

Diretrizes para organização, funcionamento e avaliação de farmácias de ensaios clínicos no Brasil: revisão de escopo

Guidelines for organization, operation and evaluation of clinical trials pharmacies in Brazil: a scope review

Valeria Rita Teixeira Ribeiro (<https://orcid.org/0000-0002-2697-1695>)¹
Luana Monteiro Spindola Marins (<https://orcid.org/0000-0003-0045-6764>)¹
Ana Carolina Vitorino Vieira (<https://orcid.org/0000-0003-0984-9732>)¹
Debora Santana Geraldo (<https://orcid.org/0000-0003-4271-6341>)¹
Giovanna Giannini Costa (<https://orcid.org/0000-0001-8409-6043>)¹
Renata Bastos de Araujo (<https://orcid.org/0000-0002-5480-515X>)¹
Robson Pierre Nascimento da Silva (<https://orcid.org/0000-0003-3800-7569>)¹
Lusiele Guaraldo (<https://orcid.org/0000-0003-0047-6538>)¹
Thiago Silva Torres (<https://orcid.org/0000-0002-2557-601X>)¹

Abstract *The development of new drugs depends on several scientific steps, which culminate in clinical trials. The clinical trials pharmacy (CTP) is the place for receiving, preparing, storing and dispensing the investigational product or study drug. Therefore, it must have infrastructure and procedures that guarantee participant safety and quality of research data. This study aimed to systematize guidelines for CTP in Brazil. We conducted a scope review and organized the results using the Ishikawa Method (6Ms). In total, 51 publications were selected for each “M”, 39 laws, regulations or guidelines and 12 scientific articles: 25 publications for pharmaceutical services (pharmacy procedures to ensure participant safety from investigational product ordering to final disposition), 14 for Quality Indicators, 12 for Human Resources, 11 for Infrastructure, 11 for Material Resources and 5 for Investigational Product. Our results synthesize information for the organization, operation and evaluation of CTP in Brazil, emphasizes the inclusion of the pharmacist within the clinical trials context, and contributes to preparation for monitoring, auditing, and inspections conducted by regulatory agencies.*

Key words *Pharmacy, Clinical trial, Pharmaceutical services, Brazil*

Resumo *O desenvolvimento de novos medicamentos depende de etapas científicas que culminam nos ensaios clínicos em seres humanos. A farmácia de ensaios clínicos (FEC) é o local destinado ao recebimento, preparação, armazenamento e dispensação do produto investigacional (PI). Para tanto, deve possuir infraestrutura e procedimentos que garantam a segurança do participante e a qualidade da pesquisa. Este trabalho teve por objetivo sistematizar diretrizes para FEC no Brasil. Foi realizada uma revisão de escopo e as diretrizes foram organizadas utilizando o método de Ishikawa (“método 6Ms”). No total foram selecionadas 51 publicações, sendo 39 diretrizes e normas e 12 artigos científicos para cada “M”; 25 descreveram o ciclo de assistência farmacêutica (procedimentos para assegurar a segurança dos participantes, desde a requisição do produto até a destinação final), 14 indicadores de qualidade, 12 de recursos humanos, 11 de infraestrutura e recursos materiais e 5 descreveram PIs. para organização, funcionamento e avaliação de FEC no Brasil e corroboram a necessidade da presença do profissional farmacêutico no ciclo da assistência farmacêutica no contexto dos ensaios clínicos, contribuindo ainda na preparação para monitorias, auditorias e inspeções de agências regulatórias.*

Palavras-chave *Farmácia, Ensaio clínico, Assistência farmacêutica, Brasil*

¹ Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz. Av. Brasil 4365, Manguinhos. 21040-360 Rio de Janeiro RJ Brasil. thiago.torres@ini.fiocruz.br

Introdução

O desenvolvimento e registro de um novo produto ou produto investigacional (PI) para uso em seres humanos, seja um medicamento, vacina ou dispositivo médico, depende de diversas etapas científicas, desde a síntese ou isolamento do princípio ativo, estudos pré-clínicos, desenvolvimento do produto até os ensaios clínicos em seres humanos¹.

O ensaio clínico tem por objetivo: (1) descobrir ou confirmar os efeitos clínicos, farmacológicos ou farmacodinâmico do PI; (2) identificar qualquer reação adversa ao PI; (3) estudar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção do PI para verificar sua segurança ou eficácia². De acordo com o *site* da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (clinicaltrials.gov), um total de 8.533 ensaios clínicos com participação brasileira já foram registrados, sendo 70% nos últimos dez anos, uma média de 586 novos estudos anuais³.

Um centro de ensaios clínicos é uma organização pública privada ou filantrópica legitimamente constituída e registrada no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), que deve possuir estrutura que permita a realização dos ensaios clínicos de acordo com a legislação nacional e as normas de Boas Práticas Clínicas (BPC), além de atender às normas de outras agências regulatórias internacionais, caso haja interesse em registrar o PI em outros países^{2,4,5}. Esses centros normalmente estão inseridos em hospitais ou outras unidades de saúde, instituições de pesquisa ou centros de pesquisa clínica independentes. Para a condução de ensaios clínicos, os centros de pesquisa devem possuir um setor específico para o recebimento, a preparação, o armazenamento e a dispensação do PI, como preconizado por normas nacionais e internacionais⁵, aqui denominado farmácia de ensaios clínicos (FEC). A FEC pode estar inserida no espaço físico da farmácia da unidade de saúde a que o centro de pesquisa está vinculado ou ocupar um espaço físico próprio em centros de pesquisa de grande porte.

