratório competente (sem custos adicionais). De acordo com #CP-Neuro, as amostras vão para uma empresa de laboratório diagnóstico que fornece os resultados e que está situada em #outro estado. #CP-Neuro ressalta a importância destes testes disponíveis de forma gratuita para os pacientes a partir do financiamento da indústria. Para el@ isto é preponderante para identificar precocemente a doença. Com a realização do teste genético a pessoa descobre se possui a mutação genética em uma determinada proteína

²³Eletrocardiograma Welch Allyn CP 150.

responsável pelo desenvolvimento da doença. A identificação desta mutação permite o diagnóstico inicial e a possibilidade maior de conter a enfermidade. #CP-Neuro acrescenta que como existe a questão hereditária de transmissão da mutação, então toda a família tende a querer fazer o teste genético, para identificar se existe o risco em desenvolver a doença. Através deste recurso tem sido possível recrutar muitos pacientes para os ensaios clínicos da doença rara #A. Por fim, #CP-Neuro esclarece que, no caso da mutação não ser identificada, então os descendentes da pessoa submetida ao teste não necessitam realizar o mesmo procedimento, tendo em vista que diante da inexistência deste tipo de mutação não há risco de transmissibilidade para os filhos.



***14- Corredor interno** - Finalizamos o percurso pelo Centro #P permanecendo por alguns minutos no corredor, de frente para a parede onde está fixado um mapa sobre a incidência de casos da doença rara #a ao redor do mundo. Nestes minutos finais, Centro #P comenta um pouco mais a respeito da doença, tendo por base as informações contidas no mapa fixado diante de nós. El@ comenta que esta mutação teve origem em Portugal séculos atrás e em razão da colonização portuguesa, a doença, embora rara, se espalhou pelo mundo com as migrações. Além de Portugal, o Brasil (devido sua herança colonial) é uma região endêmica. No entanto, outros países concentram um número relevante de casos, como alguns países da América Latina e principalmente os Estados Unidos. Todos fruto da ancestralidade portuguesa. El@ relembra inclusive que muitos pacientes bolivianos se tratam no Centro #P. Perguntei se pessoas de mais algum país, além da Bolívia, frequentavam o Centro e @ coordenador@ disse que não. El@ acredita que o fluxo de bolivianos para se tratarem no Brasil tenha sido ocasionado pela disseminação de algum paciente de lá que tenha repassado a notícia para outros com a mesma enfermidade. Com base neste relato, indaguei #CP-Neuro a respeito de um ponto que me chamava atenção. Perguntei se, em decorrência do Centro ser o único de referência no Brasil, somado ao contexto de sermos um dos locais que concentram o maior número de pacientes, se estes fatores foram decisivos para o destaque e visibilidade internacional de #IP-Neuro. @ coordenador@ acredita que sim e mencionou que o Centro #P já existia antes do comando de #IP-Neuro e a partir do seu trabalho foi intensificado uma relação de maior proximidade com a indústria e os ensaios clínicos de medicamentos. Percebo que o Centro #P não é somente um local que recebe ensaios clínicos de multinacionais, mas é um centro de tratamento da doença que desenvolve inclusive outros tipos de pesquisa médica, como o estudo observacional coordenado por #CP-Neur



***15- Sala de espera** - Do corredor me encaminho em direção à porta de saída. Me despeço agradecendo pelo espaço aberto. Neste momento a profissional auxiliar se reaproxima de nós e recolhe o material descartável que eu trajava nos pés e na cabeça. Percebo que a minha visita ao local era a atividade final para o encerramento do Centro neste dia.

Considerações: Concluo que o Centro possui algumas particularidades se comparado aos outros locais que frequentei. O primeiro é um número extenso de coordenador@ de pesquisa (embora eles pareçam se revezar no local). O local também possui uma organização particular, pois concentra tanto atividades burocráticas e administrativas quanto de assistência médica em um mesmo lugar. A variedade de equipamentos diagnósticos e exames vinculados aos ensaios, bem como de equipe interdisciplinar médica é outro elemento singular.

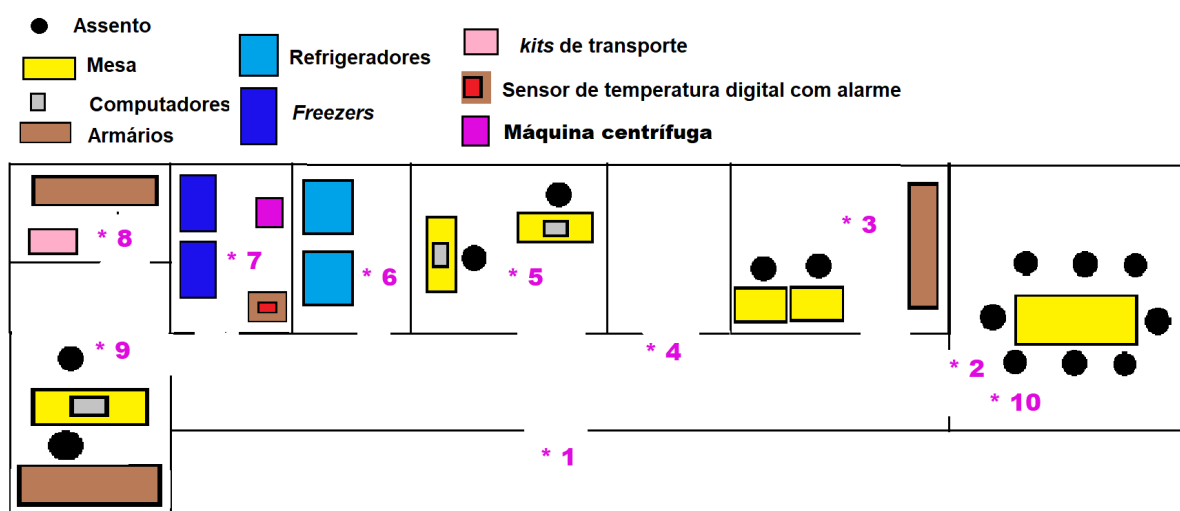
Em 04/05/2020 consultei #CP-Neuro sobre a possibilidade de obter informações de marca e modelo dos objetos que observei na Visita em 01/12/2020 ao Centro. Prontamente me retornou por e-mail com as respostas.

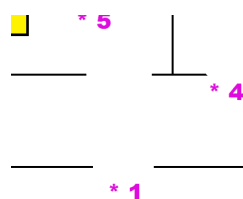
- 1) Aparelhos de testes neurológicos de eficácia de medicação da indústria A e B - **modelo C#4**
- 2) Ecocardiograma (mais novo)--> Ge **VIVID T8**
- 3) Ecocardiograma mais antigo --> Não anotei **PHILIPS (não sei o modelo também)**
- 4) Eletrorretinografia --> Rolando Consult Q450 SC
- 5) Eletrocardiograma --> Não anotei **Welch Allyn CP 150**
- 6) Eletroneuromiografia --> Não anotei **Nihon Khoden**

APÊNDICE 7C

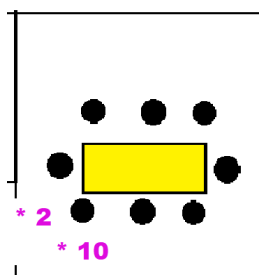
Notas de observação dirigida - Centro de Pesquisa em Neuroendócrino

Visita ao Centro de Pesquisa em Neuroendócrino do Hospital #R, conduzida por #CP-Endócrino (Enfermeir@ e Coordenador@ de Pesquisa dos ensaios em Neuroendócrino). Visita ocorrida em 01/12/2020, 13:30h.

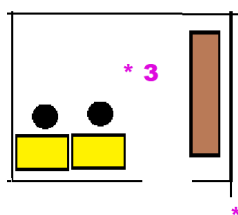




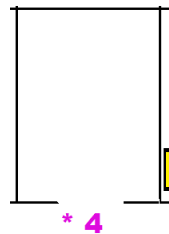
***1- Entrada** - Chego ao 9º andar do Hospital no horário marcado para a visita. No entanto, após procurar o Serviço de Neuroendócrino sem sucesso, resolvi entrar em contato pelo celular com #CP-Endócrino. A técnica que auxilia @ coordenador@ vai ao meu encontro e me conduz até o Centro. Conforme nos encaminhamos em direção ao lugar, percebo que o Centro está numa área bastante destacada. Para acessá-lo é preciso passar por uma ala de enfermaria e atravessar uma porta corta-fogo, a qual além de dar acesso às escadas do prédio nos leva para o interior do Centro de Pesquisa em Neuroendócrino. A entrada do local fica exatamente de frente para a sala de #CP-Endócrino. Assim que entro no Centro junto da técnica avisto #CP-Endócrino, que prontamente me recebe e ME CONDUZ para a última sala do corredor.



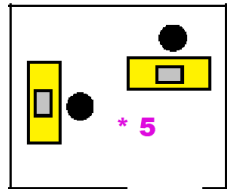
***2- Sala de reuniões** - Entramos na sala de reunião e nos assentamos à mesa para conversarmos por alguns minutos sobre algumas dúvidas que tinha em relação a nossa entrevista anterior. As respostas que obtenho desta conversa são gravadas e transcritas para complementar o material inicial da entrevista remota que havia registrado no primeiro contato. Aproveito também para colher a assinatura de #CP-Endócrino referente ao TCLE de sua colaboração com a minha pesquisa. Enquanto conversamos, observo simultaneamente o espaço. O local comporta apenas uma mesa oval com oito lugares e sobre a mesa comprida, um pouco mais afastado de nós existe um número razoável de pastas espalhadas. Acredito que além de reuniões a mesa seja utilizada para consultar documentos dos ensaios, tendo em vista que o volume de papel costuma ser excessivo. Antes de prosseguirmos pelo Centro, indico que meu interesse é realizar algumas anotações no decorrer da visita e #CP-Endócrino não se opõe.



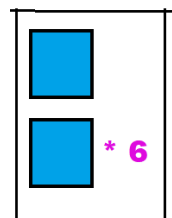
***3- Sala de monitoria e arquivo** - Saindo da sala de reunião, percebo que o Centro não é um lugar sinuoso. Há somente um corredor reto em que a maioria das salas seguem à direita de nosso percurso, com exceção da última sala (situada de frente para o corredor). A sala que entramos em seguida possui duas mesas e duas cadeiras postas lado a lado, de forma bem comprimida. Ali é um lugar reservado para os monitores se assentarem e consultarem as informações sobre os ensaios. Não por acaso, próximo às duas mesas, existe um amplo armário que armazena os documentos dos ensaios em curso.



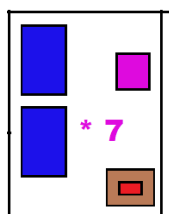
***4- Copa** - Seguimos para mais uma sala à direita. O lugar é uma copa, onde a equipe faz suas refeições. Devido ao espaço não ter relação direta com a condução dos ensaios, não observei seu interior



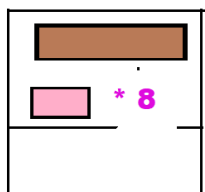
***5- Coordenação de pesquisa** - Nesta sala existem dois postos de trabalho. A mesa de frente para a porta é onde se assenta a técnica de enfermagem que auxilia #CP-Endócrino nas atividades. A posição parece estratégica, pois deste lugar é possível visualizar a porta de entrada para o Centro. Na outra mesa, posicionada de frente para uma das paredes laterais, encontra-se o posto de trabalho de #CP-Endócrino.



* **6- área de armazenamento de medicamentos** - Os medicamentos utilizados nos ensaios são armazenados no próprio Centro. Neste pequeno cercado encontram-se os dois refrigeradores²⁴ que armazenam remédios no intervalo de temperatura entre 1°C e 8°C. Os equipamentos são ligados a um gerador para evitar oscilações e quedas de energia que comprometam a estabilização da temperatura .



***7- Área de armazenamento de medicamentos** - Logo ao lado há um outro cercado contendo mais alguns equipamentos. Existem dois congeladores, um a -20°C²⁵ e outro a -80°C²⁶. Os remédios acondicionados em temperatura ambiente ficam em um armário próximo dos freezers e mais próximos da saída do ar-condicionado, visando manter a temperatura ambiente abaixo dos 25°C. #CP-Endócrino reforça que além de todos os equipamentos estarem ligados a um gerador, eles também possuem suas temperaturas monitoradas constantemente e, em caso de oscilação além do limite tolerado, um alarme²⁷ é emitido para seu celular. Neste lugar há também uma máquina centrífuga²⁸, que, embora não seja utilizada para os ensaios clínicos, ela é aproveitada em algumas pesquisas acadêmicas de outra natureza realizadas no centro.



***8- Área de armazenamento de Kits** - O espaço destinado para o armazenamento dos *kits* dos ensaios anteriormente era uma extensão da sala d@ Investigador@ Principal (#IP-Endócrino). Contudo, @acoordenador@ comenta que as caixas dos *kits* costumavam ficar empilhadas por cima de algumas áreas do centro. Segundo #CP-Endócrino a solução foi criar uma área própria para o armazenamento deste tipo de material. O lugar é, portanto, uma divisão da sala de #IP-Endócrino e é separado desta sala por uma porta sanfonada. Em seu interior existe um armário que ocupa todo o fundo da parede e que são guardados os *kits* de coleta, que são caixas menores. Já os *Kits* de transporte (maiores) são empilhados no chão do lado esquerdo, próximo da porta sanfonada.

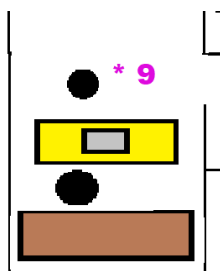
²⁴ Câmara refrigerada *Termo Scientific* e Câmara refrigerada Labor.

²⁵ *Freezer* Termo Scientific.

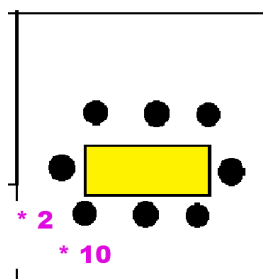
²⁶ Ultra *Freezer* Indrel.

²⁷ Sistema de alarme Sitrad.

²⁸ Marca Termo Scientific.



***9- Sala d@ investigador@ clinic@** - A sala de #IP-Endócrino fica de frente para a sala que armazena os kits. Ela é composta de uma mesa com o computador d@ investigador@ e atrás de sua mesa existe um grande armário embutido que ocupa toda a parede. Segundo #CP-Endócrino, neste armário ficam armazenadas a documentação dos ensaios finalizados. No momento que conheci a sala, uma monitora de um ensaio estava nesta mesa checando alguma informação e pelo comportamento de #CP-Endócrino parece habitual este tipo de ocorrência na referida sala.



***10- Sala de reunião** - Na impossibilidade de entrevistar #IP-Endócrino por conta de sua agenda, consultei se #CP-Endócrino poderia ao lugar responder minhas perguntas, tendo em vista que acompanha @ investigador@ de longa data, inclusive publicando trabalhos em coautoria. O consentimento de #CP-Endócrino permitiu com que tocássemos em outras questões que havia reservado em princípio para #IP-Endócrino. Com isso, retornamos para a sala de reuniões para finalizarmos o contato com uma última entrevista. A conversa foi gravada no local e posteriormente transcrita, gerando um material independente desta presente descrição. Após o término da entrevista finalizei minha permanência no Centro de Pesquisa.

Considerações: Em pouquíssimos minutos conheci toda a estrutura do Centro. A agilidade se deu em grande parte por observar similaridades que eu já havia identificado na UPC e não eram mais situações inéditas. O lugar parece muito objetivo. Os setores são pequenos e o deslocamento para cada uma das áreas é muito rápido. O que me chama a atenção é que a estrutura permite grande autonomia do Centro, utilizando a UPC somente para o atendimento aos pacientes (nas enfermarias, ambulatório e coleta de exames). Me parece que este é o grande interesse, o de receber os pacientes numa área restrita aos ensaios e não no ambulatório de Neuroendócrino. Toda estrutura de farmácia é desenvolvida no próprio Centro de Pesquisa em Neuroendócrino, sobretudo porque a estrutura com freezers e geradores já existia antes da fundação da UPC e porque os remédios não necessitam de manipulação farmacêutica.

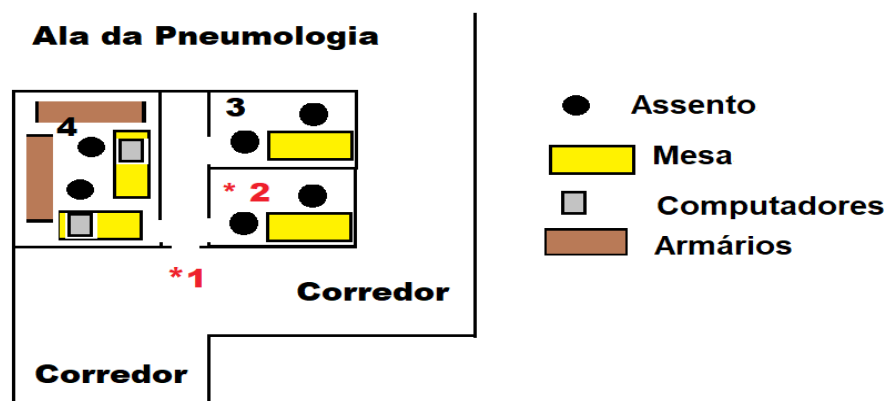
Em informações respondidas por e-mail por CP-Endócrino, constam as seguintes informações sobre os equipamentos.

