

# Psicometria e Pesquisa Clínica em doenças infecciosas negligenciadas

Coordenadores

Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno

Amanda Londero dos Santos

- **Carga Horária:** 30 horas
- **Período de Realização:** 24 de março a 23 de junho de 2023.
- **Horário:** 6ª feira, das 14:00 as 17:00h



## EMENTA-APRESENTAÇÃO

Introdução às ferramentas metodológicas da pesquisa clínica em doenças infecciosas, envolvendo seus aspectos históricos, epidemiológicos e clínicos, e sua interfase com a Psicometria, abordando aspectos diagnósticos e condutas terapêuticas



## EMENTA-OBJETIVOS

- Descrever aspectos históricos e epidemiológicos que contribuem para a construção da pesquisa clínica em doenças infecciosas.
- Apresentar o processo de avaliação psicológica no contexto da Pesquisa Clínica.
- Discutir a utilização de conceitos de psicometria na formulação de projetos de pesquisa clínica em doenças infecciosas negligenciadas.
- Conduzir o manejo clínico de doenças infecciosas negligenciadas a partir de uma abordagem biopsicossocial.
- Identificar lacunas do conhecimento e formular propostas de novos projetos para a área.



# EMENTA-CONTEÚDOS

- Ferramentas metodológicas da Pesquisa Clínica.
- Conceitos básicos de Psicometria e Avaliação Psicológica.
- Doenças infecciosas negligenciadas.
- Doença de Chagas: estudo de caso.
- Projeto de Pesquisa Clínica em doenças infecciosas

# EMENTA-CRONOGRAMA

Data	Atividades
	<b>Conteúdo 1: <u>Ferramentas metodológicas da Pesquisa Clínica</u></b>
24/03	14:30 - Apresentação dos participantes e do Plano de Curso 15:00 - Conceito da Pesquisa Clínica - Alejandro Marcel Hasslocher Moreno 16:00 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Nilo Martinez Fernandes
31/03	14:30 - Pesquisa Clínica em diagnóstico - Pedro Emmanuel A. Americano do Brasil 15:00 - Pesquisa Clínica em prognóstico - Pedro Emmanuel A. Americano do Brasil 15:30 - Pesquisa Clínica em tratamento - Pedro Emmanuel A. Americano do Brasil 16:00 - Outros delineamentos de Pesquisa Clínica - Pedro E. A. Americano do Brasil

# PESQUISA CLÍNICA

## DEFINIÇÃO E HISTÓRICO

Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno

24/03/2023



Créditos a Dra. Marilia Santini que cedeu esta  
apresentação



# PESQUISA CLÍNICA-DEFINIÇÃO

## Ministério da Saúde Conselho Nacional de Saúde

### Resoluções

- **196** de 10 de outubro de 1996
- **251** de de 07 de agosto de 1997







## RESOLUÇÃO Nº 196, DE 10 DE OUTUBRO DE 1996

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Quinquagésima Nona Reunião Ordinária, realizada nos dias 09 e 10 de outubro de 1996, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, resolve:

Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos:

### I - PREÂMBULO

A presente Resolução fundamenta-se nos principais documentos internacionais que emanaram declarações e diretrizes sobre pesquisas que envolvem seres humanos: o Código de Nuremberg (1947), a Declaração dos Direitos do Homem (1948), a Declaração de Helsinque (1964 e suas versões posteriores de 1975, 1983 e 1989), o Acordo Internacional sobre Direitos Civis e Políticos (ONU, 1966, aprovado pelo Congresso Nacional Brasileiro em 1992), as Propostas de Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS/OMS 1982 e 1993) e as Diretrizes Internacionais para Revisão Ética de Estudos Epidemiológicos (CIOMS, 1991). Cumpre as disposições da Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 e da legislação brasileira correlata: Código de Direitos do Consumidor, Código Civil e Código Penal, Estatuto da Criança e do Adolescente, Lei Orgânica da Saúde 8.080, de 19/09/90 (dispõe sobre as condições de atenção à saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes), Lei 8.142, de 28/12/90 (participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde), Decreto 99.438, de 07/08/90 (organização e atribuições do Conselho Nacional de Saúde), Decreto 98.830, de 15/01/90 (coleta por estrangeiros de dados e materiais científicos no Brasil), Lei 8.489, de 18/11/92, e Decreto 879, de 22/07/93 (dispõem sobre retirada de tecidos, órgãos e outras partes do corpo humano com fins humanitários e científicos), Lei 8.501, de 30/11/92 (utilização de cadáver), Lei 8.974, de 05/01/95 (uso das técnicas de engenharia genética e liberação no meio ambiente de organismos geneticamente modificados), Lei 9.279, de 14/05/96 (regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial), e outras.