As farmácias, incluindo as pertencentes às unidades hospitalares^{6,7}, devem manter infraestrutura física, equipamentos, recursos humanos e procedimentos que atendam às Boas Práticas de Dispensação⁸. Por ser um estabelecimento de saúde e estar comumente vinculada a unidades hospitalares, a FEC pode ser entendida, conforme disposição da Lei 13.021/2014, como uma unidade de serviços destinada a prestar assistência farmacêutica, assistência à saúde e orientação sa-

nitária individual e coletiva⁹. A assistência Farmacêutica trata de um conjunto de ações voltadas a promoção, proteção e recuperação da saúde, visando o acesso e o uso racional dos medicamentos, inclusive em pesquisa¹⁰. Além disso, o cuidado farmacêutico inclui um conjunto de ações de educação e promoção de saúde, como atividades clínico-assistenciais e técnico-pedagógicas¹¹.

O Conselho Federal de Farmácia (CFF) dispõe ser atribuição privativa do farmacêutico atuar em ensaios clínicos zelar pelo cumprimento da legislação sanitária e demais legislações correlatas, orientando quanto às adequações necessárias para o cumprimento das normas relativas ao recebimento, armazenamento e dispensação do PI¹².

Neste contexto, e tendo em vista o aumento dos ensaios clínicos com novas vacinas e medicamentos no Brasil, inclusive devido à pandemia de COVID-19¹³, é necessário que uma FEC seja estruturada e adequada para a condução desses estudos, com o objetivo principal de preservar a segurança do participante e a boa condução da pesquisa, gerando dados válidos para o registro e utilização dos medicamentos¹⁴. Contudo, não há na literatura documentos que sintetizem publicações nacionais e internacionais voltadas a farmacêuticos e gestores de centros de ensaios clínicos. Este trabalho teve por objetivo conduzir uma revisão de escopo sobre diretrizes para organização, funcionamento e avaliação de FEC no Brasil.

Métodos

Desenho do estudo

Foi realizada uma revisão de escopo para mapear os principais conceitos relacionados a estrutura, funcionamento e avaliação de farmácias no contexto dos ensaios clínicos, seguindo a estratégia PCC (população, conceito e contexto), (P = não aplicável, C = diretrizes para o funcionamento das farmácias, C = ensaios clínicos conduzidos no Brasil)^{15,16}. Esta revisão foi registrada no portal Open Science (<https://osf.io/a3f2k>) e aderiu às recomendações de revisão de escopo do PRISMA¹⁷.

Crerios de inclusao

Foram incluídos artigos científicos, documentos de legislações nacionais e internacionais, diretrizes e guias que fossem pertinentes às áreas de interesse (farmácia e ensaios clínicos), sem

restrição de data de publicação, e publicados em português, inglês e espanhol. Considerando que a FEC, assim como as demais farmácias das unidades de saúde, é destinada a prestar assistência farmacêutica, assistência à saúde e orientação sanitária individual e coletiva⁹, também foram incluídas nesta revisão publicações relativas ao funcionamento de farmácias fora do contexto dos ensaios clínicos.

Bases de dados

Para a busca sistemática de normas nacionais, foi utilizado o sítio eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), e para a busca sistemática por artigos, foram utilizados três portais de busca (PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde, ou BVS, e Web of Science) para acessar as bases de dados MEDLINE, IBECs, LILACS, CUMED, LIPECS, medRxiv, LIS – Localizador de Informação em Saúde, Coleção SUS, BIGG –, e guias GRADE, PAHO-IRIS, Biblioteca COCHRANE e SciELO. Buscas complementares foram realizadas no sítio eletrônico do CFF e no buscador Google.

Estratégias de busca

Para a busca no *site* da Anvisa, foi obtida uma planilha listando todas as normas já publicadas pela agência¹⁸, na qual foram aplicados os seguintes filtros sequenciais para a obtenção das normas: (1) “status” – neste filtro foram mantidos os atos “vigentes”, “vigentes com alterações”, “a entrar em vigor” e “não identificados”; (2) “macrotema” – neste filtro foram excluídos “agrotóxicos”, “alimentos”, “cosméticos”, “saneantes”, “tabaco”, “insumos farmacêuticos”; (3) “agrupamento” – foram excluídos assuntos relacionados a “alfandega”, “portos” e “aeroportos”. Para a busca de artigos científicos, foram utilizados termos livres combinados por operadores booleanos (Quadro 1).

Seleção

Os documentos encontrados foram avaliados por dois revisores de maneira independente e em duas etapas: análise de título e conteúdo. Os resultados de cada revisão independente foram confrontados e as divergências resolvidas pela análise de um terceiro revisor.