- Modelo e marca das Câmaras refrigeradas - TERMO SCIENTIFIC E LABOR
- Modelo e marca da Centrífuga - TERMO SCIENTIFIC
- Modelo e marca do Freezer -20 - TERMO SCIENTIFIC
- Modelo e marca do freezer -80 - INDREL
- Modelo e marca do sensor de temperatura com alarme - SITRAD

APÊNDICE 7D

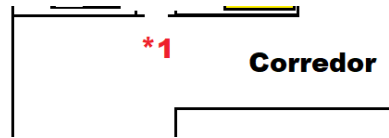
Notas de observação dirigida - Centro de Pesquisa Clínica - Gastroenterologia

Observações conduzidas a partir de entrevista com #CP-Gastro em sala do Centro de Pesquisa Clínica em Gastroenterologia ocorrida em janeiro/2020 e complemento sobre a descrição do local, após entrevista por telefone em 03/12/2020.

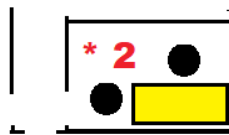


Não tive oportunidade mediada por #IP-Gastro para conhecer as instalações de trabalho do Centro de Pesquisa Clínica em Gastroenterologia, nem pelo que observei achei relevante posteriormente tentar a visita. A justificativa é que quando realizei a primeira entrevista com #IP-Gastro (direcionada a história de vida de @pesquisador@), foi em um momento anterior ao agravamento da pandemia e naquela ocasião a conversa ocorreu justamente no Centro de Pesquisa Clínica em Gastroenterologia. Contudo, não conheci todas as salas do local na ocasião. Observei no momento daquela entrevista (ocorrida em janeiro de 2020) que o lugar é um pequeno espaço composto de 3 salas (conforme o esquema acima ilustra). Apenas entrei na sala do espaço *2, onde a entrevista na ocasião transcorreu. Observei, naquele momento, que existia uma sala de mesma proporção mais à frente (espaço *3) e uma terceira sala (espaço *4), do lado oposto de onde permaneci entrevistando #IP-Gastro. Portanto, a estrutura parecia bem simples e reduzida. Tendo em vista que pela pandemia #IP-Gastro reduziu suas idas ao Hospital somente às terças e provavelmente passou a ser um dia com concentração de muitas atividades para @ profissional, acrescentando que o contato presencial com @ entrevistad@ deu lugar às entrevistas remotas, tudo isso me fez ponderar em não insistir por conhecer fisicamente o local em sua integralidade. Como alternativa busquei o relato descritivo de #IP-Gastro sobre os espaços que não pude observar fisicamente. Em uma das últimas conversas com #IP-Gastro por telefone (em 03/12/2020), obtive sua descrição a respeito das salas presentes no Centro de Pesquisa Clínica em

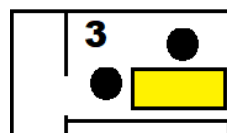
Gastroenterologia que desconhecia. Com base no conjunto destas informações, descrevo a seguir o espaço local do Centro de Pesquisa Clínica em Gastroenterologia.



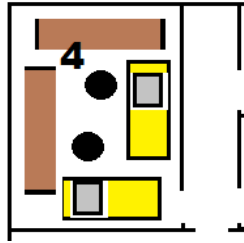
***1 - Entrada-** Observei que o local não está integrado geograficamente ao serviço de Gastroenterologia, pois está situado no quarto andar do hospital, bem próximo das instalações do serviço de Pneumologia (conforme o esquema acima representa). Digo que não parece muito integrada às demais dependências do serviço de gastroenterologia, porque vi no site do hospital fotos deste serviço e as fotos mostram um lugar que concentra um número grande de salas em um ambiente bem diferente da ala que frequentei. Me parece então que esta sala do Centro de Pesquisa Clínica talvez seja um espaço conquistado, num esforço político de ter um ambiente específico para pesquisa clínica em Gastroenterologia. E segundo relatos de IP-Gastro, seu início na condução de ensaios foi junto exatamente ao serviço de Pneumologia (que na época detinha mais expertise), o que faz sentido sobre a permanência da sala neste local, pois a pesquisa clínica em Gastro nasceu daquela região do hospital. A dimensão dos espaços no hospital, como territórios conquistados, a visibilidade de uma carreira, a força política, isto pode ser algo a se pensar, em como é traduzido nos espaços, na arquitetura do hospital.



***2- Primeiro consultório** - Neste ambiente foi onde pude entrevistar #IP-Gastro pela primeira vez. O local é acessado por uma porta sanfonada e o espaço no interior é extremamente reduzido, comportando apenas uma mesa e duas cadeiras posicionadas de forma meio enviesada por conta do ambiente estreito. Este local não pareceu ter instalação para computador. De acordo com #IP-Gastro o espaço é utilizado por el@ e pelos sub-investigadores tanto para o atendimento dos pacientes do estudo, quanto para o recebimento de monitores.



***3- Segundo consultório** - O segundo consultório possui estrutura similar ao primeiro. Muito provavelmente atendimentos entre @ investigador@ principal e seus subs podem ocorrer de forma simultânea o que talvez justifique um segundo consultório em uma área já reduzida.



***4- Sala da coordenação de pesquisa** - A sala que comporta a coordenação de pesquisa possui o tamanho equivalente aos dois consultórios situados do outro lado do corredor. Neste ambiente está localizado o posto de trabalho do coordenador de pesquisa e de sua auxiliar, contendo por tanto duas cadeiras e duas mesas com computadores. Além disso, neste local são armazenados os *binders* dos ensaios, bem como os *kits* de coleta e de transporte. Ambos ficam guardados em armários específicos no próprio setor. Os *binders* ficam arquivados em armários de chão, já os *kits* são guardados em armários suspensos nas paredes.

Considerações: A estrutura é bem simples, mas pelo que observo (com base nas falas de #IP-Gastro) que a realização de determinadas operações em seu domínio local possibilita não depender da UPC e por consequência não demandar maiores gastos. Deste modo há uma reserva financeira (a partir do que é recebido com os estudos das farmacêuticas) que garante manter a equipe de trabalho, independente se, num período momentâneo, não houver ensaios patrocinados.

APÊNDICE 8A

Entrevista final - IP-Hemato

Entrevistas em 07/10/2020 - 15:00h e 15/10/2020 - 16:00h, realizadas com #IP-Hemato (Investigador@Clínic@ do Serviço de Hematologia do Hospital #R). Entrevista realizada por áudio através da plataforma Zoom.

Antes de você começar a conduzir ensaios clínicos tinha uma rotina de trabalho, mas o que nessa inserção dos ensaios clínicos mudou na sua carreira em termos de pesquisa ou tempo despendido? Houve alguma mudança ao ingressar nos ensaios clínicos com as farmacêuticas? Alguma mudança de rota nesse sentido?

Tem sim. É ... na verdade, a pesquisa clínica ela demanda um bom tempo de trabalho, até por conta de questões ... ela é revestida também de questões burocráticas relacionadas às normas do país mesmo. Então, assim, você tem uma gestão muito burocrática. A pesquisa no Brasil, de um modo geral, sofre muito com isso né. Então todo mundo se queixa muito, no tempo que é gasto para burocracia. Não que fora do Brasil isso não acontece. É que no Brasil, acaba que as coisas são muito centradas no pesquisador. Há um excesso, ao meu ver, de demanda regulatória em cima do pesquisador, demanda que eu entendo que sejam relacionadas à questões legais. E como a pesquisa clínica, no Brasil, é relativamente recente e a nossa jurisprudência ela é muito complexa, né, de difícil interpretação, então isso gera uma demanda de papel brutal né. E isso acaba tomando muito tempo né. A pesquisa clínica, assim, no ponto de vista de visibilidade ***²⁹ ganhar uma projeção? Ganha. Mas também é relativa. Vai depender um pouco da carreira que você vai querer empreender né. É ... por exemplo: conta muito pouco ou conta quase nada pro CNPq, pro CAPES³⁰, para as agências de fomento. O fato, às vezes, eventualmente conta, ah o fato de você ter uma inserção internacional. Mas isso é compreendido, como você ter uma liderança em algum campo de pesquisa mais, na verdade, translacional³¹ né. Então, tudo bem que você faça pesquisa clínica, mas tem que ter um envolvimento com a parte do laboratório, entendeu? Então, eu acho que no Brasil ainda é muito incipiente (como eu acho que falei anteriormente para você). O grupo de pesquisa clínica ... vamos dizer, que comportem ... independentes mesmo ... estudos cooperativos no Brasil são poucos. Os que existem são relativamente novos e pouco ágeis. Quando você tem os grupos cooperativos dos americanos e dos europeus e até mesmo Austrália, enfim, é muito ativo, vamos dizer assim ***³² com o **suporte**³³ da indústria, sem dúvida, muitas vezes, aqui isso acontece muito pouco. É muito difícil fazer isso. Então eu acho que esse, sem dúvida nenhuma, é o maior desafio para as gerações que virão ... Esse, esse é o cenário. Então, assim, eu acho que há um certo sacrifício de quem viveu antes, por quê? Porque acaba sacrificando. Claro, você tem um volume de pacientes grande no estudo, você acaba entrando no artigo, você participa. Eu acho muito bom, porque você consegue participar *do advisory board*³⁴, porque você acaba tendo uma visibilidade internacional na área que você atua, mas isso, para as agências de fomento, para a sua carreira aqui no Brasil

²⁹ Pequena falha na conexão.

³⁰ Fundação vinculada ao Ministério da Educação do Brasil que atua na expansão e consolidação da pós-graduação stricto sensu em todos os estados brasileiros.

³¹ Entendida como pesquisa científica que objetiva reduzir o distanciamento entre a produção do conhecimento nos laboratórios e a aplicação prática na medicina, nos serviços de saúde,

³² Pequena interrupção na conexão

³³ Falha na conexão que dificultou a transcrição exata da palavra.

³⁴ Advisory Board, o mesmo que “Conselho Consultivo”. Reunião de um grupo de especialistas experientes para debaterem questões específicas

****proporcionalmente****³⁵ conta muito pouco. ... (não to criticando não heim) mais vale um artigo de mestrado numa revista, de um aluno seu, de fator de impacto 1,5 do que um artigo do *New England*³⁶ com um grupo cooperativo internacional que você tá no meio cooperando, entendeu? Então, assim: é estranho. Não é uma crítica. É uma leitura mesmo do que é a realidade. Funciona um pouco assim mesmo.

Entendi. E em relação ao interesse das grandes farmacêuticas de buscar pesquisadores brasileiros (como seu caso), buscar coparticipação aqui no Brasil. O que que considera que demanda interesses delas de virem aqui para o Brasil? Ou até o interesse delas (das grandes farmacêuticas patrocinadoras) de lhe contatar?

É, se você faz uma carreira como investigador principal, quer dizer: tem um histórico né, e essa carreira é desenvolvida desse modo, entendeu, tem muitos colegas que não tem, é .. não atuam em pós-graduação. Tem pesquisadores clínicos, grandes, entendeu, que simplesmente não atuam nesse nível que eu atuo também, entendeu? Então, assim, é... o interesse é ... da indústria em si é muito grande, porque hoje você tem aí uma ... primeiro pelo tamanho do país. A gente não é um país pequeno. O Uruguai, por exemplo, não quero falar mal do Uruguai, mas é um país pequeno, sofre um pouco com o volume de pacientes. Não tem um volume de pacientes, porque o custo do estudo é diluído pelo volume de pacientes que você vai conseguir incluir. São estudos competitivos, entendeu? Então, assim ... então o interesse deles é bem grande de ter uma base de pesquisa aqui no Brasil. Então, assim, todas as grandes indústrias farmacêuticas estão no Brasil, né. É ... a parte regulatória nossa atende muito bem ao que internacionalmente ... a única coisa é que é sempre aquela queixa recorrente da demora, que ainda não foi resolvida completamente. Melhorou demais, né. Nos últimos anos, realmente tem melhorado a parte regulatória, mas carece ainda de uma melhora substancial. Agora, evidentemente existe uma base *******³⁷ mesmo nesse período do COVID as coisas continuaram acontecendo de alguma maneira. Então, então assim ... é ... eu acho que a gente só tende a aumentar. O que seria desejável, era se realmente o ... o governo tivesse ações (quer dizer, o governo que eu entendo como todo o sistema: CEP; CONEP; ANVISA) tomassem cada vez mais medidas de desburocratização. Tem uma boa vontade para fazer isso. Existe realmente hoje uma boa vontade, mas, assim, a jurisprudência brasileira é muito complicada, principalmente quando a gente atua dentro da universidade, no público. Você tá subordinado a uma regulação muito antiga, né. Muitas vezes baseada em desconfiança de que alguma coisa errada vai acontecer, entendeu? Então, assim, dada à interpretações, então tem as fundações de apoio. Lá na Universidade #R tem várias, desde a Fundação #B até as próprias do #Centro de Engenharia, muitas fundações. Agora existem projetos de mudança, mas é muito complicado, por conta de jurisprudência né. Eu acho que o pesquisador deveria ter mais autonomia. Autonomia gera responsabilidades, mas devia ter também uma proteção ... Eu tive uma reunião recente com o procurador³⁸ da Universidade #R e eu percebo nele muito boa vontade de contribuir com o processo, só que ele a todo momento ele fala “precisamos proteger vocês”. É justamente por isso, porque a jurisprudência principalmente no público com privado é muito complexa. Porque quando você tá no privado, acabou isso, entendeu? Então é porque sempre que existe uma relação público X privado, ela tem uma complexidade, entendeu? No privado é muito mais simples, né. Porque o que tá ali é a legislação. Pagou o imposto, trabalhou dentro da ética: “pois não”. Entendeu? Não há mais o que se discutir, entende? Eu vejo muito naquilo, eu acho que seria muito importante para o país ter realmente uma regulação melhor e que protegesse os pesquisadores sérios nessas questões. E que não complicasse o tempo todo.

³⁵ Dificuldade de transcrever a palavra em exatidão por falha repentina na conexão.

³⁶ O *New England Journal of Medicine* (NEJM) é um jornal médico semanal publicado pela Massachusetts Medical Society. Está entre as revistas médicas de maior prestígio

³⁷ Pequena falha na conexão

³⁸ A Procuradoria Federal da Universidade é órgão de execução da Advocacia-Geral da União (AGU), e tem por função prestar consultoria e assessoria jurídica aos dirigentes da Universidade. No exercício de suas atribuições institucionais, os Procuradores Federais elaboram pareceres nas matérias em que, por força de lei, deva necessariamente se manifestar ou, também, em matérias que lhes sejam encaminhadas pela Administração da Universidade.

Entendi. Eu tenho algumas questões também sobre protocolos clínicos né.

Aham

... eventualmente ocorre de um protocolo ter uma emenda, né? Alterando ou modificando alguma coisa do protocolo inicial. Dentro de sua experiência, conduzindo esses ensaios, o que que geralmente demanda ou provoca uma emenda nesses protocolos (pela experiência dos que você seguiu)?

Ó. Como você tá acompanhando agora com a questão das vacinas, né? Normalmente, o que provoca emenda são duas coisas: segurança e eficácia. As que mais vão provocar são as questões relacionadas a efeitos adversos inesperados e eventos adversos graves dentro do estudo. A eficácia, ela, ela acaba não interrompendo nas análises ****interinas****³⁹, por comitês independentes, que geram questões relacionadas à eficácia, né. E aí pode interromper o estudo, fazer um *crossover*⁴⁰ né para o outro braço. Então tudo isso pode realmente acontecer, mas é ... mas de todo modo, é tudo regulado mais por esses comitês independentes de segurança e eficácia dos quais você não tem muita ingerência. Você viu o que aconteceu no estudo da Astrazeneca da Oxford?

Parou por um tempo.

Interrompeu por um tempo, por causa de um evento adverso. Viram que não tinha relação direta com o estudo, retomou, entendeu? Isso funciona bem.

Aproveitando essa questão que colocou, sobre os efeitos adversos. Eu não consigo entender muito bem, porque o pesquisador tem essa questão do “cegamento”⁴¹, do duplo cego, então é possível com todo esse mascaramento, você ter uma visualização da resposta do paciente durante a pesquisa, ou não?

A resposta é sim. Você tem durante o estudo uma avaliação frequente, muito frequente, mais frequente disso. O que você não consegue saber né é, se o estudo for cego (se o investigado estiver cego), é saber se é do braço experimental ou do braço controle⁴². Você não consegue identificar. É claro que às vezes você desconfia, principalmente quando é placebo. “poxa não tá tendo nenhum evento adverso nesse braço. Será que é placebo?”. Você fica se perguntando. Só vai saber se abrir o papel.

E é muito comum, é ... quando ocorre esses efeitos adversos, por exemplo, uma resposta muito boa dentro da sua localidade, mas um efeito adverso em outro local. Então, os resultados muito discrepantes de uma localidade para outra? É comum? Ou os ensaios que coordena, geralmente, o padrão de resposta é parecido entre as localidades?

É ... Diferenças geográficas podem até existir, mas, na verdade, os estudos clínicos tem uma característica de tentar homogeneizar a amostra. O que que é isso? Quando você coloca os critérios de inclusão e exclusão (e essa até é uma crítica que se fazem aos estudos, porque não conseguem reproduzir de modo fidedigno o mundo real). Isso não é feito assim para reprodução. Por isso que você precisa um segmento depois em

³⁹ Dificuldade em transcrever a palavra por falha momentânea na conexão.

⁴⁰ O mesmo que “estudo cruzado”. Estudo em que indivíduos recebem uma sequência de diferentes tratamentos.

⁴¹ No cegamento, os envolvidos não conhecem em que grupo, controle e experimental foi realizada a intervenção. Pode-se classificar o cegamento nos estudos em mono-cego, duplo-cego e triplo-cego. O mono-cego ocorre quando o observado ou observador não conhece a intervenção nos grupos. No duplo-cego, o observado e o observador não conhece a intervenção nos grupos. Entretanto no triplo-cego o observado, o observador e o estatístico (analista de dados) não conhecem a intervenção nos grupos.