Esta Resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, os quatro referenciais básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, entre outros, e visa assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado.

O caráter contextual das considerações aqui desenvolvidas implica em revisões periódicas desta Resolução, conforme necessidades nas áreas tecnocientífica e ética.

Ressalta-se, ainda, que cada área temática de investigação e cada modalidade de pesquisa, além de respeitar os princípios emanados deste texto, deve cumprir com as exigências setoriais e regulamentações específicas.

### II - TERMOS E DEFINIÇÕES

A presente Resolução, adota no seu âmbito as seguintes definições:

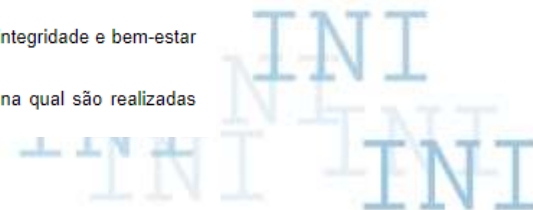
II.1 - Pesquisa - classe de atividades cujo objetivo é desenvolver ou contribuir para o conhecimento generalizável. O conhecimento generalizável consiste em teorias, relações ou princípios ou no acúmulo de informações sobre as quais estão baseados, que possam ser corroborados por métodos científicos aceitos de observação e inferência.

II.2 - Pesquisa envolvendo seres humanos - pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais.

II.3 - Protocolo de Pesquisa - Documento contemplando a descrição da pesquisa em seus aspectos fundamentais, informações relativas ao sujeito da pesquisa, à qualificação dos pesquisadores e à todas as instâncias responsáveis.

II.4 - Pesquisador responsável - pessoa responsável pela coordenação e realização da pesquisa e pela integridade e bem-estar dos sujeitos da pesquisa.

II.5 - Instituição de pesquisa - organização, pública ou privada, legitimamente constituída e habilitada na qual são realizadas investigações científicas.



# PESQUISA CLÍNICA-DEFINIÇÃO

**Pesquisa envolvendo seres humanos - pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais.**

## CONCEITO DE PESQUISA CLÍNICA “AMPLIADA”





## RESOLUÇÃO Nº 251, DE 07 DE AGOSTO DE 1997

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

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

### I - PREÂMBULO

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

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

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

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

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

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

### II - TERMOS E DEFINIÇÕES

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

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

#### a - Fase I

É o primeiro estudo em seres humanos em pequenos grupos de pessoas voluntárias, em geral sadias de um novo princípio ativo, ou nova formulação pesquisado geralmente em pessoas voluntárias. Estas pesquisas se propõem estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e quando possível, um perfil farmacodinâmico.

#### b - Fase II

(Estudo Terapêutico Piloto)

Os objetivos do Estudo Terapêutico Piloto visam demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo, em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica. As pesquisas realizam-se em um número



# PESQUISA CLÍNICA-DEFINIÇÃO

**Experimentos em seres humanos, para testar intervenções:**

- **Fármacos**
- **Medicamentos**
- **Imunobiológicos**
- **Vacinas**
- **Testes diagnósticos**
- **Dispositivos médicos**

**CONCEITO DE PESQUISA CLÍNICA “TRADICIONAL”**





## Quem Somos



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. A iniciativa surgiu a partir da ideia e determinação da **profa. Greyce Lousana** (bióloga e médica veterinária), que respondeu pela presidência da entidade de 1999 a junho de 2007.