Extração dos dados e sistematização por meio do método Ishikawa (6Ms)

Os dados extraídos dos documentos foram estruturados em categorias seguindo o método de Ishikawa (diagrama 6M ou método 6Ms), no qual causas e efeitos de um problema são identificados¹⁹. Esse método foi escolhido para que pudessem ser hierarquizados os pontos críticos de funcionamento e gerenciamento da FEC e descrevê-los de maneira prática, clara e sistematizada. De forma a adaptá-las à realidade da FEC, as categorias dos 6Ms foram renomeadas em: (1) infraestrutura (meio ambiente): todas as áreas e setores da FEC, incluindo espaço físico e segurança; (2) recursos materiais (máquinas): mobiliário e equipamentos empregados nos diferentes ensaios clínicos; (3) recursos humanos (mão de obra): aspectos referentes a equipe de farmácia como experiência, treinamentos e certificações; (4) produto investigacional (matéria-prima): aspectos referentes ao pi, como apresentação e etiquetagem; (5) ciclo de assistência farmacêutica (métodos/procedimentos): procedimentos de farmácia para assegurar a segurança dos participantes, desde a requisição do produto até a destinação final; (6) indicadores de qualidade (medição).

A extração dos dados foi realizada por uma das autoras do trabalho, utilizando planilha eletrônica padronizada no programa Excel (Microsoft) e dividida segundo as seis categorias propostas (diagrama 6M). Os dados incluídos foram revisados por um grupo de oito farmacêuticos

Quadro 1. Chaves de busca.

(1) BVS: (((ti:pharmacy)) OR (ab:pharmacy))) OR ((ti(pharmacist)) OR (ab: (pharmacist)))) AND ((ti:(clinical trial*)) OR (ti:(clinical reseach)) OR (ti:(regulatory)) OR (ti:(infrastructure)) OR (ti:(pharmacy legislation)));
(2) PubMed: ((pharmacy[Title/Abstract]) OR (pharmacist[Title/Abstract])) AND ((clinical trial*[Title]) OR (clinical research[Title]) OR (regulatory[Title]) OR (infrastructure[Title]) OR (pharmacy legislation[Title]));
(3) Web of Science: TI=(pharmacy OR pharmacist) AND T=(clinical trial* OR clinical research OR regulatory OR infrastructure OR pharmacy legislation).

Fonte: Autores.

com experiência em ensaios clínicos, e as discordâncias resolvidas por consenso.

Resultados

Revisão de escopo

As buscas foram realizadas em 31 de agosto de 2021. Foram identificadas 2.059 publicações no sítio da Anvisa, sendo selecionados 21 após as exclusões. Na busca por artigos científicos foram identificadas 823 publicações e, após as exclusões, 12 documentos foram selecionados. Foram incluídas seis publicações entre as 711 presentes no site do CFF. Através do Google foram encontradas a Farmacopeia Brasileira, um guia publicado pela Anvisa, três publicações do Ministério da Saúde e sete outras diretrizes e normas. No total, 51 publicações foram incluídas no estudo (Figura 1).

Seguindo o método de Ishikawa, foram incluídos 11 documentos em infraestrutura (Anvisa: 4; outras diretrizes/normas: 4; e artigos: 3), 11 em recursos materiais (Anvisa: 8; outras diretrizes/normas: 2; artigo: 1), 12 em recursos humanos (Anvisa: 1; CFF: 6; MS: 1; outras diretrizes/normas: 2; artigo: 2), 5 em PI (Anvisa: 3; outras diretrizes/normas: 2), 25 em ciclo da assistência farmacêutica (Anvisa: 11; CFF: 1; MS: 2; outras diretrizes/normas: 5; artigos: 6), 14 em indicadores de qualidade (Anvisa: 8; MS: 1; outras diretrizes/normas: 4; artigo: 1) (Quadro 2). Os itens descritos a seguir sumarizam os principais achados da revisão de escopo dentro dos 6Ms.

Infraestrutura

A fim de minimizar erros e garantir a segurança dos participantes dos estudos, é imprescindível que a infraestrutura na FEC para a organi-