⁴² Grupo de pacientes destinados a receber o tratamento já empregado anteriormente e que será comparado ao braço experimental.

estudos de vida real. Na verdade, o estudo te dá ali um parâmetro, mais ou menos homogêneo, e é muito mais para a questão da segurança do sujeito de pesquisa. Então você precisa ter, no momento que você homogeniza assim, você tem ... agora é claro, por exemplo, no Brasil, nos estudos que eu conduzo, geralmente eu tendo a ter pacientes mais graves do que os pacientes na França, na Bélgica, entendeu? Apesar deles terem os critérios de elegibilidade ali, se eles têm um paciente grau 1, geralmente os meus são 3, entendeu? Mas tá dentro, tá dentro ...

Dos critérios?

Dos critérios de inclusão e exclusão. Mas acontece, assim, essa discrepância. Por isso que hoje, os estudos, eles procuram, essa é outra coisa importante né, é uma questão de tentar é ... representatividade de países diversos. Outra coisa importante, importantíssima, eu esqueci de te falar, muitas vezes o estudo, quando ele encerra, né, terminou e o paciente, por exemplo, vai progredir, é censurado e muitas vezes ele tem que receber um tratamento subsequente. O que é que pode acontecer: no tratamento subsequente, aqui no Brasil, eu não tenho disponibilidade dos medicamentos mais avançados. Se esse paciente recai na Europa ou nos Estados Unidos, principalmente nos Estados Unidos, ele tem acesso a Carticel^{TM43}, aos tratamentos mais avançados. Até quando você vai ver sobrevida ali de proteção dois, sobrevida global⁴⁴, acaba dando diferença. Então quando você tem um estudo que é feito só nos Estados Unidos, ou só na Europa, ou só no Brasil, ele vai dar resultado totalmente discrepante. Por essas razões todas: o Brasil tem pacientes mais graves, pelo fato de na progressão você não ter drogas inovadoras a incluir mais, aprovadas, entendeu? Por acesso, por dificuldade econômica, entendeu? Então assim, os estudos, para minimizar isso, eles procuram pacientes de toda, de toda ...

Abraçar esta diversidade né

... É. Para tentar abarcar mais esta diversidade. Hoje tem uma discussão muito grande sobre minorias étnicas. Então havia uma preocupação enorme da população afro-americana, por exemplo. O mieloma⁴⁵ é mais frequente nesta população. E aí tinha 20%, menos de 20% de pacientes afroamericanos incluídos nos estudos. Não pode. Porque aí sim, dá um desbalanço tremendo, entendeu?

Não reflete a realidade.

É. Fica muito longe já da realidade. Na realidade ele já não vai, mas você tem que ter esses parâmetros para tentar diminuir isso.

Entendi. É ... ainda sobre o protocolo A gente conversou em ocasiões passadas sobre essa coisa do protocolo ser muito engessado, já vir pronto, né? E aqui o pesquisador mais seguir e não poder opinar muito. Mas, é ... na sua relação com o protocolo: quando lê um; começa a estudar; consegue ter uma visão crítica sobre o que está sendo ali abordado? E mesmo que não possa interferir no teor deste protocolo, mas pensar em como ele poderia ser diferente? Ter uma visão crítica. Chega a acontecer isso? Consegue citar algum exemplo? Tudo bem se não lembrar, mas ocorre vez ou outra isso? Ou existe uma imersão muito grande em se ater ao protocolo?

⁴³ CAR T-cell. Tratamento que usa células geneticamente modificadas. Trata-se de uma terapia recente para combater o câncer. Um medicamento de células estaminais. Preparados a partir de células da cartilagem, destinados à reparação de lesões.

⁴⁴ Tempo médio de sobrevida de um determinado grupo de pacientes.

⁴⁵ Mieloma múltiplo (MM), também conhecido como mieloma de células plasmáticas e mieloma simples, é um câncer de células plasmáticas, um tipo de glóbulo branco que normalmente produz anticorpos. Frequentemente, nenhum sintoma é observado inicialmente. À medida que progride, podem ocorrer dores nos ossos, anemia, disfunção renal e infecções.

Não. É obrigatório né. Se você pega um estudo, um estudo que vem, já patrocinado, é obrigatório você se ater àquele protocolo. É claro que a crítica: “ah faria desse jeito, faria daquele outro” ela é possível. Até por isso, o estudo patrocinado tem um intuito: aprovar aquele medicamento, naquela combinação e naquela circunstância. ***⁴⁶ Por isso que é muito importante os estudos de iniciativa do investigador. Eles podem pegar uma população, uma subpopulação, por exemplo, eu tenho interesse na população de alto risco citogenético⁴⁷ e gostaria de testar essa combinação especificamente nessa população e ver o desfecho tal. A indústria pode não ter o menor interesse do ponto de vista econômico, comercial ou o que for e fazer isso. É essa razão, principal, pela qual, tem que ter o estudo de iniciativa do investigador⁴⁸. É esse ponto que eu fico batendo muito que eu acho fundamental.

Acabam que ficam muitas lacunas né? Muitas lacunas.

Muitas lacunas. E elas são desejáveis. Elas deveriam ser melhor aproveitadas. Fora do Brasil aproveitam muito bem. A gente é que não, por verba financeira, não tem o apoio suficiente de fomento, nem tampouco da própria indústria que designa uma verba muito pequena para isso (para aqui para o Brasil). Então você não tem como fazer isso de forma, de forma sistemática. Vamos dizer, se eu tenho assim uma frustração foi não ter dado uma continuidade adequada a esses estudos de iniciativa do investigador. Eu tive é ... uma proposta recente. Ela foi aprovada e levou tanto tempo para iniciar que ela acabou sendo rejeitada. E você se cansa. Toda responsabilidade econômica e financeira recai sobre você mesmo. Eu não joguei a toalha. Não joguei a toalha. Não é isso. Eu acho que o grau de complexidade para essas coisas, ele é muito grande, entendeu?

Sim. Essas lacunas são importantes até para agendas de pesquisa (Finep, CNPq). São áreas em que poderia ser induzida a pesquisa né? Inclusive.

Deveria. Deveria. Eu acho que, eu acho que agências de fomento separassem algum tipo de recurso de fora da verba, um edital mesmo. Eles fizeram lá atrás um edital para fazer a Rede Nacional de Pesquisa Clínica. Ok! O Hospital Universitário ganhou, mas depois disso, quando⁴⁹? Não teve mais. Não teve nenhuma iniciativa. E eu sei que isso é caro, mas seria muito importante ter este tipo de engajamento maior. Isso ajudaria muito o progresso, então você ter aí um desenvolvimento. Hoje você também tem algumas indústrias, nacionais, de biosimilar, a Fiocruz tá tendo um trabalho muito forte nessa área, poderia capitanear isso. Eu tive uma reunião recente com o pessoal da área de biológicos de lá *** isto é muito importante para a economia do Brasil. Agora, deveria ter aí um incentivo não só do Ministério, mas das agências de fomento para isso. É uma ideia. Eu acho que pode acontecer, entendeu?

O último ponto sobre protocolos. Tem, eu considero o lado positivo, de que de repente a indústria farmacêutica consegue apreender muitas realidades e ir aprimorando estes documentos e cada vez se tornando mais completos. Então, nesse sentido, você considera que no contato com esses protocolos das farmacêuticas, possibilita apreender coisas que não teria contato e a partir do momento de contato com esse

⁴⁶ Breve falha na conexão.

⁴⁷ Campo da genética voltado para os aspectos citológicos, em especial para os estudos microscópicos dos cromossomos (estrutura altamente organizada de uma célula, que contém o material genético).

⁴⁸ Um estudo no qual o pesquisador concebe a pesquisa, desenvolve o protocolo e atua como investigador/patrocinador. O pesquisador é responsável pela criação, coordenação e execução do estudo, podendo conduzir o estudo sozinho ou com uma equipe.

⁴⁹ Existiram alguns editais induzindo pesquisas para a rede RNPC e portanto, pesquisa clínica, no entanto foram limitados e insuficientes para fomentar a pesquisa clínica no Brasil de forma ampla e consequentemente garantir estrutura para que os pesquisadores daqui desenvolvessem estudos de iniciativa própria.

desenho consegue ter uma nova percepção? Seja no estudo da doença, da substância, alguma associação com sintomas, outros que exemplos que nem cogitava? Existe um pouco disso também?

Assim. Na essência faz muita diferença você trabalhar, você ter um grupo que trabalha em pesquisa clínica. Porque na verdade te coloca dentro de, primeiro de, de uma inserção, de uma interação mais global no desenvolvimento dos medicamentos. Se não você fica naquela, você não consegue desenvolver uma visão mais apurada e crítica até mesmo desse processo de aprovação, de estudo, como é feito. Essa forma como eu to falando aqui naturalmente para você. Então se você tá (não é crítica também), mas se você tá existencialmente atuando na ponta, tão somente né, você acaba não tendo uma visão de utilizar. Precisa? Claro! Evidente, quando eu falo da carreira ***⁵⁰ maravilha! Entendeu? Mas perde-se um pouco essa percepção. E aí às vezes pode-se muitas vezes tender ou a demonizar a indústria, achando que só tem interesse. Não é verdade, tem também. Por outro lado ter também uma crença inabalável naquilo que tá sendo inscrito, entendeu? Nenhum dos dois lados é o correto. Se você tá envolvido, né, nesse meio, né, e às vezes é muito desgastante. Assim, minha reunião, na sequência da sua, é sobre estudo clínico com o patrocinador, entendeu? Eu sei que vai ser uma reunião desgastante, porque eles vão me perguntar um monte de coisas, entendeu? Que te consome tempo e às vezes vai no detalhe da vírgula, do ponto e vírgula.

Muito minucioso.

Muito! Então tem gente que não tem a menor paciência. Eu, muitas vezes, me falta paciência. Hoje eu assinei (eu to trabalhando remotamente), eles me mandam a papelada. Eu assinei mais de cem folhas de papel de manhã, entendeu? É um desgaste. É chato aquilo. Uma burocracia. Mas, assim, não tem jeito, entendeu? O processo é esse. Então, assim, você precisa ter realmente uma vontade. Do pessoal médico, são pouquíssimos que tem esse foco, sabe?

Sim. Sim. É bem reduzido. Prosseguindo um pouco sobre esse assunto dessa coisa muito engessada, muito burocrática, o que elenca como talvez a maior habilidade, que exija maior esforço intelectual do médico brasileiro ingressando num estudo desse tão engessado? Teria algum ponto dentro desse processo de investigação que “não, aqui eu coloco minha subjetividade, minha interpretação”, em que o médico local, ele é decisivo. Existe algum ponto da pesquisa, da investigação clínica?

É ... assim ... Subjetividade. Espaço para a criatividade. Era um ponto que eu te falei: você consegue aprender daquele processo para aplicar em outros projetos. Quando eu fiz a primeira pesquisa clínica de iniciativa nossa, hoje eu sei que era uma coisa artesanal. Hoje em dia eu não poderia fazer daquele jeito. Então todo o processo regulatório, de desenho de estudo, metodologia estatística, tudo isso é muito útil para você como ferramentas que vai incorporar na sua vida. Dentro do próprio processo, por outro lado ele é muito mais engessado. Ele é desgastante por ser burocrático. Ele é desgastante porque 01 é diferente de 011. Às vezes eu vi situações desse tipo. 0,10 é diferente de 0,11 “mas pelo amor de Deus!”. Então tem gente que enlouquece com um negócio desses, mas é assim mesmo.

Eu pensei nessa parte inicial, de inscrever os pacientes, será que ali não seria a maior subjetividade? De ter o diagnóstico bem preciso? Em que alguns profissionais de saúde não conseguem e você vai lá “pinçar” o paciente certo? Talvez não seria ali a maior subjetividade?

Neste aspecto, na verdade, ele gera uma maior OBJETIVIDADE⁵¹. Acurácia neste processo. Muitas vezes a gente percebe isso mesmo. Não que o diagnóstico esteja equivocado, mas são situações em que a

⁵⁰ Falha momentânea na conexão.

⁵¹ O entrevistador se referia a possibilidade de interpretar e daí ser subjetivo, mas dentro do universo médico (extremamente objetivo) a palavra subjetivo pode assumir outras interpretações e provavelmente foi o que ocorreu na resposta fornecida.

classificação, a gravidade, a indicação clínica, do que tá, é .. é ... não tá correta dentro daquele contexto. Por isso que ... por exemplo: eu mandei hoje para um grupo nosso aqui no Rio de Janeiro , critério de um estudo clínico que foi aberto. E pedi para as pessoas falarem no privado. Duas já se manifestaram que tem pacientes. Eu sou capaz de jurar a você que quando chegar a dez, desses dez, ficarem três ou quatro eu agradeço a Deus. Porque as pessoas acham que esses pacientes se encaixam. Foi um erro que eu cometi muito no início, quando eu respondia o *Feasibility*⁵² eu falava: “nossa, mas temos pacientes no HU. Uma centena de pacientes! Uma centena!”. E aí ***⁵³ não aparecia nem uma dezena, entendeu?

Uma precisão muito grande que exige né?

*** o critério reduz de uma maneira muito grande ***⁵⁴

E consegue imaginar algum modelo alternativo, dentro mesmo dessa relação com as farmacêuticas, que possa os pesquisadores locais terem maior participação, seja no desenho do protocolo, na discussão dos resultados, ou acredita que isso seja inviável? Existe alguma forma alternativa nesse desenho de estar debatendo mais os resultados?

Essa é uma frase só que eu te respondo.

Sim.

Estudo de iniciativa do investigador! A única maneira que existe você poder fazer, ter isso junto a indústria. A única maneira é ter ideias originais, diferentes, perguntas diferentes e propor à indústria estudos de iniciativa do investigador, de um grupo de pesquisa. Esse é o ponto central da história, entendeu? É por aí.

Agora um estudo tradicional da farmacêutica, dificilmente abarcaria esse meio mais democrático de que todos os coparticipantes podem ...

Não existe. Não existe nem possibilidade regulatória disso. É um pacote fechado. Não é possível você nem ter os dados e publicar isso? Se eu quiser fazer uma extração de dados de uma pesquisa patrocinada da indústria: eu não posso. E se eu tiver autorização? A autorização é tão difícil.

Porque os dados são deles né? Embora construídos aqui ... Acaba sendo propriedade da farmacêutica né?

Exatamente.

***⁵⁵ **2ª etapa da entrevista em 15/10/2020** _____

Eu queria primeiro retornar só um ponto que a gente conversou na outra reunião: sobre algumas razões que levam as farmacêuticas e patrocinadoras a contatarem investigadores brasileiros, como seu caso. E você falou que uma das razões é a possibilidade de inscrever um número maior de pacientes, dessa diversidade, mas eu queria saber se também existe um ponto que considera (ou se não considera) ... é ... de estratégia destas patrocinadoras em contatar pesquisadores como no seu caso, que são formadores de opinião no campo. Uma possibilidade do medicamento ser prescrito, se as patrocinadoras também vêem por esse lado

⁵² O questionário de exequibilidade é uma das fases iniciais para a implementação de um ensaio clínico num centro de investigação. O objetivo do questionário é determinar a viabilidade de um determinado ensaio clínico num centro.

⁵³ Outra breve falha na conexão.

⁵⁴ Interrupção breve por problemas de conexão.

⁵⁵ Segunda etapa da entrevista realizada em outro dia.

né, de pesquisadores com opinião no campo, com muita ênfase, de integrar esses estudos de forma que o medicamento possa circular depois do estudo ao ser aprovado⁵⁶. Acredita que também tem um pouco disso?

Eu acho que é um conjunto aí de coisas né. Eu acho que tudo isso que você falou. O fato de o Brasil ter uma população grande e uma pesquisa estruturada é um motivo forte né. É ... Claro que o fato de ter a medicação testada aqui no Brasil, agrega valor para o registro, então, assim, certamente a ANVISA vê com bons olhos: o fato de ter tido população brasileira incluída no estudo. O futuro, a questão de mercado em si, eu acho que também pode ter o seu pedacinho de influência. Eu não saberia quantificar tanto isso. Eu acho que é menor isso né. Eu acho que é mais a pesquisa estruturada, mais a população e essas questões comerciais entram também, entendeu? De um certo modo, mas menos né.

Entendi. E se pudesse dimensionar, a partir dessa experiência com as farmacêuticas, qual o maior retorno para aqui, o nosso ambiente, para o local? Seja no ponto de vista de sua carreira, dos próprios pacientes brasileiros, ou da UFRJ, ou a OSCIP⁵⁷, o que que fica de retorno ao ingressar nesses estudos, participar deles? Quais seriam, assim, esses retornos mais evidentes? De vantagens e oportunidades a partir desta experiência. Acho que até a gente conversou um pouco, mas se o professor pudesse pontuar em relação à carreira, pacientes e também a própria instituição.

Eu acho que a principal vantagem é criar um ambiente de pesquisa clínica e tentar consolidar este ambiente. Isso é uma vantagem grande. É, é ... é a organização de uma estrutura de pesquisa clínica, profissional né, no bom sentido. Profissional, no bom sentido, com coordenador de estudo, farmácia, laboratório, tudo! Completo, entendeu? Isso eu acho que é o principal. Como o padrão de exigência é alto, a gente consegue trabalhar num nível alto e isso alavanca a pesquisa, também a pesquisa que vai em paralelo, a pesquisa acadêmica, enfim. Para carreira profissional representa uma inserção internacional que eu considero importante, né? Realmente, tem muito desse papel, você acaba que entra em *Advisory Board* participa de reuniões, entendeu? Então, assim, você consegue ter, aumentar um pouco a visibilidade internacional. A nível de publicação é muito relativo, porque na verdade é muito complicado você para entrar no estudo tem que ter um número x de pacientes que você vai incluir, enfim. Pra parte mais acadêmica não tem um peso, quer dizer, não é levado muito em consideração pela pós-graduação e tal. Mas é claro que para carreira é importante. Lógico que é importante.