A **SBPPC** foi a primeira associação brasileira a se preocupar com todos os profissionais que participam, direta ou indiretamente, do processo de condução de pesquisa clínica com foco na saúde humana e na saúde animal. Entre seus objetivos estão a integração dos diferentes profissionais do setor e a **divulgação do tema "pesquisa clínica" para a população leiga.**

Em suas atividades diárias a **SBPPC** procura manter uma constante e permanente troca de informações entre as iniciativas pública e privada, instituições de ensino e pesquisa, instâncias governamentais, pesquisadores e demais interessados no tema. Os membros da diretoria, conselho consultivo e comissão científica trabalham para promover eventos de interesse de seus associados e profissionais da área.



# PESQUISA CLÍNICA-DEFINIÇÃO

Clinical research is a component of medical and health research intended to produce knowledge valuable for understanding human disease, preventing and treating illness, and promoting health.

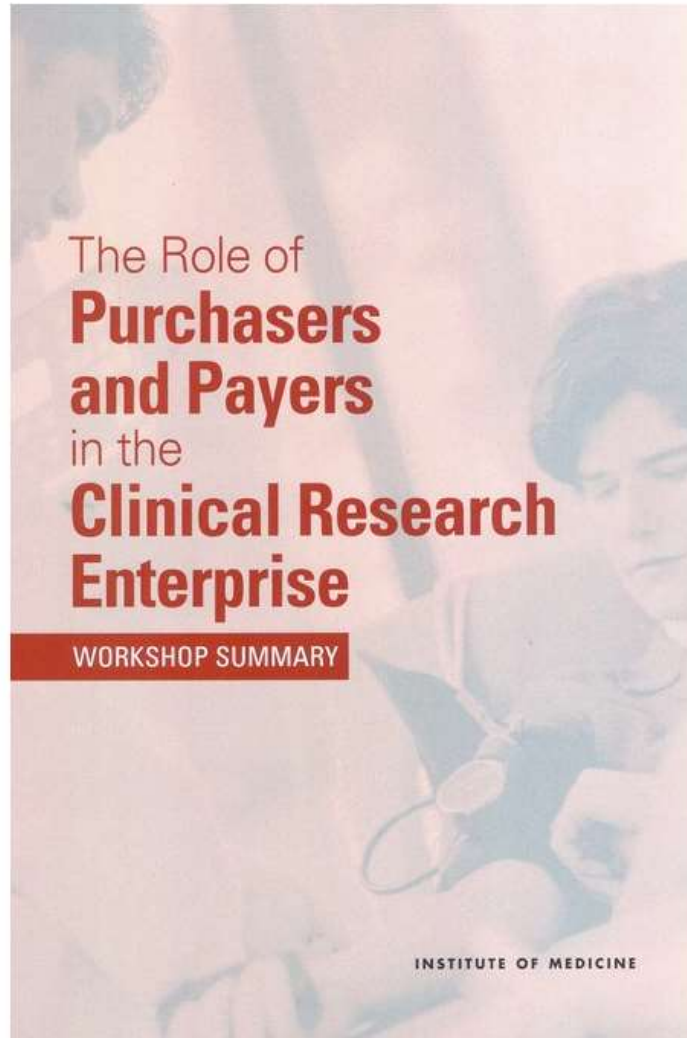
Clinical Research embraces a continuum of studies involving interactions with patients, diagnostic clinical materials or data, or populations in any of the following categories:

- (1) disease mechanisms (etiopathogenesis);
- (2) bi-directional integrative (translational) research;
- (3) clinical knowledge, detection, diagnosis and natural history of disease;
- (4) therapeutic interventions including development and clinical trials of drugs, biologics, devices, and instruments;
- (5) prevention (primary and secondary) and health promotion;
- (6) **behavioral research**;
- (7) health services research, including outcomes, and cost-effectiveness;
- (8) epidemiology;
- (9) community-based and managed care-based trials

## CONCEITO DE PESQUISA CLÍNICA “UNIVERSAL”



x



National Academies Press (USA)  
November 1999

INI  
INI  
INI  
INI  
INI  
INI





# Para não causar danos foram estabelecidos regulamentos e guias de conduta.

- Regulamentos e leis são regras que, se violadas, resultam em implicações legais.
- Guias são regras que, se violadas, podem resultar em sanções legais mas que também podem causar impacto na condução futura de estudos.