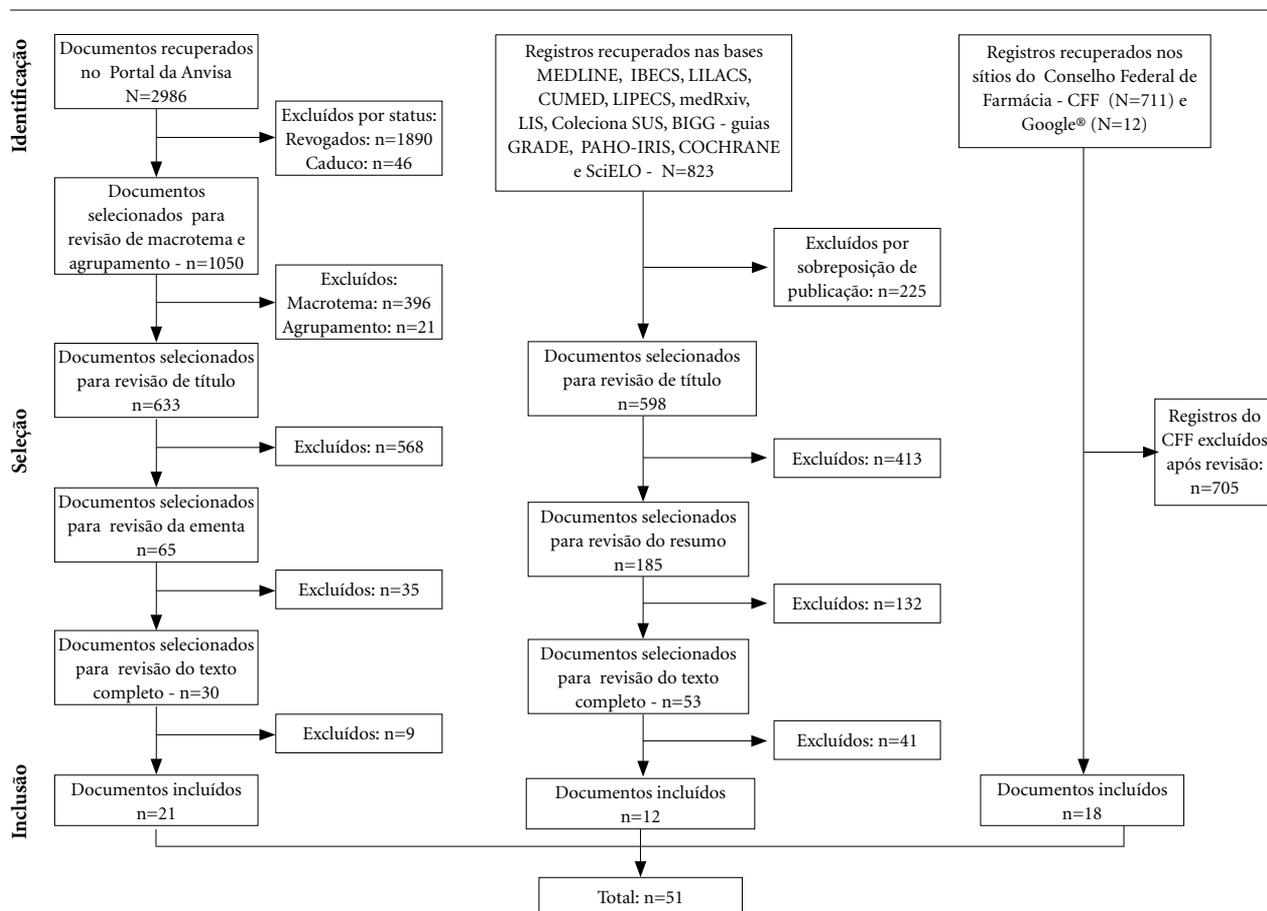


Figura 1. Diagrama de fluxo para a seleção dos documentos.

zação dos PIs, documentos dos ensaios clínicos e equipamentos esteja em conformidade com os padrões regulatórios nacionais e internacionais, sendo um espaço seguro, limpo e adequado para as atividades diárias^{4,5,14,20}.

A FEC deve ser construída e localizada em local que facilite a manutenção, limpeza e operacionalização das atividades²¹. As superfícies internas (piso, paredes e teto) devem ser lisas, revesti-

das de material resistente e impermeáveis, com cantos arredondados, em perfeitas condições, resistentes aos agentes sanitizantes e facilmente laváveis (material biodegradável e limpeza realizada por equipe treinada)^{8,22,23}.

A FEC deve ser composta por áreas ou salas que permitam: atividades administrativas; armazenamento do PI; preparação do PI e paramentação; vestiário e sanitários; lavagem de utensílios;

Quadro 2. Documentos utilizados para a elaboração das diretrizes para organização, funcionamento e avaliação de farmácias de ensaios clínicos no Brasil de acordo com Método de Ishikawa.

	Infraestrutura	Recursos materiais	Recursos humanos	Produto investigacional	Ciclo da assistência farmacêutica	Indicadores de qualidade
Anvisa						
Farmacopeia Brasileira, 2019 ⁵⁷						x
Guia Nº35/2015 ⁴	x	x				x
IN 20/2017 ⁵⁵						x
IN 45/2019 ⁴⁰				x	x	
RDC 007/2010 ³¹		x				
RDC 009/2015 ²				x	x	x
RDC 010/2011 ⁴⁴					x	
RDC 509/2021 ³⁰		x				x
RDC 044/20098	x				x	
RDC 050/2002 ²⁴	x					
RDC 067/2007 ²²	x	x			x	
RDC 071/2009 ⁴¹				x		
RDC 172/2017 ⁴³					x	
RDC 204/2006 ³³		x			x	x
RDC 214/2006 ²⁷		x			x	
RDC 220/2004 ²⁹		x				
RDC 222/2018 ²⁸		x				
RDC 301/2019 ³⁷			x			
RDC 360/2019 ⁴⁵					x	
RDC 430/2020 ⁴⁶					x	
RDC 449/2020 ⁵⁹						x
RDC 548/2021 ⁴²					x	
RES 009/2003 ⁵⁸						x
Conselho Federal de Farmácia						
Lei 5991/1973 ⁶			x			
Lei 13021/2014 ⁹			x		x	
Portaria 1017/2002 ³⁵			x			
RDC 585/2013 ³⁶			x			
RDC 509/2009 ¹²			x			
RES 711/2021 ³⁴			x			
Ministério da Saúde						
Portaria Nº4283 ⁷			x			
RES 338/2004 ¹⁰					x	x
RES 466/2012 ⁴⁸					x	

continua

Quadro 2. Documentos utilizados para a elaboração das diretrizes para organização, funcionamento e avaliação de farmácias de ensaios clínicos no Brasil de acordo com Método de Ishikawa.