Sim. E em termos dos pacientes?

Ah sim, pacientes. O paciente havia um pouco essa: “ ah, nossa! Poxa, que oportunidade para os pacientes utilizarem esse medicamento!” Sim! É uma oportunidade sim. No entanto, as pessoas se iludem um pouco, né? Critérios de inclusão e de exclusão são muito restritos. Grande parte dos pacientes, que teriam potencial benefício, pela rigidez (que é o correto dos critérios) acabam que são excluídos. Então, assim, não é isso que vai ... as pessoas vão dizer: “com a pesquisa você vai resolver o atendimento” Não é assim! A menos que você tenha assim um volume enorme de pesquisas, inclusive não patrocinadas, clínicas, aí você resolve. Por exemplo: se você olhar a situação da França e da Itália, por exemplo (dois países assim), você olha que boa

⁵⁶ O que o entrevistado quis dizer é se investigadores são escolhidos pelas patrocinadoras como potenciais formadores de opinião que ajudem na disseminação do uso do remédio testado, quando este remédio torna-se aprovado no seu país, região.

⁵⁷ O entrevistado a partir do ano de 2013 passou a conduzir ensaios numa OSCIP, portanto fora do HU, com o objetivo de maior celeridade, sobretudo nas práticas regulatórias dos ensaios. Organização da Sociedade Civil de Interesse Público (OSCIP) trata-se de uma sociedade civil sem fins lucrativos (associação), que tem de preencher os requisitos da Lei nº 9.790/99. Entre eles, o de ter como vocação a promoção da assistência social, cultura, educação, saúde, segurança alimentar e nutricional, meio ambiente, trabalho voluntário, combate à pobreza, ética, paz, cidadania, estudo e pesquisas. A Lei permite a remuneração dos dirigentes e prioriza a Oscip como parceira das atividades desenvolvidas pelo Estado.

parte, se não a maioria dos pacientes entram em estudos clínicos (pacientes onco-hematológicos). Então, assim: hoje um paciente francês que tem um Mieloma, dificilmente ele trata fora de um estudo clínico. Acho que dá um 60, 70%. Nos Estados Unidos não dá nem 2%. Porque eles tem acesso a todos os medicamentos. Então assim, é uma diferença muito grande. Como eles tem acesso, os pacientes não entram. Na França, como eles conseguem ser muito abrangentes em nível de estudo, eles conseguem incluir os pacientes. Aqui no Brasil é paradoxal. A gente tá mais próximo da situação americana do que da francesa. Por que? Porque não tem volume de estudo. Aí falta também logística. Não tem centros no Brasil inteiro. Por aí vai né. Na Grécia, por exemplo (acho que eu citei esse exemplo), a Grécia é emblemático. Acho que chega a 90% dos pacientes com Mieloma que entram no estudo. Então, assim: é muito diferente ***⁵⁸ se fosse possível aumentar o número de estudos e de pacientes incluídos, claro, teria um benefício maior para os pacientes. Mas como é hoje é quase uma loteria.

E em relação a pontos negativos. O que passa a ser inviabilizado ao ingressar nesses estudos? Consegue pontuar alguns exemplos? Algo que o ingressar nesses estudos torna dificultoso a pesquisa no Brasil?

Pra gente?

Isso.

Não. Eu não acho.

Não teriam pontos negativos?

Não teria o fato de participar. O único ponto negativo que eu te diria: a nossa organização é muito centrada na figura do investigador principal. Então, assim, como a pesquisa gera um volume de trabalho muito grande, de trabalho burocrático e nenhum pesquisador que eu conheça (é raríssimo alguém que se dedique somente à pesquisa clínica), você tem que dividir esse volume de trabalho com toda sua rotina de trabalho. Aí, o que que acontece? É ... muitas vezes os estudos acabam limitados, né? Você não tem uma massa de pesquisadores suficientes para atender uma potencial demanda. E isso acaba, de alguma forma, “tirando tempo de outras atividades”, por exemplo, da pesquisa acadêmica. Então, um certo grau, um certo nível, de também de competição nesse sentido.

Acaba tomando um tempo ...

Exato! Toma muito tempo. E eu não vejo fora, aqui não é assim (é assim também. Eles reclamam também muito da burocracia. Reclamam), mas eles tem uma estrutura de organização muito maior, né?

É ... aproveitando que comentou da burocracia, até na reunião anterior também comentou: “existe um controle muito minucioso de levantamento de dados, de apuração, de documentação”, né? Poderia exemplificar um pouco melhor o que seriam esses dados neste controle tão minucioso? Que tipo de documentos? ***

Então, esses dados é a própria, é ... hoje ainda se assina muito, são os *delegations*⁵⁹, tem que assinar os exames todos em papel. Eu vou te dar um exemplo assim da coisa que mais me irrita (e eu acho um absurdo): então tem que pegar toda a papelada, imprimir a papelada e você assinar.

⁵⁸ Pequena falha na conexão.

⁵⁹ O registro de delegação pode ser combinado com o registro de assinatura da equipe do local, mas deve indicar claramente o nome da pessoa, sua função e as atividades que são delegadas pelo PI, bem como ser assinado e datado pelo investigador principal antes da atividade a ser realizada pelo indivíduo. A delegação não é apenas um exercício de papel; é uma evidência documentada da delegação apropriada de responsabilidades do investigador.

Para ter a assinatura, né?

É, entendeu? Isso aí toma um tempo nobre, precioso! Ainda que sejam dez, quinze, vinte minutos, são vinte minutos jogados no lixo, porque não tem sentido, nos dias de hoje, esse tipo de situação de assinar. Você tem que verificar, mas não ficar assinando em papel, mas muito papel ainda. Eu acho assim, poxa a gente tá automatizando tudo e ainda ter tanto papel assim? Então assim, são exigências de segurança ... a gente ainda é muito cartorial⁶⁰, né? Então qualquer coisa tem que ter uma documentação em papel e isso não passa, isso não acaba.

Mas essa é uma cultura mais local, do Brasil? Ou todos os centros do mundo estão reféns dessa cultura?

Eu vou dizer que eu não tenho certeza. Eu não consigo ver um colega meu francês ou americano (com tanto trabalho que eles tenham) assinando essa papelada toda. Ele vai botar, sei lá, um júnior do júnior do júnior para fazer isso. Eu não imagino. Eu não consigo visualizá-los fazendo isso, entendeu? Eu não tenho certeza, mas eu não consigo ver.

É uma equipe mais robusta, em termos de maior recursos humanos.

É. Eu acho que sim. Eu acho que deve ter, médicos mesmo, que só fazem a pesquisa clínica. Não é possível. É muita papelada. É muito ruim. Eu notei, eu tenho notado que algumas coisas ficaram mais automatizadas agora, mas acho que em função da pandemia, entendeu?

E em relação a questão de autoria. O que eu percebo (nos meus levantamentos), existem os artigos produzidos a partir dos ensaios, uma rede de autores principais, que ficam logo no início do artigo. Mas, muitas vezes, é feita a menção dos outros participantes, ou no suplemento da revista, ou no rodapé, no final do artigo, né ... como se fossem também autores daquele artigo. Considera que essa seria também uma forma de autoria? Ou esses autores relegados ali ao primeiro plano da autoria, é ... como observa esse papel da autoria, considera como autoria? Não-autoria?

É ... eu assim ... é muito confuso isso. Porque algumas coisas, assim, por exemplo, no lattes⁶¹, por exemplo ... eu não sei como é isso, tem alguns artigos que você coloca o DOI⁶² e ele entra lá sessenta, setenta autores. Eu tive essa experiência recente agora. Eu vi isso. Outros se você coloca tais autores e o grupo ...

Não entra.

Não entra. Então é variado isso.

Eu acho que é a política do periódico. Talvez seja isso.

A política do periódico. Você me esclareceu. É a política do periódico.

⁶⁰ Importante ressaltar o uso da palavra “cartorial”. Significa a verificação de determinadas verdades factuais, como a autenticidade de assinaturas, e a prática de providências semelhantes. Na verdade, entretanto, constitui uma imposição, de baixa ou nula utilidade funcional, freqüentemente, inclusive, constituindo um inútil ônus adicional sobre as transações correntes.

⁶¹ A Plataforma Lattes é um sistema de currículos virtual criado e mantido pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pelo qual integra as bases de dados curriculares, grupos de pesquisa e instituições em um único sistema de informações, das áreas de Ciência e Tecnologia, atuando no Brasil.

⁶² Assim como o ISSN, o DOI, Digital Object Identifier (Identificador de Objeto Digital), é um padrão de números e letras que identificam publicações. Ele faz essa identificação exclusivamente em ambiente virtual, dando ao objeto singularidade e permanência reconhecida na web.

De considerar ou não.

É desagradável. Eu acho assim, que deveria .. por que que você não entrou? Não é porque você não contribuiu. Você contribuiu! Muitos dos que estão ali contribuíram no sentido de recrutar pacientes. Não é que contribuíram no desenho. Não contribuíram em nada, né? Mas, assim, só na inclusão dos pacientes, né? Então assim, eu acho que você tem razão: é difícil definir isso. É a política do periódico, mas talvez, sei lá, na plataforma⁶³ você pudesse ter uma maneira de identificar isso com transparência: “olha, estudo clínico, participei do grupo”. Sei lá, alguma valorização disso.

Desse trabalho, né?

É. Eu acho que tem. Acho que tem. Às vezes você faz um trabalho acadêmico .. uma monografia, é uma coisa menos relevante do que talvez que isso, entendeu? Não to dizendo uma tese né. Então assim, eu acho que tudo tem valor, Vinicius. Não tem como desmerecer uma coisa ou outra. Agora, realmente, eu percebo que no Brasil não tem muito esse olhar para essa área.

Um olhar diferenciado, né? Que é uma coisa específica né?

Diferenciado. É ... mais específico. A Capes, as agências de fomento todas. Na pós-graduação eu sou docente permanente do programa da Clínica Médica, que é um programa ⁷⁶⁴. Quando a Capes avalia, ela vai em cima dos artigos com a participação dos alunos. “Ora, tem artigo produzido aqui, mas será que realmente não tem nenhuma importância um artigo de um ensaio clínico que você participou?” Eu participei de um artigo que saiu no *Leukemya*⁶⁵, um grupo de pesquisadores internacionais sobre uma redução de doença residual mínima. Será que, será mesmo que a dissertação de mestrado do meu aluno que foi numa revista A1⁶⁶ é bem superior a isso? É meio estranho, entendeu?

Questionável, né?

É preciso ter uma análise melhor sobre esse tipo de coisa. Eu acho mesmo.

Entendi. Concordo.

Concorda? Tem que ser valorizada a produção do aluno. Lógico! Evidente! Uma coisa que você está fazendo localmente, mas hoje eu insisto nisso, principalmente quem está na área clínica como eu, que não faço a parte de laboratório (essa é diferente, entendeu?) A pessoa que está em bancada, se não tem contribuição cooperativa, se não trabalha em grupo, se não trabalha em rede, você não publica nada hoje em dia. É muito difícil publicar. Muito complicado! Mas demais mesmo, entendeu? É uma coisa maluca isso: você tem artigo de qualidade e não consegue publicar, entendeu? E é um inferno. Manda para um, manda para outro. Isso aí é complexo. Eu acho que teria que ser revisto um pouco isso, ser valorizado a inserção de cooperação

⁶³ Referência à Plataforma Lattes.

⁶⁴ Os Programas de Pós-Graduação se distribuem em notas 3 (regular), 4 (bom) e 5 (muito bom), e destes últimos se destacam programas excelentes, com notas 6 e 7, que constituem referências para as Áreas.

⁶⁵ *Leukemya* é um periódico internacional do Reino Unido de alto fator de impacto. Atualmente é a revista com 3º maior fator de impacto no Mundo, na especialidade médica da Hematologia. O fator de impacto é a principal métrica utilizada para avaliar as revistas científicas por todo o mundo ao contabilizar as citações recebidas. Sobre o trabalho citado @entrevistad@ aparece na 16ª posição de nomes que acompanham a autoria do artigo.

⁶⁶ De acordo com a avaliação da Capes: A1 e A2: contempla periódicos de excelência internacional; B1 e B2: abrange os periódicos de excelência nacional; B3, B4, e B5: considera os periódicos de média relevância; C: contempla periódicos de baixa relevância, ou seja, considerados não científicos e inacessíveis para avaliação.

internacional, que tá demonstrada não por um aluno seu que tá trabalhando com esses caras. Porque a pessoa entende assim: “esse meu aluno foi para lá para trabalhar”. Não é isso exatamente. Você está em um grupo cooperativo. É muito mais relevante ser do *International Myelomal Work Group*⁶⁷, do que de um outro grupo. É óbvio! Mas não tem valor. Não tem valor suficiente.

Entendi o que quis colocar. E ainda um pouco sobre essa questão da autoria, mas partindo para a noção dos medicamentos. Aqui só vou citar um exemplo. Eu acho que participou da condução de ensaios do *Daratumumab*⁶⁸ (foi uma droga desenvolvida pela Jansen). Eu não sei se a droga já tem um registro em termos da marca de um remédio.

Tem⁶⁹.

Já tem, né? Aqui é só como um exercício. Uma questão de como se vê nesse processo. Ao prescrever ou tomar contato com essa droga, consegue ver que ali tem uma parcela de participação do seu trabalho? Ou é uma coisa quase que abstraída? Qual é sua relação quando chega o produto final?

Não, tem sim. Se você participou do estudo que motivou o registro. Você fala com mais propriedade. Disso eu não tenho a menor dúvida. Então quando você dá aula ou você fala: “olha, eu participei do estudo”. Tem uns estudos que eu to envolvido da Sanofi⁷⁰, uma outra droga além da Daratumumab, quando eu falo, tendo participado, vivenciado estudo é muito diferente do que quando você não participou. Acrescenta, entendeu? A experiência dentro do estudo.

Tem um olhar diferenciado?

Tem o lado bom para crítica também, né? Esse é o lado bom. Você tem uma questão que você pode criticar, enfim.

***⁷¹

Eu queria saber, de novo, sobre esta experiência não só de um ensaio, mas ao longo de uma carreira conduzindo ensaios com as farmacêuticas, qual o conhecimento ou o aprendizado foi possível aprender essencialmente dessa experiência, que talvez, se não tivesse sido realizada ali, não seria possível? Consegue dar um exemplo ou pontuar?

Não, o ponto crucial mesmo, que é o maior ganho, indiscutivelmente, foi aquela questão da **PROFISSIONALIZAÇÃO** (no melhor sentido, tá?). De saber como é dentro de uma ... de critérios, de *standard*⁷², de qualidade de pesquisa muito elevados pelo padrão de exigência que isso te dá. Então eu acho que esse é o principal valor dessa ... dessa ... dessa questão. Não é só pessoal, é a questão da infraestrutura da pesquisa clínica. Então tudo que envolve a pesquisa clínica, esse é o maior ganho. Eu não tenho muita dúvida. Eu vivenciei desde uma época, vamos dizer assim: “amadora” (quando você fazia as coisas dentro do

⁶⁷ É um consórcio de mais de 100 pesquisadores de mieloma de todo o mundo que colaboram em uma ampla gama de projetos de mieloma. Os membros do IMWG conduzem pesquisas para prevenir o aparecimento do mieloma, melhorar o tratamento e encontrar a cura. O grupo de trabalho publica declarações e diretrizes de tratamento em seu próprio nome, bem como patrocina publicações de seus membros.

⁶⁸ Daratumumab (daratumumabe) é um medicamento anticâncer.

⁶⁹ O Daratumumabe, vendido sob a marca Darzalex, recebeu o status de droga de terapia inovadora em 2013, para mieloma múltiplo.

⁷⁰ A Sanofi é uma empresa farmacêutica de Gentilly, França. É uma das maiores empresas do setor no mundo.

⁷¹ Pequena pausa para redirecionamento da pergunta seguinte.

⁷² Standard (padrões). Os procedimentos envolvidos neste tipo de pesquisa.

que você tinha aprendido de bioestatística⁷³, ou do que você tinha entendido de como isso devia funcionar), até uma transição muito rápida para o profissionalismo, entendeu? Eu tenho publicações da época anterior, que foi um esforço gigantesco. Hoje eu entendo, que não tem como, pelo padrão de exigência regulatória, você ter um estudo executado só com a iniciativa do investigador sem *grant*⁷⁴, entendeu? Isso aí é o maior aprendizado, entendeu?

Sim. Sim. E um conhecimento também em termos de gestão, que talvez a carreira médica olhe muito para o lado ... do próprio ofício da medicina né? Uma visão administrativa, de gestão, dessa complexidade de gerir estrutura, recurso, tudo né.

Tem muito pouco ... muito pouca ... infelizmente a gente tenta incentivar os alunos. Tem pouquíssima visibilidade essa carreira ainda.

Aham

Eu acho que as pessoas até gostam de sair num artigo, tem vaidade, você vê quando é aluno e tal, mas não entende muito bem como a gente ... como se dá esse processo, entendeu? Então isso aí é uma coisa que mereceria realmente uma difusão maior, porque eu acho que vai precisar uma profissionalização cada vez maior da pesquisa, né? O pessoal da área de Farmácia, de Enfermagem e tudo, esse pessoal já descobriu que é uma grande possibilidade de trabalho, né. Tem gente que já tá fazendo carreira nisso. Mas sabe como são médicos, né? O médico tem muita alternativa.

É. Eu acho que seria o principal entrave, né? Porque tem outras oportunidades que o estudante de medicina acaba sendo induzido, que talvez os de farmácia, biologia, não tenham essa mesma perspectiva.

Exatamente.