# O Código de Nüremberg é resultado de qual acontecimento histórico?

- Aos estudos conduzidos pelo exército americano sobre resultados da exposição à radiação, incluindo crianças
- Aos experimentos médicos a que foram submetidos os prisioneiros nos campos de concentração nazistas
- As consequências do uso de talidomida por mulheres grávidas, que só foram descobertas após a comercialização do medicamento

# Experimentos Nazistas

Médicos nazistas realizaram experimentos em Prisioneiros de campos de concentração entre 1939 e 1945.

- Os experimentos incluíam, entre outros:
  - Teste de altas altitudes
  - Congelamento
  - Testes em água do mar
  - Métodos de esterilização
  - Testes de gás mostarda e bombas
  - Transplante de ossos e músculos



## O que estava errado?

- Sem consentimento informado
- Risco / benefício não justificado
- Uso de sujeitos vulneráveis



- Código de Nuremberg: Início da regulamentação sobre Proteção de Seres Humanos

## Experimentos Nazistas



Cobaias congeladas: o professor Sigismund Rascher (à dir.) faz 'experimentos' em Dachau



## Estudo Tuskegee

- Iniciado em 1932 para observação da história natural da sífilis não tratada, continuou até 1970 (penicilina disponível após 1951)
- Inclusão de cerca de 600 negros norte-americanos
- Revisão por um Comitê de Ética em 1966 não recomendou interrupção
- Os pacientes eram informados de que estavam recebendo tratamento para “sangue ruim”
- Eram levados a crer que procedimentos do estudo, como punção lombar, eram na verdade uma terapia.
- Os sujeitos não recebiam orientação sobre sífilis e risco de infectar outras pessoas

# Estudo Tuskegee

## O que estava errado?

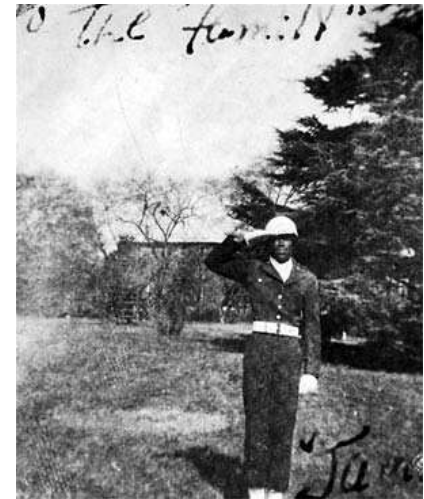
- Consentimento informado inadequado
- Riscos não mencionados
- Natureza do experimento não explicada
- Tratamento disponível não oferecido



# Fernald e Outros Estudos de Radiação - 1940s e 50s

Múltiplos estudos não terapêuticos financiados pelo governo dos EUA em soldados, crianças e prisioneiros.

- **Fernald** expôs crianças a isótopos radioativos (leite)
- Era dito às crianças incluídas que elas estavam em um “clube de ciência”
- Eram dados privilégios especiais pela participação





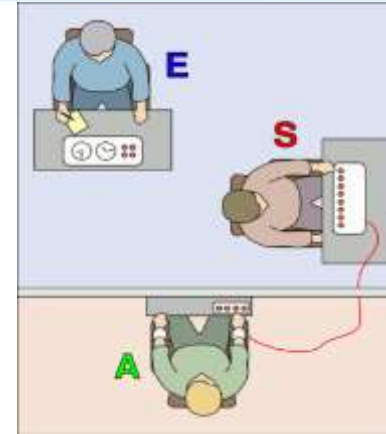
# Fernald e Outros Estudos de Radiação - 1940s e 50s

## O que estava errado?

- Afirmação falsa (era dito que o estudo beneficiaria as crianças)
- Consentimento informado inadequado
- Falta de termo de assentimento
- Riscos não mencionados
- Natureza do experimento (exposição à radiação) não revelada



# Estudo Comportamental Milgram “Obediência a Autoridade” – 1963 (Yale, USA)



- O pesquisador diz ao sujeito da pesquisa para fazer perguntas ao aluno e desencadear um choque elétrico quando a resposta for errada.
- O aluno dá respostas erradas deliberadamente e simula uma reação ao choque (dor ou catatonia).
- Seguindo as instruções do pesquisador o sujeito da pesquisa aumenta a intensidade dos choques mesmo que o aluno pareça catatônico e bastante machucado.
- Este estudo demonstrou que as pessoas são capazes de machucar outras através da obediência a uma figura de autoridade e foi repetido por outros pesquisadores entre 1961 e 1985 (Austrália, África do Sul e vários países europeus) – em alguns deles mais de 85% dos sujeitos administraram um “choque letal” ao aluno.