	Infraestrutura	Recursos materiais	Recursos humanos	Produto investigacional	Ciclo da assistência farmacêutica	Indicadores de qualidade
Outras diretrizes e normas						
ALCOA-C ⁵⁴						x
INEA 79/2019 ⁵³					x	
MERCOSUL RES 49/2002 ²¹	x	x			x	
NIH, 2021 ¹⁴	x	x	x	x	x	x
OPAS, 2005 ³⁸			x	x	x	x
SBRAFH, 2017 ²³	x					
Artigos científicos						
Barberato, 2019 ¹¹			x			
Barbosa, 2017 ²⁶	x				x	
Barbosa, 2011 ⁵⁶						x
Cardoso, 2019 ⁵²					x	
Costa, 2018 ⁴⁹					x	
Hoagland, 2021 ⁵¹					x	
Khandoobhai, 2017 ⁴⁷					x	
La, 2011 ³²		x				
Leite, 2017 ²⁵	x					
Littauer, 2017 ⁵⁰					x	
Mehta, 2015 ²⁰	x					
Santos, 2006 ³⁹			x			

Fonte: Autores.

depósito de material de limpeza controle; dispensação; controle de qualidade; área de quarentena^{22,24}. Adicionalmente, poderá contar com um ambiente privativo para a gerência e sala de espera para os participantes dos estudos^{23,25,26}.

O acesso à FEC deve ser limitado à equipe de farmácia, e na ausência do farmacêutico deve permanecer trancada. Um sistema de segurança deve ser implementado, com câmeras de segurança, portas com cadeado ou senha para abertura. É recomendável que haja registro de entrada de visitantes (ex: auditores, manutenção)¹⁴. A segurança contra incêndio deve ser assegurada, e inclui acesso a extintores²².

Recursos materiais

Os equipamentos e mobiliários devem suprir as necessidades dos estudos conduzidos e ser de uso exclusivo da FEC¹⁴. Devem ser organizados de forma a permitir livre circulação de funcionários, participantes e visitantes^{22,27}. Os equipamentos devem, idealmente, possuir conexão exclusiva para evitar sobrecarga de energia elétrica, além de suporte técnico para pronto atendimento²¹.

Os armários, refrigeradores e *freezers* para armazenamento do PI têm que permitir acondicionamento que preserve a integridade, estabilidade e eficácia do PI^{4,14}. Quando apropriado, devem ser identificados com símbolo internacional do risco que os PI oferecem, como risco biológico, químico ou radiológico²⁸. Um sistema de controle de temperatura com ar-condicionado, termômetros e higrômetros é essencial, além de gerador de energia para caso de *blackouts* ou pane elétrica²².

Cabines de segurança biológica são fundamentais para a preparação ou fracionamento de PI injetáveis, como vacinas. A capela de fluxo laminar vertical de classe II, tipo B2, é recomendável para a maioria dos PI, pois fornece um ambiente asséptico para a preparação, e proteção ao farmacêutico e ao meio ambiente¹⁴. As capelas devem ser ligadas no mínimo 30 minutos antes do início da preparação, sendo recomendável que o sistema de filtração de ar permaneça ligado por 30 minutos após a conclusão, sendo providenciada limpeza e desinfecção do gabinete^{27,29}.

Os equipamentos de proteção individual (EPI) deverão ser disponibilizados de acordo com as especificidades dos procedimentos reali-

zados na FEC. Para a preparação de injetáveis são necessários luvas, máscara de segurança, óculos de proteção, touca e jaleco. Para o atendimento de portadores de doenças respiratórias, como tuberculose ou COVID-19, faz-se necessária a proteção biológica com o uso de respiradores^{30,31}.

Sistemas informatizados para inclusão ou randomização de participantes, dispensação de medicamentos, comunicação com a equipe e preenchimento de formulários são comumente utilizados em ensaios clínicos e devem ser considerados pela FEC³². Esses sistemas devem ter controles suficientes para impedir o acesso, mudanças não autorizadas e omissões de dados, além de sistema de recuperação de dados³³.