Tem até um artigo que fala dessa carência, não só nos ensaios, mas da pesquisa médica, de uma forma mais geral, a carência de recursos humanos. Ele pontuava (não sei como é agora porque é um artigo de dez anos atrás), que 10% de formados médicos acabavam indo para o lado da pesquisa. E que uma grande parte acaba não seguindo.

Até menos. Eu acho que menos de 10%. É uma exceção. Algumas pessoas dizem que fazem pesquisa aí você vai ver o PubMed⁷⁵ da pessoa: dois artigos, três artigos. Hoje em dia tá na moda se autodenominar pesquisador, né? Quando você olha: “mas pesquisador sem publicação?”.

Sem publicação não dá né.

Mas enfim. Porque isso dá status, né? Por outro lado, pega bem. Eu não tenho tempo de atualizar meu Lattes, né. Eu deveria botar todas essas pesquisas clínicas como investigador principal no Lattes. Se você olhar lá, não tá.

Sim. Eu analisei o currículo de alguns pesquisadores da área. Alguns optaram colocar em “projetos de pesquisa”. Eles colocam, por exemplo, a experiência de um ensaio conduzido dentro de “projetos de

⁷³ É a aplicação de estatísticas para uma ampla gama de tópicos em biologia. Abrange o desenho de experimentos biológicos, especialmente em medicina, farmácia, agricultura e pesca; a coleta, sumarização e análise de dados desses experimentos; e a interpretação e inferência dos resultados.

⁷⁴ Grant significa programas de subsídio, fomento.

⁷⁵ PubMed é um motor de busca de livre acesso à base de dados MEDLINE de citações e resumos de artigos de investigação em biomedicina.

pesquisa”, como se fosse um projeto. Eu não sei, mas eu acho que é uma coisa que ainda não tem uma regra, cada um preenche de uma forma.

Correto, sabe. É porque a pessoa bota porque não acha um lugar para colocar.

Exatamente. Não tem uma definição, né.

É verdade. Eu acho assim que não é, né? Quando você fala em projeto de pesquisa é uma coisa do teu grupo. Isso não é exatamente. Eu acho que a plataforma⁷⁶ deveria abrir um espaço para isso. Até para você, que tá fazendo um doutorado, FIOCRUZ, apontar essas coisas.

Ah sim. Com certeza!

É. Ideias nascem assim mesmo. Eu acho que tem que ter um espaço para colocar isso adequado, no Lattes. Você pode ver, porque não tem, né.

Eu acho que até para política mesmo de Ciência e Tecnologia você ter estes dados mais precisos até para você saber quem realiza pesquisa clínica no Brasil, né? Porque isso às vezes é uma grande incógnita.

Você recorreu a plataforma Brasil, né Vinicius?

Eu recorri ao site da ANVISA.

Tem a Plataforma Brasil também.

É. Tem. Mas o site da ANVISA tem a vantagem de você ver o registro do ensaio, você consegue ver todos os centros de pesquisa e cada investigador local representante. Então aí que eu encontrei seu nome.

Eu nunca entrei, para você ter ideia. Você acha no site da ANVISA?

No site da ANVISA. Por exemplo: tem a droga Daratumumab, ela teve um ensaio III, aí tem o registro na ANVISA. Então você digitando esse registro, ele consegue mostrar todos os pesquisadores brasileiros, que são investigadores clínicos dessa droga. E aí, eu consegui fazer o recorte.

Pois é. Se você não falasse eu não sabia.

Mas foi uma coisa “quebrando” cabeça, porque não é muito claro. Você vai fuçando os sites, descobrindo. Falta visibilidade.

É. O sentido é tá no Lattes, né? O sentido é tá no Lattes. Então assim, de repente no seu trabalho você pode por isso, como uma recomendação, como trabalho da FIOCRUZ, tem um impacto, entendeu?

Com certeza. É uma observação interessante a se fazer.

E aí é isso mesmo, fica mais transparente, né?

Com certeza. Com certeza. Sim

⁷⁶ Plataforma Lattes.

3ª e última parte. Contato posterior com @ entrevistad@ em 18/11/2020, por aplicativo de mensagens para checagem apenas de uma dúvida. A pergunta foi direcionada por mensagem de áudio, bem como o retorno d@ entrevistd@. O curto diálogo segue transcrito abaixo.

... @ professor@ já participou de algum comitê independente de avaliação de dados (destes ensaios patrocinados pelas farmacêuticas)? Ou estes comitês ainda são muito concentrados no eixo Europa Ocidental - Estados Unidos? Se, @ professor@ teve alguma experiência nesse sentido: Como teria sido esta experiência nesta inserção em comitê? Você poderia falar um pouco sobre este relato?

... Não. É ... não tive nenhuma oportunidade de participar de comitê independente não. É difícil. Realmente você tem razão. Pra gente, são os *study committees* e os comitês independentes, ainda é uma situação que tá já ao nosso alcance, algumas pessoas já tiveram essa oportunidade. Depende muito aí, enfim, do volume de *trials* que você já coordenou e uma série de fatores né. Mas, eu, pessoalmente, não tive a oportunidade ainda de participar de nenhum.

APÊNDICE 8B

Entrevista final - IP-Gastro

Entrevista com #IP-Gastro referente a etapa 3. No dia 19/11/2020 às 10:30. Entrevista realizada por áudio através da plataforma Zoom.

Primeira etapa. 4 perguntas do roteiro foram feitas por videoconferência pela plataforma zoom, sem possibilidade de gravação, o que gerou, ao invés de uma transcrição, relatos do entrevistador sobre esta conversa inicial com base na fala d@ entrevistad@.

- 1) #IP-Gastro fala que houve uma mudança de cultura, pois ensaios clínicos não eram muito habituais. E de início a estrutura não estava preparada para isso. Foi uma quebra de paradigma, pois não se entendia. Achava-se que iria ganhar milhões. E isto gerou certo conflito entre colegas de trabalho, um clima de desconfiança. Ocorria um certo desconforto entre alguns colegas quando se ia para uma reunião de PI, mas nesse envolvimento permitiu que fossem formadores de opinião. Existia a desconfiança também do uso do placebo, de que se estaria utilizando cobaias. Foi preciso conquistar confiança. Mas, segundo #IP-Gastro, o tempo mostrou diferente. Ingressar na condução de ensaios permitiu maior visibilidade da instituição. Permitiu adquirir maior conhecimento crítico sobre este tipo de estudo ao ter contato direto com ele. Permitiu ajudar na formação de profissionais, envolvendo os residentes neste processo, permitindo que eles atuassem na pesquisa e conhecessem como funciona.
- 2) #IP-Gastro considera que o interesse das patrocinadoras por chamar pesquisadores brasileiros, deve-se especificamente pela possibilidade de inscrever um número maior de pacientes, quando não se consegue atingir o número desejado somente nos eixos Europa-EUA e aí recorresse a lugares como Brasil, Oriente Médio. O Brasil é um lugar que interessa, além do volume de pacientes (em ascensão), por ser um lugar com estrutura de pesquisa capaz de receber tais estudos. Sobre formar opinião quanto a prescrição de certo remédio estudado, #IP-Gastro diz que não há relação. A indústria também visa isso, mas condiz a outra etapa fora da condução do ensaio. É um papel do Marketing e o pesquisador pode ser envolvido, no intuito de participar, ou colaborar na formação dos representantes de vendas, explicando sobre o remédio, mas é algo do qual #IP-Gastro nunca realizou, embora existam investigadores que realizam este papel também.
- 3) Sobre emendas em protocolos, fala que são pontuais e que não representam grandes mudanças no documento.
- 4) Sobre pensar em outros desenhos do protocolo que se tem contato, ainda que seja impossível (por estes virem como um pacote fechado), #IP-Gastro não enxerga a possibilidade de caminhos alternativos ou aprimorados mais próximos das especificidades locais. #IP-Gastro a este respeito diz que o que pode ocorrer são dúvidas sobre o desenho em que se recorre ao centro coordenador, ou então ao patrocinador para elucidar o incompreendido, ou o que não se tem certeza.
- 5)

Em decorrência da conexão muito ruim, a conversa foi interrompida e reagendada para um dia posterior, onde houve possibilidade de gravação e de que, portanto, existe a transcrição das falas a seguir

Entrevista em 03/12/2020 às 09:00, realizada com #IP-Gastro (Investigador@ Clínica e Gastroenterologista do Hospital #R. Entrevista realizada por conversa telefônica.

Na sua inserção nos ensaios clínicos, se neste contato com ensaios (ao longo de mais de uma década) possibilitou ter um entendimento maior da doença inflamatória intestinal sobre sua patologia⁷⁷, diagnóstico, anamnese⁷⁸? Se ao realizar ensaios foi possível ter uma compreensão maior, ou se os ensaios são muito direcionados à segurança e eficácia do medicamento e pesquisas de outra natureza que levam a essa compreensão maior. Como é que considera?

Então. É a segunda hipótese. Na verdade, é mais focado em estratégias de segurança e eficácia.

É uma objetividade muito forte, nesse sentido, e aí, pesquisas de outra natureza que podem ampliar a noção tanto da patologia quanto do diagnóstico, seria isso?

Não. Não. Normalmente não é isso que acontece.

A gente estava conversando sobre a limitação do trabalho local, de uma forma rígida do protocolo (que limita muitas vezes), que o pesquisador local não consegue participar do desenho, mas onde que considera que neste trabalho local existe uma maior abertura de trabalho, onde você pode imprimir mais a sua visão (já que é um método muito controlado, muito padronizado). Teria algum ponto, nessa etapa dos ensaios, que consegue ter uma liberdade maior de trabalho, de interpretar e colocar sua visão?

Na verdade eles colocam tudo como uma abordagem individualizada. Então, se você tem alguma dúvida sobre algum paciente você vai discutir com a pessoa responsável, a parte ... inicialmente, com a parte administrativa que faz as visitas para gente, para ver se a coisa está sendo feita. Ela passa, muitas vezes, a gente para o responsável médico para poder dar alguma resposta para gente daquilo que a gente quer. Mas é muito individualizado. Não existe nada que você possa mudar em termos do que já tá escrito.

É ... uma pergunta em relação a esse ponto: talvez da parte do diagnóstico (do *screening*⁷⁹), de avaliar o paciente, talvez tenha uma abertura ali?

Não, não. Não tem abertura nenhuma. Não.

São critérios muito objetivos, né?

São.

Nesse desenho tradicional, patrocinado pelas Farmas, geralmente eles abarcam centenas, cem, duzentos centros de pesquisa espalhados pelo mundo e ocorre essa generalização dos dados, né? Você considera que olhando para as condições brasileiras dos pacientes, acaba ficando alguma lacuna de tratamento, por uma condição específica que os pacientes brasileiros tenham aqui, ou esses estudos conseguem contemplá-los?

⁷⁷ Significa estudo das doenças. Define-se patologia como o ramo da medicina que descreve as alterações anatômicas e funcionais causadas pelas doenças no organismo.

⁷⁸ Uma entrevista realizada pelo profissional de saúde ao seu doente, que tem a intenção de ser um ponto inicial no diagnóstico de uma doença.

⁷⁹ Seleção, triagem. Processo para selecionar sujeitos de pesquisa elegíveis para um determinado estudo clínico.

Na verdade, a grande questão que a gente tinha, na seleção do paciente, era em relação ao rastreio da tuberculose. Porque a gente tem muitos pacientes que têm PPD positivo⁸⁰ e aí eles queriam “não, então eu não quero PPD, eu quero que faça IGRA⁸¹”. “Mas a gente não tem condição de fazer aqui”⁸². “Não, a gente paga um laboratório central”⁸³. Ou então, aqueles pacientes que têm a possibilidade de ter um diagnóstico de tuberculose latente⁸⁴, ou aqueles que tiveram tuberculose e já trataram. Então, assim, esse é um dos grandes impasses que a gente tem, tinha e tem. Por que tinha? Porque surgiram agora novos medicamentos que a gente sabe que o nível de segurança é muito maior. Entretanto, na hora de você fazer a avaliação, eles não querem que tenha qualquer tipo de interferência na possibilidade de estabelecer uma correlação posterior, entre tuberculose e a medicação deles. Eles tiram esses doentes. Então, a seleção (a gente como país que tem endemias⁸⁵), a gente fica prejudicado nesse sentido né.

Então é um caso muito particular do Brasil, de ter pacientes com tuberculose.

É. Países de terceiro mundo, onde eles estão vendo que a doença está aumentando e que eles precisam destes pacientes né, para poder fazer o N⁸⁶ para mandar para o FDA ou para as Agências Europeias. Então esses países de terceiro mundo, principalmente América Latina, Arábia, China, são os países que estão num crescente, que a possibilidade de captação de pacientes é maior. Só que quando chega nos países da América Latina (não é só o Brasil né), mas o Brasil tem um N, porque nós somos um país continental a gente tem um N muito maior provavelmente de pacientes em surgimento, digamos assim. E aí a gente bate de frente com coisas que são dados de vida real. Então isso acaba resultando numa dificuldade de inclusão.

Se eu entendi bem, então, os remédios, que acabam sendo desenvolvidos, eles acabam não tendo dados suficientes para saber a resposta em pacientes com tuberculose (em termos de segurança). Acaba ficando uma lacuna?

Não é tuberculose. O cara tratou a tuberculose. Ele não tem tuberculose. A questão é que esses medicamentos, como supostamente reduzem a imunidade eles poderiam promover uma recidiva⁸⁷, entendeu? Para eles não é bom. Então eles tiram todos esses pacientes que não tiveram tuberculose, mas que em algum momento tiveram contato com a tuberculose (que aí o teu PPD vai ficar positivo, seu IGRA vai ficar positivo) e que, talvez, com outros medicamentos, não precisasse ser tratado para tuberculose latente. Então a gente trata esses pacientes de tuberculose latente, só que aquilo, aquele PPD vai continuar dando positivo,

⁸⁰ O exame PPD, também conhecido como teste tuberculínico ou reação de Mantoux, é feito em laboratórios de análises clínicas através de uma pequena injeção contendo proteínas derivadas da bactéria abaixo da pele, devendo ser avaliado e interpretado preferencialmente por um pneumologista para que possa ser feito o diagnóstico correto. Quando o PPD é positivo existem grandes chances de se estar contaminado pela bactéria. Estima-se que este exame fique positivo após 3 a 12 semanas do primeiro contato com o bacilo da tuberculose. No entanto, somente o exame PPD não é suficiente para confirmar ou excluir a doença, por isso, em caso de suspeita de tuberculose, o médico deverá solicitar outros exames, como radiografia de tórax ou pesquisa da bactéria no escarro, por exemplo.

⁸¹ O teste IGRA, é mais eficaz na detecção da infecção por TB do que o PPD. IGRA (Interferon Gama Release Assay) é um teste que permite o diagnóstico de tuberculose latente a partir da estimulação de linfócitos de memória. Realizado no sangue periférico, substitui o obsoleto PPD.

⁸² Entrevistad@ reproduzindo sua fala na situação mencionada.

⁸³ Entrevistad@ reproduzindo a fala do representante da indústria na situação mencionada.

⁸⁴ Tuberculose latente é quando a pessoa está infectada com o *Mycobacterium tuberculosis*, mas as bactérias não estão produzindo sintomas (usualmente devido à capacidade do sistema imunológico).

⁸⁵ Doença que se manifesta apenas numa determinada região, de causa local, não atingindo nem se espalhando para outras comunidades.

⁸⁶ Número total de pacientes que se espera recrutar como voluntários para o estudo.

⁸⁷ Recidiva é o retorno da atividade de uma doença.

embora eles não tenham a doença. Então eles não querem qualquer associação, que interfira né, que diga: “ah, meu medicamento aumenta as infecções”. Entendeu? Como aconteceu antes. Então eles não querem associar, em termos de segurança, uma maior incidência de tuberculose, por exemplo.

Entendi. Mas em termos do medicamento que é desenvolvido na sua etapa final, ele consegue dar conta dos pacientes brasileiros, de um modo geral?

Não. A gente inclui muito menos pacientes, porque esbarra dentro de dados de realidade do país. Então, no critério de seleção, eles tiram esses doentes.

É que minha dúvida não é na seleção, mas na etapa final do processo. Na dispensação⁸⁸ do medicamento, na prescrição.

Depois que termina?

Isso! Se eles acabam atendendo.

Então. Depois que termina você tem que ver os dados de vida real. O que que tem acontecido? As pessoas têm desenvolvido trabalhos, com essas mesmas drogas, e aí em função desses resultados que vão surgindo (inclusive trabalhos brasileiros), a gente vai vendo o que acontece com os nossos doentes.

Então ensaios mais situados, a partir desse ensaio grande ...

A gente chama de “trabalhos de vida real”.

E são ensaios clínicos também?

Não. São observações clínicas.

Observacional né?

Sim.

Patrocinados pelas Farmas, ou fomentado pelas agências públicas?

Não. Não. Fomentado por ninguém. Pelo pesquisador.

Como se fosse de iniciativa própria mesmo?

Como se fosse acadêmico. Trabalhos acadêmicos, trabalhos observacionais, que podem ser multicêntricos ou não.

No próprio dia-a-dia do ambulatório?

Isso!

⁸⁸ Processo de atenção ao paciente, ou seja, como uma atividade realizada por um profissional da saúde com foco na prevenção e promoção da saúde, tendo o medicamento como instrumento de ação

Entendi. Perfeito.

Quais obstáculos necessitam ser superados para que os investigadores brasileiros consigam atuar mais nessa parte de desenho e interpretação de dados e não simplesmente reduzidos à coleta de dados? Existe algum gargalo, um obstáculo?

Na minha área, eu não sei em relação à área dos outros, mas na minha área, você já tem os próprios investigadores internacionais, eles fizeram firmas, que são contratadas para fazer esses desenhos.