INI INI INI INI INI

# Estudo Comportamental Milgram “Obediência a Autoridade” 1963 (Yale, USA)

## O que estava errado?

- Os sujeitos não deram consentimento informado
- Dano psicológico ao sujeito



## Willowbrook - 1955 a 1970



- Crianças com retardo mental recém admitidas na instituição eram infectadas com hepatite A para estudo da história natural e os meios de transmissão da doença.
- Justificativa dos investigadores: as crianças iriam infectar-se de qualquer maneira, devido às condições sanitárias da instituição.
- Os pais concordavam para que as crianças conseguissem vaga no sanatório.

# Willowbrook - 1955 a 1970

## O que estava errado?

- Coerção (vagas em troca de participação no estudo)
- Melhora de condições sanitárias e tratamentos profiláticos não eram oferecidos
- Trabalhadores expostos à infecção



# O desastre do Elixir de Sulfanilamida em 1937

A firma Massengill, Inc. distribuiu a preparação sem realizar testes de segurança (nesta época os testes não eram requeridos por lei).

O elixir continha **dietileno glicol** e causou a morte de mais de 100 pessoas, muitas das quais eram crianças.

**U.S. Food and Drug Act  
(1938) – tornou  
obrigatórios testes de  
produtos farmacêuticos  
antes da comercialização.**



# A Tragédia da Talidomida

O medicamento foi comercializado com a indicação de tratar náusea de gestantes e logo após observou-se o nascimento de grande número de crianças com focomelia (mal-formação dos membros).

A descoberta de que a talidomida era teratogênica (início da década de 60) resultou em regulamentos sobre testes de segurança e eficácia dos medicamentos e ao início do desenvolvimento da farmacovigilância.



## **Emenda Kefauver-Harris de 1962:**

- Tornou obrigatório provar ao FDA que os produtos eram eficazes e seguros antes da comercialização.
- Deu ao FDA controle sobre as bulas dos medicamentos.

# Declaração de Helsinki

✚ **1964: Declaração de Helsinki** ⇒ marco ético internacional para a regulamentação de pesquisas envolvendo seres humanos; introduz o conceito de “Comitê de Ética Independente”.



- estudo baseado em princípios científicos amplamente reconhecidos
- estabelecimento de um protocolo escrito
- coordenado por investigadores qualificados
- termo de consentimento assinado pelos participantes



# DECLARAÇÃO DE HELSINKI DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA MUNDIAL (1964; 75; 83; 89; 96; 00; 08; 2013)

Princípios Éticos para Pesquisa Clínica Envolvendo Seres Humanos

Adotado da 18ª Assembléia Médica Mundial Helsinki, Finlândia, Junho 1964

e emendas da

29ª Assembléia Médica Mundial, Tóquio, Japão, Outubro 1975

35ª Assembléia Médica Mundial, Veneza, Itália, Outubro 1983

41ª Assembléia Médica Mundial, Hong Kong, Setembro 1989 e a

48ª Assembléia Geral, Oeste de Somerset, República da África do Sul, Outubro 1996

52ª Assembléia Geral da Associação Médica Mundial, Edimburgo, Escócia, Outubro 2000





# ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2)

International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.

A standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analyses, and reporting of **clinical trials** that provides assurance that the data and reported results are credible and accurate, and that the rights, integrity, and confidentiality of trial subjects are protected. Ethical and scientific quality standards for designing, conducting, recording and reporting trials that involve participation of human subjects to ensure that the rights, safety and wellbeing of the trial subjects are protected. Ensure the credibility of clinical trial data.