Recursos humanos

A FEC deve possuir um farmacêutico responsável técnico registrado no Conselho de Farmácia do Estado^{12,34,35} e ao menos um farmacêutico durante todo o horário de funcionamento^{6,9}. Os farmacêuticos deverão seguir as regras estabelecidas pelo CFF e pelas legislações sanitárias nacional e internacional¹⁴, e sempre que necessário fornecer informação e desenvolver ações assistenciais e técnico-científicas sobre medicamentos à equipe de saúde e aos participantes dos estudos^{7,36}. Além disso, devem ser treinados em BPCs, ética em pesquisa em seres humanos e nos protocolos de pesquisa, incluindo emendas e novas versões aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa, além de procedimentos específicos, como transporte de medicamentos, preparação de medicamentos injetáveis e biossegurança^{14,37,38}. O farmacêutico deve fazer educação profissional formal ou permanente¹¹, visto que normalmente disciplinas sobre ensaios clínicos não são incluídas nos currículos das universidades³⁹. Além do farmacêutico, técnicos de farmácia e assistentes de pesquisa e recepcionistas podem compor a equipe de farmácia. O manejo dos PI é considerado atribuição exclusiva do farmacêutico, de acordo com alguns guias internacionais¹⁴, mas pode ser exercido por outros profissionais sob supervisão do pesquisador principal do estudo ou da instituição, conforme recomendações do ICH⁵.

Produto investigacional

O PI deve ser fabricado de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF), com comprovação da qualidade do lote por meio do certificados de análise (CoA) e de conformidade (CoC)^{2,40}. A brochura do investigador ou a bula

dispõem sobre todas as informações técnicas disponíveis acerca do PI e são documentos obrigatórios na FEC.

Os PIs devem ser etiquetados antes da dispensação aos participantes, com informações que atendam às exigências regulatórias aplicáveis³⁸. De acordo com a Anvisa, as etiquetas têm que conter informações em português que orientem o participante, como nome do PI, forma farmacêutica, número de unidades dispensadas, número do lote e validade^{40,41}. Em caso de extensão da validade do PI, o farmacêutico deverá rerrotular imediatamente os frascos assim que notificado pelo patrocinador¹⁴.

Ciclo de assistência farmacêutica

O ciclo de assistência farmacêutica em um ensaio clínico corresponde ao gerenciamento do PI desde a sua requisição ao patrocinador ou fabricante até a destinação final (Figura 2).

As atividades de requisição e importação do PI podem ser desenvolvidas pelo patrocinador ou pelo centro de ensaios clínicos. No segundo caso, é recomendável que o farmacêutico lidere essas atividades, realizando o pedido com base no estoque disponível de PI e na previsão de inclusão de participantes em um estudo. A importação deve seguir as normas da Anvisa, sendo necessária a obtenção de licença de importação a cada remessa^{2,42,43}. O transporte do PI até a FEC normalmente é realizado por uma empresa especializada em transporte de medicamentos e vacinas, sob temperatura e umidade controladas e registradas continuamente por equipamento calibrado⁴⁴⁻⁴⁶.

Durante o recebimento do PI, o farmacêutico deve inspecionar a integridade física dos produtos, a temperatura durante o transporte e se os documentos referentes ao envio estão de acordo com o material recebido, antes da atualização do estoque¹⁴. O patrocinador ou fabricante devem ser notificados após a inspeção.

O armazenamento do PI deve ser feito em condições adequadas de temperatura, umidade e iluminação, conforme as instruções do fabricante, de modo a não afetar sua identidade e qualidade^{22,26,33,38}. O acesso deve ser restrito à equipe da FEC, para garantir a segurança dos produtos e evitar a quebra do cegamento em estudos duplo-cego em que o farmacêutico é o membro não-cego da equipe do centro.

O atendimento farmacêutico é uma etapa-chave no ciclo de assistência farmacêutica. No contexto dos ensaios clínicos, ocorre sempre que há dispensação do PI. O atendimento contempla