Entendi.

Então você sempre vai receber de cima para baixo. Eles não costumam chamar a gente para participar disso.

Não existem muitas firmas brasileiras que façam esse mesmo papel?

Não. Não existe.

Existe algum obstáculo para que isso possa é .. passar a existir?

São pessoas que são top de linha né (lá fora). Como essas indústrias, essas farmas são internacionais, né? Eles vão procurar os top de linha internacionais para cá. Mesmo quando a gente tem um desenho aqui (que é mais difícil), quando você faz um projeto desse você tem que ter muito dinheiro, que vai desde o desenvolvimento do medicamento (que você quer testar), até distribuição e quanto que você espera ter de lucro com o medicamento. Então tem toda uma estratégia né, de você identificar quanto você vai gastar para o desenvolvimento até a comercialização, né? CONEP, essas coisas todas. Então é muito dinheiro.

Talvez o entrave maior seja a questão financeira e uma indústria brasileira incipiente nesse sentido?

É *Skill*⁸⁹ né. Você tem muitas pessoas que fazem desenhos de coisas acadêmicas que poderiam ser chamadas para fazer isso, mas, na minha área (não to dizendo que isso não aconteça em outras áreas), mas na minha área isso não tem.

Entendo. E em relação a resposta dos pacientes. Eu acredito que exista o cegamento⁹⁰ e muitas vezes você não consiga identificar se é no grupo teste ou controle que sai um efeito adverso, mas consegue saber que ali, do seu centro, talvez tenha tido algum efeito adverso, efeito adverso grave. Neste sentido, consegue observar uma discrepância, por exemplo, de efeitos adversos, graves ou não, que acontecem na sua unidade e muitas vezes quando os dados são generalizados não é presente este efeito? Ou vice-versa?

Eu nunca tive isso. Assim, efeitos adversos relacionados à droga eu nunca tive.

E esses efeitos mais comuns, que não chegam a ser graves, não existe algo muito característico observado no seu centro?

Não. Não tem nada característico. A gente reporta. Todos os efeitos adversos a gente reporta. Então, se a gente vê que tem um efeito adverso que pode estar relacionado ou não (porque a gente não sabe o que o

⁸⁹ Skill = habilidade. Sentido de ter a expertise necessária.

⁹⁰ No cegamento, os envolvidos não conhecem em que grupo, controle e experimental foi realizada a intervenção.

doente está tomando) e, se isso tem implicação pro paciente, no sentido de que “ah ele está com uma suspeita de pancreatite⁹¹ e nunca teve nada antes e tem agora”. A gente tira ele do estudo.

Entendi. É porque a minha pergunta, nesse sentido, é porque eu observei um outro ensaio que a fonte me passou o seguinte exemplo: o medicamento funcionava muito bem com o paciente dele, talvez tenha sido o medicamento que tenha mais funcionado, onde o paciente se sentia muito bem (sentido melhoras), mas o ensaio foi interrompido por um efeito ocorrido na Ásia.

Sim. Eu já tive um estudo assim. Porque eles começaram a observar que os pacientes tinham mais doenças cardiovasculares, então, por exemplo: tinha mais derrame, trombose ... Isso a gente não observou em nenhum paciente nosso. Talvez pelo N muito maior desses locais, porque a gente quando recebe um estudo, o estudo geralmente já tá em andamento, né? Já tem um número muito grande. Então a gente entra meio que para complementar o N necessário, o N amostral necessário para fechar de forma mais rápida o que eles esperam de amostragem né. Então, a gente recebe (porque tem que mandar para o CEP né) todos esses efeitos adversos e eles tem que avaliar se realmente, e eles fazem essa avaliação, pegam esses dados e vão vendo o que tá acontecendo, se a droga é do estudo, se a droga não é do estudo ... então a gente recebe muito isso e de repente eles param. A gente teve um estudo que foi exatamente assim, que eles acharam que a droga provocava trombose⁹² ... e a gente nunca viu nada. Mas a gente coloca três, quatro pacientes. E eles tem um mundo de, sei lá, quinhentos, seiscentos, mil pacientes.

Pelo que entendi então é de que a questão não seja nem um evento, um fato característico de determinado local, mas o N, que alguns locais têm maior e aí aparece o caso.

É. E eles como estão a nível central conseguem identificar o que está acontecendo.

Aham. Outra pergunta que eu tenho: você já participou de comissão independente de avaliação de dados?

Não. Não.

Tá certo. E observa que, claro, dentro da sua especialidade, que alguns pesquisadores brasileiros já ocuparam esse lugar de participação nos comitês?

Eu acho que não. Eu acho que não. A gente só é chamado, eventualmente, quando tem algum entrave de algum estudo com a CONEP, que eles querem que a gente ajude eles a fazer as justificativas do por que sim, do por que não do que a CONEP exigiu⁹³. A nível maior: não!

Eu tenho uma outra dúvida também, em relação aos artigos produzidos a partir dos ensaios. Eu acho que até a gente já conversou, de pouca participação de autoria dos brasileiros, porque não se consegue colocar o N que leva a autoria⁹⁴.

⁹¹ Pancreatite é uma inflamação do pâncreas, que pode ser aguda ou crônica. O consumo de álcool está diretamente associado à maioria dos casos da doença.

⁹² É a formação de um coágulo sanguíneo em uma ou mais veias localizadas na parte inferior do corpo, geralmente nas pernas.

⁹³ Seria as respostas em função dos pareceres consubstanciados emitidos pelos CEPs com as exigências solicitadas.

⁹⁴ Com base no relato de outras fontes, a posição de autoria de um artigo fruto de ensaios somente é alcançada mediante o investigador ter obtido um alto desempenho no recrutamento dos pacientes em relação aos demais centros co-participantes. E esta condição é inclusive anteriormente contratualizada. No entanto, parece que no caso d@entrevistad@ outro mecanismo de participação seletiva ocorre.

Não é isso. Não é isso. Agora já não é isso. Então antigamente eles pegavam pessoas de diferentes países, que eram as pessoas que tinham conseguido incluir o maior número de pacientes e a gente participava desta coautoria. Agora, como isso é feito por essa empresa⁹⁵, só eles que entram nos trabalhos.

Independente de se você colocar um N grande?

Independente.

Então é quase um monopólio, nesse sentido?

É, mas é um monopólio!

Tudo bem, os pesquisadores brasileiros acabam sendo citados naqueles suplementos

É. Isso aí.

Minha pergunta, nesse sentido, é como você observa essa participação. Se você se considera autor@ destes artigos, por ter de certa forma contribuído.

Eu não posso colocar.

Não pode né. Mas você vê uma participação ali, do seu trabalho, ou acredita que ...

Isso não é reconhecido por ninguém, tá? As pessoas nem vêem isso (*risos*) se você quer saber.

Na parte de avaliação de impacto de produção, não considera né?

Não. Não. Não considera nada.

E em relação ao desenvolvimento do medicamento. Você se considera como parte desenvolvedora, ou acredita que é uma parcela muito pequena de participação?

Não. Não. A gente não participa.

Entendi.

... Quais os pontos negativos, que você acredita, nesse ambiente tão ... como você mencionou: “desse monopólio”. O que inviabiliza os pesquisadores locais em termos de desenvolvimento mesmo?

Eu acho que de uma maneira geral, assim, como é que eu vejo hoje? Vamos supor que você queria comparar eficácia de determinadas drogas, numa determinada situação. Como eles são sempre os mesmos que fazem isso, eles nunca fizeram trabalhos comparativos. E quando você faz um trabalho comparativo, uma droga vai ser pior que a outra. E eles querem manter os clientes. (*risos*) Então não vou dizer que você é mais feio

⁹⁵ Num contato posterior por aplicativo de celular, @ entrevistad@ ao ser consultad@ sobre qual seria esta empresa, respondeu desconhecer o nome.

que eu, que se não eu vou te perder. Então esses estudos que a gente chama de *head-to-head*⁹⁶ raramente são feitos, mas muito raramente! E isso é uma coisa que para prática diária, para nós, você sempre se pergunta: mas qual seria o melhor remédio para esta situação? Então você tem que ver a eficácia daquela situação, efeitos adversos, questão de segurança naquela situação e alguma coisa individual do doente. Então quando você trás esses trabalhos para prática, por isso que começaram a surgir estes trabalhos de vida real, para dar mais realidade para que isso é falado né. É ... mas, não tem esses trabalhos. Eles estão surgindo agora. Por exemplo: uma empresa vai lançar um medicamento subcutâneo⁹⁷ e esse medicamento vai bater de frente, quer dizer, quem vai competir com ele é um que está no mercado há muito tempo. Aí ele pega e diz assim: “não, eu to comparando o meu produto com aquele produto”. Não tem placebo, tá? E aí ele estipula qual o processo, né. E ele pensa, eu tenho grandes chances de mostrar que eu sou muito melhor do que o outro. Então assim, tem um ou dois trabalhos agora na minha área que são exatamente isso. Ele meio que aniquila com o opositor, com aquele que já tá no mercado. Para dizer que o dele é melhor. Mas isso é raríssimo acontecer, isso é muito raro, porque, geralmente, os próprios feitores dos desenhos não se interessam em fazer muito isso, porque eles vão perder cliente, entendeu? Mas isso é geral, que dizer, isso é para o mundo inteiro, não é uma coisa local, entendeu?

Muitos estudos utilizando placebo⁹⁸ então?

Não. Geralmente é com placebo, mas como é que funciona esse placebo (a gente já conversou sobre isso)? Na verdade é um placebo sobre aquilo que o doente já toma. Então ele toma um remédio (que vai continuar tomando) e eu to colocando outro em cima. Entendeu? Porque ele não pode ser placebo só placebo.

Tem uma lei⁹⁹ né?

É. Não pode. Não pode. Você está impedindo o doente de ser tratado dessa forma. Então, na verdade, é o placebo ou a droga sobre aquilo que você tá fazendo. Então como não tem esses trabalhos comparando drogas, isso dificulta a gente na hora de fazer uma avaliação. E a outra é que a nossa população não tem necessariamente uma resposta, ou tem um perfil necessariamente semelhante ao que tem lá fora. Então a gente tem algumas coisas que são um pouco diferentes (esses pacientes mesmo que eu falei das infecções, que endemicamente tem tuberculose, tem fungos) e a gente tem visto muito mais infecções do que eles vêem lá fora. Então a gente começa a pensar também se nós não somos meio especiais nesse aspecto e que deveria ter uma coisa meio diferenciada para gente, entendeu?

Entendi. Sobre esta questão de medicamentos também, eu não sei se foi uma coincidência: dos medicamentos que estava acompanhando de ensaios que você até aqui conduziu, alguns medicamentos tinham até utilização na parte de Reumatologia¹⁰⁰.

⁹⁶ Estes estudos testam o seu medicamento em comparação com outros que já existem no mercado e podem determinar se o seu tratamento é a melhor opção para os pacientes.

⁹⁷ Uma técnica na qual um remédio é administrado, com uma agulha, na camada adiposa que fica por baixo da pele, ou seja, na gordura corporal, principalmente da região abdominal.

⁹⁸ Placebo é qualquer substância ou tratamento inerte (ou seja, que não apresenta interação com o organismo) empregado como se fosse ativo. Na medicina, injeções de soro fisiológico e comprimidos de açúcar são dos placebos mais usados.

⁹⁹ Existe a resolução 4040 de 2008, do Conselho Nacional de Saúde, que define que: a utilização de placebo como controle comparativo nos casos onde há tratamento eficaz não são eticamente aceitáveis pois expõem o voluntário a riscos desnecessários e atentam contra o direito da pessoa ao cuidado de saúde.

¹⁰⁰ Reumatologia é a área do conhecimento médico que se ocupa do estudo das doenças que acometem os tecidos conjuntivos, que incluem as articulações, os ossos, os músculos, os tendões e os ligamentos. Estas patologias são muitas vezes designadas de doenças reumáticas.

Na verdade, o que eles fazem? São as doenças autoimunes¹⁰¹. Então eles começam testando, por exemplo, na Reumato, eles têm uma facilidade. Porque as doenças reumatológicas, são as doenças que você vê, né? Você vê a mão torta, você radiografa, mas a mão tá torta, né? Então, diferente do meu caso, que eu tenho que enfiar um aparelho dentro do doente. Então eu tenho que ver o intestino, enfim. O diagnóstico e o acompanhamento é mais custoso, digamos assim, porque eu tenho que usar vários exames para poder acompanhar aquele paciente.

Mais invasivo, né?

É. E na reumatologia não. Além disso, tem a cultura da Reumatologia de ficar trocando, eles trocam muito facilmente as medicações. Então ele pega aquele medicamento da artrite reumatóide¹⁰² “ah, não deu certo, não sei quanto tempo, eu vou trocar pelo outro”. Eles têm um número muito grande de medicamentos. Nesse aspecto, para começar, é mais fácil começar com eles. Agora, tem uma droga, que é a *Vedolizumabe*¹⁰³, que ela só atua em intestino. Então não tinha outro jeito. Tinha que ser para doença inflamatória intestinal. Não dava para fazer na reumato, não dava para fazer na dermat. Porque normalmente é reumato, dermat e gastro.

Tem uma correlação?

Eles vão testando. Eles vão testando. Por exemplo: Etanercepte¹⁰⁴ (que é uma droga muito usada na Reumato), já teve estudo clínico para gente que não funcionou nada para doença inflamatória. Então, apesar das doenças autoimunes terem uma fisiopatologia¹⁰⁵, digamos assim, meio semelhantes, elas são doenças diferentes. Então, não necessariamente um remédio que atua naquela via de inflamação para aquela doença da reumato vai funcionar para a gente também.

Então existe uma rota quase que padrão, por serem ambas doenças autoimunes ...

Depende da droga e depende do órgão-chave que você acha que aquela droga vai atingir.

Mas existe muito ponto de contato entre estas especialidades, né?

Ah Muito! Geralmente é assim: é Reumato, Gastro e Dermato.

Você considera, com base no que estamos conversando, que existe uma possibilidade de pesquisa de ensaio mais democrático, envolvendo mais a participação de pesquisadores de diversos países, ou acredite que isso é insustentável na forma com que a indústria conduz as pesquisas?

¹⁰¹ São doenças que atacam o sistema imunológico contra uma estrutura do próprio organismo, ou seja, uma resposta autoimune.

¹⁰² Artrite reumatóide é uma doença inflamatória crônica, autoimune, que afeta as membranas sinoviais (fina camada de tecido conjuntivo) de múltiplas articulações (mãos, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos, pés, ombros, coluna cervical) e órgãos internos, como pulmões, coração e rins

¹⁰³ É usado no tratamento de colite ulcerativa ativa moderada a grave e doença de Crohn para pacientes que tiveram uma resposta inadequada, perderam a resposta ou eram intolerantes à outras terapias convencionais.

¹⁰⁴ Etanercepte é um medicamento recombinante humano, utilizado pela medicina no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e psoríase.

¹⁰⁵ é uma convergência de patologia com fisiologia. A patologia é a disciplina médica que descreve condições normalmente observadas durante um estado de doença, enquanto que a fisiologia é a disciplina biológica que descreve processos ou mecanismos que operam dentro de um organismo

Na verdade, essas pessoas que estão envolvidas (no desenvolvimento destes trabalhos) são as pessoas que só fazem isso, não é verdade? Eles tem uma firma. Eles só fazem isso. Só desenham coisas. É que nem você pegar um estatístico: “esse estatístico tem sido muito bom, tem me dado os resultados que eu preciso. Eu vou indicar este estatístico!”. É assim! Então todas as Farmas já vão diretamente (dependendo qual área de atuação) contratar estas pessoas, porque, à medida que elas vão desenvolvendo *Skill* né, sobre isso, elas são as melhores pessoas para fazer os desenhos.

Expertise né?

É.

***¹⁰⁶

Sobre a questão da sua equipe, eles recebem pela interveniente¹⁰⁷? No caso a Fundação R?

É, recebe pela .. a gente ... eles são relacionados a determinados projetos. Então o projeto entrou e eles ganham uma bolsa. Todo mundo, os sub-investigadores e as coordenadoras. Eles ganham uma bolsa. Então quando acaba aquele projeto, el@ tá envolvid@ à outra bolsa, relacionada a outro projeto. Não tem vínculo empregatício.

¹⁰⁶ @ Entrevistad@, a partir de interrogação do entrevistador descreve como o Centro de Pesquisa Clínica de Gastroenterologia é organizado em termo da disposição das salas e atividades correspondentes nestes espaços. Esta informação foi transferida para o documento dirigido a observação dirigida no local, já que na primeira entrevista o entrevistador esteve em parte daquelas instalações e a complementação obtida no relato desta presente entrevista esclarece sobre parte do lugar.

¹⁰⁷ Referência a uma determinada fundação universitária ligada à Universidade #R. Esta fundação é uma instituição de pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, criada com a finalidade de dar apoio a projetos de pesquisa, ensino, extensão e de desenvolvimento institucional, científico e tecnológico, de interesse das instituições federais de ensino superior (IFES) e também das instituições de pesquisa. É a responsável por fazer a mediação entre as indústrias farmacêuticas (que pagam pelos estudos) e a equipe que trabalha no hospital (que recebe o pagamento pelo trabalho desempenhado no ensaio).

APÊNDICE 8C

Entrevista final - Membro da equipe de IP-Endócrino

Entrevista da última etapa com @ Coordenador@ de Pesquisa e Enfermeir@ do Serviço de Endocrinologia #CP-Endócrino, em 01/12/2020 às 14:35h, ocorrida presencialmente no Centro de Pesquisa da Neuroendocrinologia, 9º andar do Hospital #R. Entrevista com #CP-Endócrino como informante sobre #IP-Endócrino

Você sabe me dizer sobre o início da trajetória de #IP-Endócrino com ensaios clínicos? O que motivou a entrada del@, se antes no que realizava precisou ser feito algum ajuste, se nesta inserção em ensaios foi uma mudança muito grande. Como foi?