## TABLE OF CONTENTS

### [INTRODUCTION TO ICH GCP](#)

#### [1. GLOSSARY](#)

#### [2. THE PRINCIPLES OF ICH GCP](#)

#### [3. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE \(IRB/IEC\)](#)

#### [4. INVESTIGATOR](#)

#### [5. SPONSOR](#)

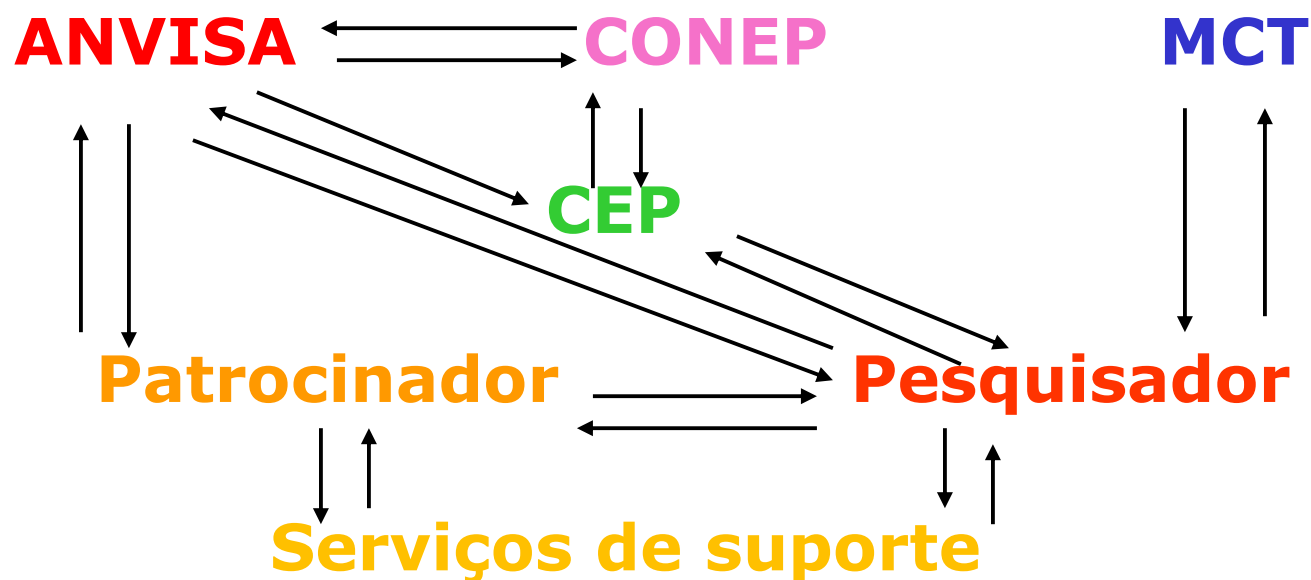
#### [6. CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT\(S\)](#)

#### [7. INVESTIGATOR'S BROCHURE](#)

#### [8. ESSENTIAL DOCUMENTS FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL](#)



# Ética em Pesquisa Clínica



**Todos devem conhecer e aplicar:**

**Declaração de Helsinque; Código de Nüremberg; GCP/ICH;  
Resoluções do Conselho Nacional de Saúde e da ANVISA**



# Resumindo ...



# Proteção dos Sujeitos

- **Aplicável a todos os estudos clínicos que incluam seres humanos**



INI  
INI  
INI  
INI  
INI  
INI  
INI  
INI  
INI  
INI

# Proteção adicional para:

- Gestantes
- Fetos
- Recém-nascidos



**envolvidos em pesquisa**

# Proteção na Pesquisa Biomédica ou Comportamental em Prisioneiros



# Proteção em Pesquisas com Crianças



INI  
INI  
INI  
INI  
INI





- Acontecimentos passados e recentes interferem na evolução de regulamentação da pesquisa clínica e devem ser estudados pela sua significância histórica.
- Órgãos regulatórios devem providenciar guias para a condução de estudos clínicos e fiscalizar sua aplicação.
- Os objetivos primários dos guias de conduta em pesquisa clínica são a proteção dos participantes e a condução ética dos estudos.
- Todos os centros que conduzem estudos clínicos devem agir de acordo com os guias, normas e regulamentos nacionais e internacionais.
- Erros na condução de estudos, apesar dos guias, ocorrem. Estar consciente de como os erros ocorrem e conhecer formas de gerenciar estas situações é essencial.