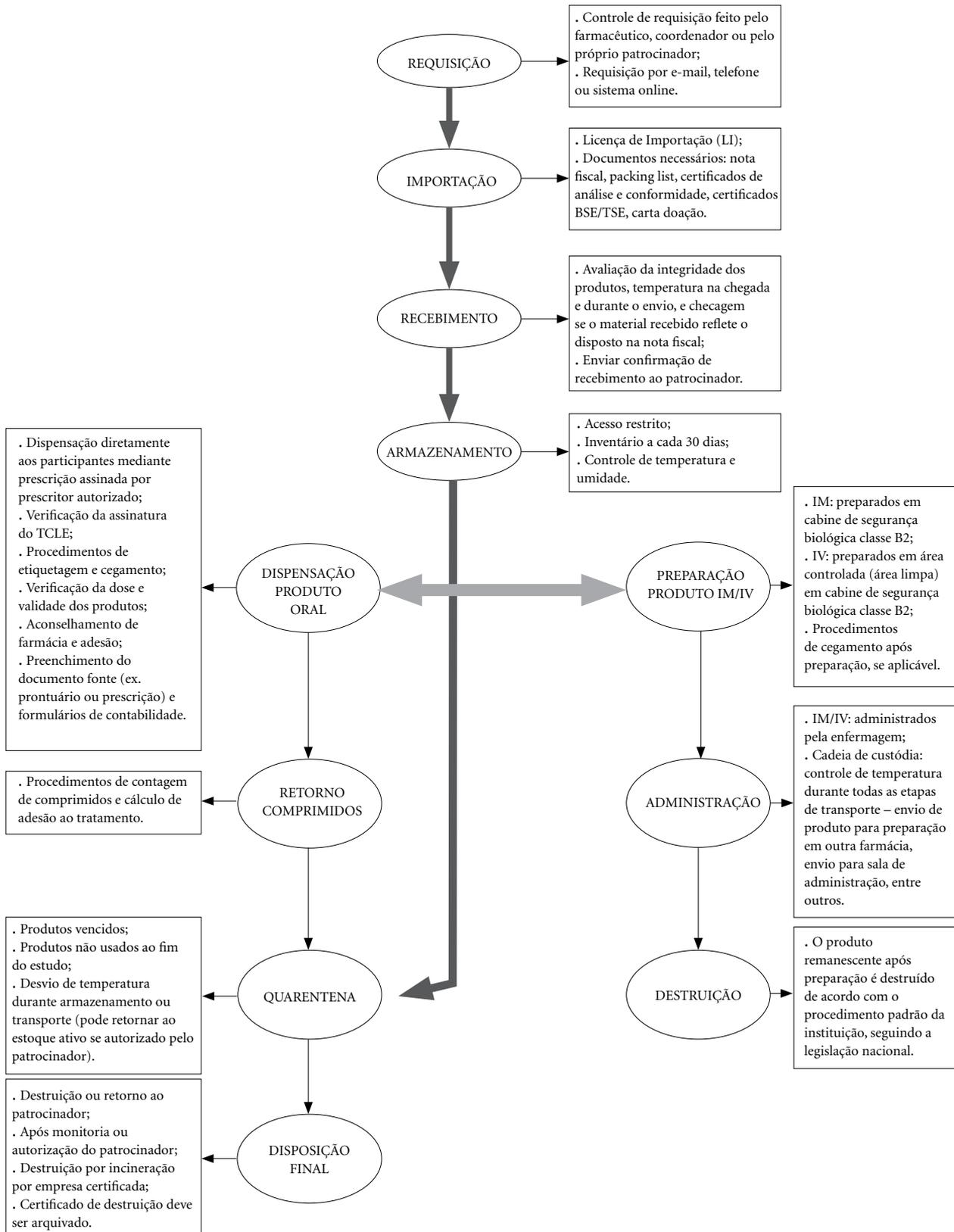


Figura 2. Ciclo de assistência farmacêutica para ensaios clínicos.

quatro etapas principais: checagem da assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE); triagem da prescrição médica; dispensação do PI e outros medicamentos; atenção farmacêutica^{9,26,38,47}. Todos os procedimentos efetuados pelo farmacêutico durante a visita devem ser registrados no documento fonte (prontuário do participante e formulários de contabilidade).

O participante deve assinar o TCLE antes de qualquer procedimento do estudo, incluindo a dispensação do PI⁴⁸. Desse modo, o farmacêutico precisa criar mecanismos para essa verificação, como dispensação mediante cópia do TCLE assinado. Destaca-se aqui a importância de uma comunicação efetiva do farmacêutico com a equipe do centro, uma vez que o participante deve consentir e assinar novas versões do TCLE aprovadas pelo CEP.

O farmacêutico pode dispensar o PI diretamente ao participante ou a um membro da equipe, mediante prescrição assinada por um prescritor autorizado pelo pesquisador responsável¹⁴. O farmacêutico deverá checar se outros medicamentos dispensados (medicamentos concomitantes) estão em conformidade com o protocolo do estudo, se não há interações medicamentosas e conferir as posologias.

A atenção farmacêutica realizada em ensaios clínicos inclui o aconselhamento de adesão. Esta pode ser mensurada por medidas diretas (concentração do fármaco) e indireta (autorrelato, contagem de pílulas ou taxa de posse de medicamentos)⁴⁹. O farmacêutico deve seguir os procedimentos de adesão preconizados pelo estudo. Contudo, recomenda-se que a contagem de pílulas seja efetuada como padrão de atendimento, a menos que não seja permitida pelo protocolo, e a baixa adesão deve ser discutida com o pesquisador responsável. Além da adesão, o farmacêutico deve orientar o participante sobre o uso ou administração do PI, visando garantir eficácia e segurança da terapêutica prescrita e o sucesso do ensaio clínico^{8,10,47}. O uso de procedimentos de telemedicina tiveram impacto positivo na atenção farmacêutica em ensaios clínicos recentes e devem ser considerados, sobretudo em períodos de distanciamento social^{50,51}.

O farmacêutico deve manter registros de contabilidade de todos os PIs recebidos, dispensados ao participante e retornados. Um inventário precisa ser produzido ao menos uma vez por mês, e tal procedimento deve ser documentado nos formulários específicos do estudo^{5,14,38}.

Caso seja necessária a preparação de PI injetável, o farmacêutico deve empregar técnica assép-

tica, seguindo procedimentos escritos e validados, de acordo com a legislação vigente e conforme manual de procedimentos do ensaio clínico^{22,27}. O uso de *checklists* para facilitar, uniformizar os procedimentos e prevenir erros é recomendável⁵².

Todos os PIs retornados e vencidos devem ser mantidos em quarentena até alocação final (retorno ao patrocinador ou destruição), ou seja, têm que ser separados do estoque ativo e identificados. Em caso de desvio de temperatura, o PI deve ser mantido em quarentena e ser retornado ao estoque ativo caso o patrocinador autorize¹⁴.