Isso foi antes de eu vir para o grupo. Ela já se fazia.

Desde quando?

Eu entrei em 2008. Acho que #IP-Endócrino já fazia estudo clínico desde 2004, 2003. Já era uma coisa que el@ fazia antes, então eu não conhecia esta trajetória dela de iniciação nos ensaios. O que eu sei é que #IP-Endócrino sempre fez Neuroendócrino. A tese de mestrado e de doutorado (sempre foi em hipófise¹⁰⁸) e os estudos clínicos que faz, também são em hipófise.

Aham. Mas no seu acompanhamento, junto de #IP-Endócrino, sempre foi um@ pesquisador@ muito ligad@ aos ensaios clínicos?

Sim.

Entendi.

Tanto os ensaios patrocinados, quanto os de pesquisa acadêmica. @ #IP-Endócrino ... saiu agora a lista, agora dos pesquisadores.

Dos dez mil¹⁰⁹?

É. Ele está entre os cem da #Universidade¹¹⁰.

¹⁰⁸ Glândula endócrina, de funções múltiplas, localizada na parte inferior do cérebro; glândula pituitária; pituitária [Entre outras coisas, regula a atividade de outras glândulas, como a tireoide e a suprarrenal.

¹⁰⁹ O entrevistador falou o número errado. Trata-se não dos dez mil, mas dos 100 mil pesquisadores mais influentes do mundo. Esta lista promoveu relativa repercussão entre instituições de pesquisa brasileiras, que destacaram os pesquisadores citados que fazem parte de seu corpo docente. A lista é um produto resultante de trabalho publicado em 16 de outubro de 2020, no Journal Plos Biology. Este trabalho foi consequência de uma pesquisa liderada por John Ioannidis, da Universidade de Stanford (EUA), intitulada: "*Updated science-wide author databases of standardized citation indicators*".

¹¹⁰ Após consulta na página da categoria sindical de professores da #Universidade citada, foi obtida a informação precisa de que pouco mais de 60 pesquisadores vinculados a esta instituição ocupam a lista dos cem mil. Portanto, #IP-Endócrino faz parte de um grupo seletivo na #Universidade. Vale ressaltar que #IP-Endócrino está posicionad@ em apenas uma das tabelas do estudo, a que se destina aos mais influentes no ano de 2019. Outra tabela representa os mais

#IP-Endócrino está nessa lista?

***¹¹¹

Em 2004-2005, começa a se pensar na na Rede Nacional¹¹² e na UPC¹¹³. Você sabe me dizer se #IP-Endócrino foi muito envolvid@ nessa discussão? Em termos de estar envolvid@ mesmo com a rede.

Eu acho que não. É. Eu acho que não. Porque foi uma coisa muito de direção da época, d@ Professor@ #A¹¹⁴, de #CE-UPC¹¹⁵. El@s que ficaram muito envolvidos nessas idas à Brasília.

É. O que você tá falando é o que eu realmente tenho acompanhado. Os investigadores que já tinham uma experiência, eles seguiram naquele desenho com a indústria e não teve uma indução¹¹⁶.

***¹¹⁷

Você poderia me falar um pouquinho mais, a gente até conversou: “ah a partir de determinado momento nós começamos a ser mais consultados sobre o desenho dos protocolos”. Poderia me falar mais um pouco sobre como é esta experiência de ter uma participação no desenho?

Assim ... pela própria expertise de #IP-Endócrino. El@ é ... como que eles chamam? Não é influenciador@ ...

Formador de opinião?

influentes ao longo da carreira. Considero como provável a não presença de #IP-Endócrino nesta tabela, por supostamente ser um@ pesquisador@ mais jovem. Um exemplo que ratifica esta suposição é de que enquanto os outros investigadores que sigo são todos “professores associados”, #IP-Endócrino é “professor@ adjunt@” (uma classe abaixo, possivelmente em razão de um tempo menor de serviço prestado na instituição).

¹¹¹ Pequena pausa para passagem para a pergunta seguinte.

¹¹² A implantação da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino (RNPC), em 2005, foi uma iniciativa conjunta dos Ministérios da Saúde e da Ciência e Tecnologia com a finalidade de alcançar um modelo institucional de pesquisa clínica baseado nas melhores práticas de pesquisa voltadas às necessidades do Sistema Único de Saúde (SUS). A RNPC foi idealizada com o intuito 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.

¹¹³ A Unidade de Pesquisa Clínica (UPC), situada no 5º andar do Hospital, tem como propósito viabilizar a realização de ensaios clínicos fase I, II, III e IV, atendendo as normas das boas práticas em pesquisa.

¹¹⁴ Médic@ e primeir@ coordenador@ técnica da UPC.

¹¹⁵ Coordenador@ de enfermagem da época e que se mantém no cargo nos dias atuais, inclusive tendo colaborado para esta pesquisa como uma das fontes consultadas.

¹¹⁶ Me parece que a RNPC não conseguiu atrair investigadores que já possuíam parcerias com a indústria, talvez até por incompatibilidade de agendas de pesquisa (RNPC para prioridades do SUS e Farmacêuticas com temas de maior apelo comercial).

¹¹⁷ Pequena pausa para mudança de pergunta.

Formador@ de opinião¹¹⁸ #IP-Endócrino é muito conhecid@ mundialmente. #IP-Endócrino participa de todos os congressos, dos guidelines¹¹⁹, das rotinas ... enfim das doenças da hipófise. Então el@ acaba sendo uma referência mesmo para ajudar nestes protocolos.

E geralmente é muito consultad@, tem sido muito consultad@?

Sim. Sim.

E você me falou também que passaram a estar muito presentes na produção de artigos de ensaios, que é um grupo seletivo de pesquisadores ...

É. É. Geralmente por conta de recrutamento. Isso é uma coisa que vem em contrato, contratual. E os centros que mais recrutam, os investigadores entram nestas publicações, na publicação dos resultados. Então, geralmente a gente é sempre um dos maiores recrutadores, pelo número de pacientes que a gente tem.

Entendi, mas minha dúvida era a seguinte: nessa parte de produção textual, de interpretação dos dados, como é que se dá esta comunicação? Por exemplo, de repente um pesquisador da França foi o segundo que mais recrutou, mas vocês não têm muito contato. Como é que você vai reunir estes pesquisadores?

É na verdade, a indústria faz isso. A indústria vai, ela pega os dados né, faz o artigo (com aqueles dados) e, geralmente, eles fazem um *advisory board*¹²⁰, ou faz reuniões com estes pesquisadores, manda estes artigos para que cada um corrija. Entendeu? Então é uma correção. Os dados são da indústria. A gente participa. Então a indústria analisa os dados e aí IP-Endócrino e outros investigadores (que são envolvidos) eles fazem a correção destes artigos e fazem o *advisory* onde os resultados são apresentados para ver se eles concordam ou não com o que tá ali descrito.

Então o trabalho já chega com uma certa cara ... formatado?

Já chega o esboço. Já chega um “esboçozinho” e que vai sendo moldado e lapidado pelos investigadores. Geralmente a estatística do projeto, por exemplo, é a indústria que faz. O projeto é dela. O estatístico é dela. Até porque a gente não tem acesso aos dados dos outros investigadores. Entendeu? Cada investigador não tem acesso aos dados do outro. A indústria é quem centraliza tudo.

Você sabe me dizer se #IP-Endócrino já participou de algum comitê de avaliação independente de dados? Ainda não?

¹¹⁸ De fato existe este reconhecimento internacional de #IP-Endócrino. Em uma das reportagens internacionais que observei que mencionam o nome d@ investigador@, el@ é tratad@ como “opinion leader”, o mesmo que “líder de opinião”. De acordo com Sismondo (2015) em [10.1503/cmaj.150032](#), um líder de opinião chave - Key Opinion Leader (ou mais comumente “KOL”) na medicina é um médico ou pesquisador influente, muito estimado por seus colegas. O termo KOL fixou residência na medicina e, em particular, está associado à indústria farmacêutica.

¹¹⁹ Diretrizes. São um conjunto de recomendações estruturadas, periodicamente atualizadas, cujo principal objetivo é produzir ações de maior qualidade. Mundialmente recebem a denominação de “guidelines”. A instituição de um comitê elaborador, com a participação das Sociedades Médicas, minimiza a influência de interesses de grupos, além disso, utilizando rigor metodológico é a forma ideal de gerar diretrizes

¹²⁰ “Advisory Board” significa um conselho consultivo. É a reunião de líderes especialistas em um determinado campo. Ele atende a muitas funções e sua estrutura de membros deve seguir as diretrizes específicas que pertencem ao seu setor e agenda. Um conselho consultivo pode se reunir ao vivo ou virtualmente para discutir e compartilhar feedback. Em uma rápida busca, algumas empresas inclusive oferecem na internet a logística de reunir especialistas para operacionalizarem um conselho consultivo determinado. Me parece que empresas farmacêuticas recorrem a estes especialistas (KOL's) e é algo de praxe entre as farmacêuticas a formação dos advisory boards para definir diferentes questões.

Não sei te dizer. Eu acho que sim, mas eu não tenho ...

Eu poderia confirmar com você depois por e-mail?

Pode. Pode.

Porque eu já tive contato com alguns pesquisadores que não entraram, mas disseram que esse já é um movimento de alguns brasileiros, que já conseguem participar destes comitês.

É. Eu não sei. Eu acho que sim, mas eu não tenho certeza.

Aí depois eu posso te mandar por e-mail?

Pode. Pode. Me manda por email.

Tá certo ... É ... e você considera que #IP-Endócrino ... a inserção del@, a visibilidade internacional ao pesquisar uma doença rara, isso ajuda também o pesquisador? ... Ajuda a ser referência internacional num contexto de doença rara, onde há poucos estudos ou dificuldade de pacientes?

Eu não sei se por ser uma doença rara, mas eu acho que é pela ... (como é que eu vou te dizer) ... pelo empenho de #IP-Endócrino em pesquisar. #IP-Endócrino é fora da curva totalmente (*risos*). Então eu não sei se eu posso relacionar isso à doença rara, mas eu relaciono muito com @ profissional que el@ é. Assim, a minha opinião: eu acho que qualquer coisa que #IP-Endócrino fizesse, el@ se destacaria pel@ profissional que el@ é. Do tanto que #IP-Endócrino gosta de pesquisa, se el@ fizesse Diabetes, el@ seria “@ #IP-Endócrino da Diabetes”, entendeu? (*risos) Porque el@ não se contenta com só isso aqui, el@ que ir lá e catucar e mais (*risos*), entendeu?

Entendi. E Você considera ... que os pesquisadores brasileiros, de uma forma geral, ainda existe alguma dificuldade de participar na área dos ensaios de forma mais atuante? Existe talvez um certo preconceito ou uma dificuldade? Uma hegemonia muito grande de Estados Unidos e Europa, de países mais desenvolvidos? Você acha que a questão geográfica ...

Eu acho que o nosso grande problema é a questão burocrática. Eu acho que isso acaba é ... afastando os estudos clínicos ainda do Brasil. Eu acho que a gente tem excelentes centros e eles sabem disso. A gente tem um potencial de recrutar, no Brasil, gigante! Gigante! Até por uma questão mesmo da gente, em todas as doenças, né, a gente não ter uma disponibilidade tão grande de medicações (que Estados Unidos e Europa têm e que a gente ainda não tem registro aqui) e Isso independente de ser na doença rara #ac. Eu já trabalhei na Neuro, eu já trabalhei com Gastro. A gente sabe que é assim, de uma forma geral. Mas eu acho que a nossa questão burocrática é o que afasta. Ficou muito estampado para o mundo: fazer pesquisa no Brasil é muito difícil (porque o regulatório lá é complicado). A gente precisa desmistificar isso. Que as coisas no Brasil melhoraram? Sim! A gente ainda não é o melhor país do mundo, por uma questão burocrática, mas também não é como era há dez anos atrás (quando eu entrei na pesquisa). Então eu acho que, assim, a gente ainda precisa desmistificar isso.

Mas você acredita que esse problema regulatório, essa burocracia é por ter uma rigidez muito grande? Ou é por ter uma ineficiência em termos de celeridade mesmo de conseguir sistematizar os dados?

É a nossa burocracia regulatória. Para a gente aprovar um estudo para começar no Brasil.

Uhum.

Eu acho que é isso assim que acaba, acho que tanto a questão do regulatório de aprovação, que os patrocinadores têm horror, porque demora muito, porque passa por CEP, CONEP, ANVISA, nananã nananã ... e que demora, e que hoje em dia isso diminuiu bastante esse tempo. E essa dessas coisas mais rígidas de dar medicação para o resto da vida. Isso acaba é ... afastando os patrocinadores do Brasil.

Porque nos pós-estudos¹²¹ outros países não tem esse comprometimento?

Não tem. Não tem.

Mas há muita judicialização¹²² também né?

Sim.

Acaba que não fornece ...

Não! Fornece.

Fornece?

Fornece. Acho que uma das coisas que acaba afastando muitos patrocinadores é isso.

Então você acha que até teria uma oportunidade maior de receber mais ensaios? Desenvolver mais a área?

Se a gente tivesse uma burocracia menos complicada. Tanto que, assim, para doenças raras a gente tem uma resolução nossa, né, de doenças raras¹²³, que o patrocinador ele é obrigado a dar a medicação até cinco anos após a comercialização no país. Doenças raras não é para a vida toda.

Entendi.

O paciente não recebe medicação para a vida toda, até cinco anos. Por que que se fez isso? Quando saiu a 466¹²⁴ que veio aquilo de que “agora tem que dar para a vida toda”, doenças raras, os patrocinadores voltaram atrás. Assim, Imagina, uma medicação caríssima nananã ... e aí houve lá uma corrida lá em Brasília, essa coisa, e aí conseguiram com essa resolução específica para doenças ultrarraras¹²⁵ para que se tivesse esse tempo de cinco anos tentando atrair de volta os patrocinadores para o Brasil.

¹²¹ Existe uma discussão sobre o tempo no qual um paciente voluntário de um ensaio deveria receber gratuitamente pelos medicamentos após o término do estudo que participou. Há uma tensão entre indústria, governos e associação de pacientes sobre a questão do acesso.

¹²² A judicialização do direito à saúde: a obtenção de atendimento médico, medicamentos e insumos terapêuticos por via judicial, amparada sobretudo pela Constituição Federal em seu artigo 196.

¹²³ A Resolução nº 563, de 10 de Novembro de 2017 regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultra raras.

¹²⁴ A Resolução CNS nº 563 de 2017 é formada por duas páginas e conta com uma alteração fundamental da Resolução CNS nº 466 de 2012, pois limita a responsabilidade do patrocinador em cinco anos de prover o medicamento pós-estudo, mesmo que continue sendo benéfico ao participante de pesquisa.

¹²⁵ Doença ultra rara é definida como doença debilitante ou que ameaça a vida, com incidência menor ou igual a 1 (um) caso para cada 50.000 (cinquenta mil) habitantes.

E você acha que isso teve um certo efeito?

Sim, mas não são todos que sabem disso. Eu já passei, já falei com patrocinadores e eles dizem: "Não, no Brasil é complicado." E você tem que esclarecer: "Não! Mas para doenças ultra raras não, são cinco anos. Não é para a vida toda." "Ah, então agora a gente pode tentar começar a conversar". Entendeu? Então eu acho que tudo isso dificulta. Eu acho que assim, o Brasil é difícil. A gente tem uma questão burocrática um pouco complicada, mas eu acho que já foi muito pior e a gente tem melhorado ao longo dos anos. Só que lá fora a gente continua muito, acho que a gente é muito visto como país que recruta muito. A gente é visto como país que tem centros muito eficientes, mas também que é um país que a burocracia é demorada.

Com pacientes pouco medicalizados também né? É uma coisa que interessa né?

Sim. Sim. Exatamente. Todo estudo que tem, independente da doença rara #ac, o Brasil inclui muito.

O que você considera que foi possível nessa sua trajetória aqui, de reverter em termos de benefícios ao participar destes ensaios, tanto para a carreira acadêmica de vocês, quanto para os pacientes daqui e para a própria instituição? O que você acha que se, talvez, não estivessem os ensaios aqui, não seria possível?

Muita coisa! Por exemplo, as pessoas que são contratadas na equipe fazem ambulatório não para pesquisa clínica. Eu coordeno o ambulatório de doença rara #ac (a parte de aplicação), a técnica em enfermagem #E que faz as aplicações. Então a gente tem uma equipe, que só faz Neuroendócrino para instituição, porque a gente tem o dinheiro de pesquisa clínica para pagar estas pessoas. Porque a instituição não tem profissional (não é que não tenha profissional), mas não tem uma equipe voltada é ... só para isso. A gente aqui tem uma equipe voltada só para os pacientes de Neuroendócrino, independente da pesquisa clínica. A gente atende paciente ambulatorial, também. Então, a gente conseguiu fazer uma equipe, onde, por exemplo, hoje o nosso ambulatório, a nível de Brasil, é super reconhecido, porque a gente tem uma adesão grande dos pacientes e nananã, porque a gente tem uma equipe muito coesa, que só faz aquilo. Eu não sou aquele@ enfermeir@ e a #E não é a técnica, que fica numa sala fazendo tudo: pulsoterapia¹²⁶, etc. Não! A gente só faz, a gente só cuida dos pacientes da Neuroendócrino. Então acho que isso é algo que ajuda muito. É, por exemplo, aqui a gente já não tem i-gf1¹²⁷ há muito tempo (que é um exame muito específico para a doença rara #ac). A gente faz os pacientes ambulatoriais, fora do fundão. A gente paga isso particular. A gente tem uma parceria com o laboratório particular que a gente faz. Então assim, com a pesquisa clínica, se a gente tem muita pesquisa translacional e publica muito é porque a gente compra reagente, material, nanã nanã ... com esse dinheiro. Então na realidade a pesquisa clínica que movimenta toda a Neuroendócrino.

E também eu acho que os cursos de pós-graduação também, né? Uma outra perspectiva de oferecer para os alunos da Endocrinologia?

Então. É isso. Toda tese de mestrado e doutorado, essas publicações translacionais e tananã de mestrado, da pós, isso tudo, todo esse material, esses reagentes caríssimos, essas máquinas milionárias (*risos*). Isso tudo a gente compra com o dinheiro de pesquisa clínica.

¹²⁶ Pulsoterapia consiste na administração de altas doses de um medicamento em uma curta duração de tempo.

¹²⁷ Este teste mede a quantidade de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) no sangue. O IGF-1 é um hormônio encontrado naturalmente no sangue. Sua principal função é gerenciar os efeitos do hormônio do crescimento (GH) em seu corpo. As funções normais de IGF-1 e GH incluem crescimento de tecido e osso.

Você falou em pesquisa translacional¹²⁸, existe alguma sintonia daqui com a pesquisa básica que é feita com laboratórios da #instituição de bioquímica, biofísica ...

A gente já teve muito. E hoje, como #IP-Endócrino é da biologia molecular de #um instituto estadual, el@ é coordenador@ da biologia molecular. Eles tem um laboratório lá que faz Neuroendócrino.

Entendi. E de certa forma está vinculado com aqui?

Sim. Tudo vinculado!

Então realmente é uma pesquisa translacional mesmo, né? Desde a base até a aplicação?

Exatamente.

E talvez por isso a grande produtividade de #IP-Endócrino.¹²⁹

Sim. Sim. Com certeza! O que mais #IP-Endócrino ama fazer é translacional. El@ adora biologia molecular. Você vai ver que a maioria das publicações é em biologia molecular, em translacional.

***¹³⁰

Você consegue imaginar, neste formato da indústria, modelos mais alternativos, que exista a ampla participação de investigadores de toda parte do mundo, tanto no desenho dos protocolos, quanto na discussão dos artigos? Que não seja algo tão seletivo e reduzido. Ou você acha que esse modelo da indústria ele não consegue funcionar de outra forma? Sendo mais democrático neste sentido ...

Eu acho que ... (como é que vou te explicar) ... eu acho que não é que não funcionaria, mas acho que é difícil você abrir para muitas pessoas, entendeu? Eu acho que realmente esse modelo mais “centralizador” ainda vai permanecer por muito tempo.

Você considera que os ensaios aqui multicêntricos, eles conseguem contemplar a população e os pacientes brasileiros? Ou ainda assim existem lacunas sobre estes pacientes, alguma especificidade do paciente brasileiro que de repente, num ensaio internacional, não consegue ter um olhar mais específico? Ou você acha que eles conseguem?

Não. Conseguem. Conseguem.

***¹³¹

O que você observa como empecilhos aqui para que existam mais pesquisadores como #IP-Endócrino?

Eu acho que falta base na graduação ... Eu vengo de universidade pública ... Me formei em 2005, há 15 anos atrás. E eu lembro que na banca falaram para mim: “Nossa! Como você quer que a gente avalie uma coisa que a gente nem sabe o que você tá fazendo”. Então, eu acho que a pesquisa clínica, a pesquisa translacional (mesmo nas instituições públicas) elas são faladas, mas elas não são (como é que eu vou te

¹²⁸ É um esforço para desenvolver pesquisas científicas básicas para criar novas terapias, procedimentos médicos ou diagnósticos.

¹²⁹ #IP-Endócrino já chegou a marca de mais de 150 publicações revisadas por pares.

¹³⁰ Passagem para a pergunta seguinte.

¹³¹ Pequeno corte para a entrada direta para a pergunta seguinte.

explicar) ... Eu acho que a parte clínica ainda é muito presente na formação dos alunos, da área de saúde (enfermeiros, farmacêuticos, médicos). Eu acho que essa parte de pesquisa passa muito batida assim. Então, quem acaba agarrando é quem já vem com isso já na alma. Eu aprendi pesquisa clínica totalmente fora da universidade. Por acaso eu precisava fazer um estágio e uma clínica particular me chamou para ser estagiária. Aí eu acabei indo e acabei me apaixonando. Mas, várias pessoas foram e não se apaixonaram. Mas não foi na universidade. E aí um professor falou para mim assim: “vamos fazer uma coisa. Você vai me ensinar o que é pesquisa clínica e eu vou te ensinar como escrever seu TCC”. Então foi uma troca que a gente teve, porque eu já trabalhava há um ano e “pouquinho” em pesquisa clínica. Então eu acho que ainda falta nas universidades brasileiras ... colocar nos alunos a roupa da pesquisa, entendeu? Você pode ser médico sim. Você pode clinicar, mas você pode fazer também um monte de coisas além disso. As pessoas até brincam: “você já não é enfermeir@ há muito tempo, né?” ... Porque, na cabeça das pessoas, o enfermeiro tem que estar na beira do leito e não, você pode ser enfermeir@ fazendo um monte de

coisas. Aqui, eu coletei sangue, eu aplico medicação, eu faço regulatório, a gente pesquisa. Então eu acho que falta muito isso nas universidades. Eu acho que nas particulares isso é um pouco pior ... e eu acho que na universidade pública, mesmo apresentando, ainda falta ainda falar mais ... Enfermagem, que é a experiência que eu tenho, realmente se fala muito pouco. Não sei hoje em dia (eu já tenho quinze anos de formad@ né). Pode ser que muita coisa tenha mudado nesses quinze anos, mas na minha formação eu não tive ... a gente sai para ficar na beira-leito, para gerenciar equipe, para nananã ... Não para você se especializar e pesquisar e ver que o enfermeiro pode sim fazer pesquisa ... pode fazer mestrado, doutorado. ... Eu venho de uma turma na pesquisa clínica, que a gente aprendia “na porrada” (*risos*). A gente aprendia assim: “Como é que embarca isso? Ah, a gente tenta e vê como é que vai”. Não existiam cursos ainda. Eram pouquíssimos. Caríssimos! E eram muito pontuais. Só existia Invitare¹³² e SBPPC¹³³. E eram muito pontuais. Eu sou da época que ainda nem se pedia IATA¹³⁴. Então, assim, eu acho que as coisas foram acrescentando e claro, depois que eu fui entrando, que eu já fui aprendendo, que eu já fui aprendendo e que aí começaram a vir os cursos e começou-se a falar mais em pesquisa clínica, então eu fiz vários. Fiz muitos ... Eu aprendi assim, aprendi mesmo no dia-a-dia e aí depois que eu fui fazer os cursos de especialização, enfim. Aí fui me especializando e vim para cá, continuei me especializando ... Eu acho que os centros de pesquisa estão mudando. Eles estão se aperfeiçoando cada vez mais, se aprimorando cada vez mais, montando equipes capacitadas.

Teve uma profissionalização muito grande.

Sim.

... É .. você comentou em termos de amostras biológicas (de sangue), eu queria saber (até com base num outro estudo que eu vi), vocês chegam a ter testes genéticos¹³⁵?

Como assim?

¹³² Invitare é uma empresa brasileira fundada no início dos anos 90 e precursora na realização de cursos e serviços em pesquisa clínica no país.

¹³³ A Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica (SBPPC) é uma entidade civil de finalidade não lucrativa, idealizada e fundada em junho de 1999 por um grupo de profissionais atuantes na área de pesquisa clínica.

¹³⁴ International Air Transport Association (IATA), ou o acrônimo português: AITA (Associação Internacional de Transporte Aéreo). Trata-se de uma certificação técnica fornecida para as competências de embalar, marcar, rotular e documentar remessas de mercadorias perigosas via aérea, no caso da pesquisa clínica: amostras biológicas. Também abrange diretrizes de segurança e proteção. No Brasil, os instrutores são credenciados pela ANAC (Agência Nacional de Aviação Civil) para o oferecimento dos cursos e fornecimento das certificações.

¹³⁵ Testes genéticos procuram alterações específicas herdadas (mutações) nos cromossomos, genes ou proteínas de uma pessoa. As mutações genéticas podem ser nocivas, benéficas, neutras (sem efeito) ou incertas para a saúde.

Que faz análise genética, para banco genético?

Já tivemos já.

Mas não é de praxe não?

Não. Não. A gente tem muito nosso¹³⁶. Estudos nossos. Teses nossas com essa parte genética. Isso a gente tem bastante.

Que seria mais a pesquisa de base?

Isso. Que a gente vê os gens, o IBA¹³⁷ (a doença rara #ac tem uma percentagem que é familiar), então a gente faz essa investigação. Então a gente tem muitos projetos nossos, nessa área genética.

E vocês tem um acervo como se fosse uma espécie de biobancos¹³⁸ com essas amostras genéticas?

Não. Geralmente, a gente tem biorrepositório¹³⁹. A gente tem um projeto, faz ali e dali a gente descarta.

Ah tá. E preserva mais os dados e os resultados, né?

Sim. Sim. A gente trabalha mais com biorrepositório.

¹³⁶ De iniciativa própria (sem patrocínio das farmacêuticas).

¹³⁷ Inferred from Biological aspect of Ancestor (IBA). IBA é um tipo de evidência filogenética em que um aspecto de um descendente é inferido por meio da caracterização de um aspecto de um gene ancestral.

¹³⁸ Biobancos são reservatórios de longa duração, cujos materiais armazenados podem ser utilizados em várias pesquisas, e ficam sob responsabilidade da instituição.

¹³⁹ Biorrepositório é uma coleção de material biológico humano, coletado e armazenado ao longo da execução de um projeto de pesquisa específico, sob responsabilidade institucional e sob gerenciamento do pesquisador, sem fins comerciais, sendo mantido por um período limitado

ANEXO 1A

Cronograma de procedimientos - Protocolo de Colite Ulcerativa

Study Procedures	Maintenance Period (a)															Final Safety Follow-up Visit (b)	Un-scheduled Visit (c)	
	46-Week Randomised, Double Blind, Double-Dummy, Maintenance Phase. (Week 7 must occur +7 days after Randomization)																	
	Wk 7 ± 3 days	Wk 8 ± 3 days	Wk 10, 12 (d) ± 3 days	Wk 14 ± 3 days	Wk 16, 18, 20 (d) ± 3 days	Wk 22 ± 3 days	Wk 24, 26, 28 (d) ± 3 days	Wk 30 ± 3 days	Wk 32, 34, 36 (d) ± 3 days	Wk 38 ± 3 days	Wk 40, 42, 44 (d) ± 3 days	Wk 46 ± 3 days	Wk 48 (d) ± 3 days	Wk 50 ± 3 days	Wk 51 ± 3 days			Wk 52/ET ± 7 days
Clinic Visit Number	6	7		8		9		10		11		12		13	14	15	16	
Physical examination (c)				X		X		X		X		X		X		X	X	X
Vital signs (f)		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
PML checklist (g)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
PML wallet card																X		
Diary review	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X
Concomitant medications and procedures	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dosing - Blinded IV				X		X		X		X		X						
Dosing - Blinded SC		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Mayo score (h)				X		X		X		X		X		X		X(i)		X
Flexi-Sigmoidoscopy																X		
Colonic tissue samples (j) Including PGx mucosal tissue (tissue RNA) if consented to																X		
PRO (IBDQ; EQ-5D)								X								X		
WPAI-UC								X								X		
UC-related events																X		

Study Procedures	Maintenance Phase (a)															Final Safety Follow-up Visit (b)	Un-scheduled Visit (c)	
	46-Week Randomised, Double Blind, Double-Dummy, Maintenance Phase. (Week 7 must occur +7 days after Randomisation)																	
	Wk 7 ± 3 days	Wk 8 ± 3 days	Wks 10, 12 (d) ± 3 days	Wk 14 ± 3 days	Wks 16, 18, 20 (d) ± 3 days	Wk 22 ± 3 days	Wks 24, 26, 28 (d) ± 3 days	Wk 30 ± 3 days	Wks 32, 34, 36 (d) ± 3 days	Wk 38 ± 3 days	Wks 40, 42, 44 (d) ± 3 days	Wk 46 ± 3 days	Wk 48 (d) ± 3 days	Wk 50 ± 3 days	Wk 51 ± 3 days			Wk 52/ET ± 7 days
Clinic Visit Number	6	7		8		9		10		11		12		13	14	15	16	
12-lead ECG																X		
PTE/AE assessment (k)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SAE assessment (l)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sample collection for:																		
Serum pregnancy test (m)																X	X	
Urine pregnancy test (m)			wk 10	X	wk 18	X	wk 26	X	wk 34	X	wk 42	X		X				
Clinical chemistry				X		X		X		X		X		X		X	X	X
Hematology				X		X		X		X		X		X		X	X	X
Coagulation						X										X		
Urinalysis																X		
PK assessment (n)	X	X		X		X		X		X		X		X	X	X	X	X
AVA assessment (o)		X		X		X		X		X		X				X	X	X
Fecal calprotectin (p)								X								X		
C. difficile stool sample (q)																		X (q)

ANEXO 1B
Cronograma de procedimentos - Doença Rara #A

Protocol Activity	Screening Period	Base Line		Month											
				Day -45 to Day -10	Day 1	Week 2 ^a	1	3	6	9	12	15	18	21	24
Visit Window (± weeks)			1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Informed Consent and Release of Medical Information Form	X														
Medical History	X	X													
Smoking and Alcohol Classification	X														
Review entrance criteria		X													
Randomization		X													
Physical examination (full)	X														X
Brief physical examination		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Height	X														
Weight	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 Lead ECG	X	X ^b		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs ^c	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Echocardiogram	X				X					X					X
Tissue biopsy ^d	X														
Laboratory samples															

ANEXO 1B (continuação)
Cronograma de procedimentos - Doença Rara #A

Protocol Activity	Screening Period	Base Line		Month												
				Day -45 to Day -10	Day 1	Week 2 ^a	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Hematology	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X
Serum Chemistry	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Coagulation (INR, PT – Local) ^e	X	X		X		X		X		X		X		X		X
Retinol Binding Protein		X		X		X		X		X		X		X		X
Serology (HBsAg, anti-HCV, and HIV)	X															
Serum/urine test for primary (light chain) amyloidosis (AL)	X															
Urinalysis	X	X		X		X		X		X		X		X		X
Genotyping	X															
Pregnancy test ^f	X	X		X		X		X		X		X		X		X
TTR stabilization, TTR oligomer concentration, and TTR concentration ^g		X		X		X		X		X		X		X		X
Urine TTR oligomer concentration ^h								X		X		X		X		X
Tafamidis Concentrations ⁱ		X		X		X		X		X		X		X		X
Tafamidis concentrations (for subjects receiving dialysis or hemofiltration) ^j			-----Any time during the study-----													
Diflunisal concentration ^k	X	X		X		X				X						X
Pharmacogenetic sample		X														
NT – proBNP, troponin I	X	X						X								X
6MWT	X	X				X		X		X		X		X		X
KCCQ ^l		X				X		X		X		X		X		X
EQ-5D-3L ^m		X				X		X		X		X		X		X
PGA ⁿ		X				X		X		X		X		X		X
NYHA classification ^o	X	X				X		X		X		X		X		X

Protocol Activity	Screening Period	Base Line		Month												
				Day -45 to Day -10	Day 1	Week 2 ^a	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Concomitant medications ^p	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Record time of dosing				X		X		X		X		X		X		X
Record dosing adherence				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Events reporting		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^q
Hospitalization determination		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispense blinded medication		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Documentation of vital transplant and implant status ^r		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Contraception Discussion ^s	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

ANEXO 1C
Cronograma de procedimentos
Adenomas Hipofisários (cl clinicamente não funcionantes)

Visit number	1	2	3	4	V401E 48	5	6	7	8	9	10	11
	Day -28 to -1	Day 0 Inclusion	Day 20 Week 3	Day 28 Week 4	Day 48 Week 7	Day 56 Week 8	Day 76 Week 11	Day 84 Week 12	Day 112 Week 16	Day 140 Week 20	Day 168 Week 24	Day 196 Week 28
Days ¹												
Treatment week												
Screening ²	X											
Baseline/ Injection 1		X										
Safety Only			X ¹⁴									
Injection 2				X ¹⁴								
Safety Only					X ¹⁴							
Injection 3						X ¹⁴						
Safety Only							X					
Injection 4								X				
Injection 5									X			
Injection 6										X		
Injection 7# (if the patient participates in the Extension Phase)											X	
Coagulation parameter PT (D)	X	X	X ¹⁴	X ¹⁴	X ¹⁴	X ¹⁴	X				X	
Coagulation parameter APTT (D)	X	X					X				X	
Urinalysis ⁶ (DB)	X			X		X		X	X	X	X	
Fasting blood glucose, Insulin ⁶	X			X		X		X	X	X	X	
HbA1c ⁶	X							X			X	
Chemistry ^{6,8} (DB)	X			X		X		X	X	X	X	
LFTs (ALT, AST, total bilirubin, albumin, ALP, Y-GT) (D)	X	X	X ¹⁴	X ¹⁴	X ¹⁴	X ¹⁴	X				X	
Hbs-Ag and anti-HCV (D)	X											
Vitamin B12, folic acid ⁶	X										X	
Hormone evaluation ^{6,9} (DB)	X			X				X			X	
Alpha subunit evaluation ⁶	X			X				X			X	
Visual field evaluation ¹⁰ (DB)	X	X ¹⁰		X		X		X	X	X	X	
Gallbladder ultrasound (DB) ¹⁵	X										X	
Pituitary / Sella turcica MRI ¹⁵	X			X				X			X	