Para prevenir utilização de PI por terceiros, o farmacêutico deve orientar o participante a retornar os PI não utilizados à FEC. Caso venha a óbito, parentes, amigos ou outros profissionais de saúde podem fazer a devolução. Os PIs devolvidos vencidos ou não utilizados devem retornar ao patrocinador ou ser destruídos por empresa especializada⁴⁰. Essas empresas precisam atender à legislação ambiental local¹⁴ e fornecer documentos que comprovem a destruição⁵³.

Indicadores de qualidade

A FEC deve possuir um plano de controle de qualidade para garantir BPC e assim permitir a segurança do participante e o uso adequado dos PIs^{10,14}.

Toda a documentação constitui parte essencial do sistema de qualidade e deve estar facilmente disponível³³. As atividades de gerenciamento da FEC precisam estar definidas em seu organograma³⁰, e toda documentação deve ser arquivada em segurança e estar acessível apenas à equipe de farmácia, aos monitores, auditores e inspetores de órgãos regulatórios¹⁴. Os documentos deverão ser atualizados periodicamente e retidos por até dois anos após a última aprovação de solicitação de comercialização, ou ao menos dois anos desde a descontinuação formal do desenvolvimento clínico do PI³⁸. Os documentos impressos não podem ser rasurados e qualquer alteração deve ser feita de acordo com o acrônimo ALCOA-C (atribuível: responsável pela entrada de dados facilmente verificável; legível: dados sem rasuras e legíveis; contemporâneo: informações documentadas no momento em que ocorreram; original: documento fonte é o primeiro local de registro da informação; acurado: dados consistentes, de modo que representem os fatos tal qual ocorreram), que preconiza a qualidade e integridade dos dados coletados em estudos clínicos⁵⁴.

O procedimento operacional padrão (POP) fornece instruções detalhadas e escritas para asse-

gurar uniformidade na execução de uma função específica, e são documentos essenciais de acordo com as normas de BPC e da Anvisa^{4,5,38,55}. O estabelecimento de POPs para a condução de ensaios clínicos é essencial para padronizar os processos, servindo de base para treinamento, rastreabilidade e qualidade⁵⁶. A FEC deve elaborar POPs que descrevam os procedimentos gerais de farmácia que governam todo o ciclo de assistência farmacêutica, ou ainda POPs específicos por estudo.

Idealmente, o controle de temperatura deve ser realizado por dois diferentes sistemas: dispositivos eletrônicos de registro de dados contínuos e controle manual diário das temperaturas máxima e mínima. Dependendo do país, existem diferentes definições regulatórias para “temperatura ambiente” e “cadeia de frio”. Segundo a *Farmacopeia brasileira*, as condições de temperatura são definidas como: congelador (-20°C-0°C), refrigerador (2°C-8°C) e temperatura ambiente (15°C-30°C)⁵⁷. Independentemente da definição, a área de armazenamento deve seguir as condições de temperatura determinadas para cada PI.

A FEC deve ser equipada com um sistema de alarme de acesso remoto para detectar temperaturas fora da faixa permitida. Esse sistema permite monitoramento quando a farmácia está fechada, alertando para casos de falha de energia ou mal funcionamento de equipamentos¹⁴.

O controle de umidade deve seguir a mesma periodicidade do controle de temperatura. Segundo as normas brasileiras, a umidade de uma sala de armazenamento deve ser mantida entre 40% e 65%. O valor máximo de operação deverá ser de 65%, com exceção das áreas de acesso que poderão operar em até 70%⁵⁸.

A FEC poderá passar por inspeções de agências reguladoras, além de monitorias e auditorias promovidas pelo patrocinador^{2,55}. No caso de achados de não conformidade, os mesmos deverão ser respondidos e ações corretivas deverão ser implementadas³⁸. Devido à pandemia de COVID-19, a Anvisa passou a adotar mecanismos de inspeção remota, em substituição à inspeção sanitária presencial para fins de cumprimento de BPC⁵⁹.

Discussão

Neste estudo foi possível sintetizar diretrizes para organização, funcionamento e avaliação de FEC no Brasil a partir de uma revisão de escopo. Poucos documentos referentes à FEC foram encontrados, principalmente na literatura nacional, indicando uma lacuna nessa área de conhecimento.

Contudo, a existência de documentos referentes a outras áreas da farmácia, sobretudo as normas e resoluções da Anvisa e a legislação internacional, nos permitiu propor estas diretrizes, que, de acordo com nosso conhecimento, são inéditas e servem como referência para centros de ensaios clínicos no Brasil que estão sendo estruturados ou àqueles que precisam reestruturar a FEC. Além disso, a sistematização dos resultados por meio da metodologia de Ishikawa foi inovadora e permitiu a identificação dos pontos críticos para a FEC.

No Brasil, as diretrizes e normas regulamentadoras de ensaios clínicos, tanto no âmbito ético (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) quanto no técnico (Anvisa), são fundamentadas pelos principais documentos internacionais que emanaram declarações e diretrizes sobre pesquisas que envolvem seres humanos, como o Código de Nuremberg, a Declaração dos Direitos do Homem, a Declaração de Helsinque (em todas as suas versões) e o Acordo Internacional sobre Direitos Civis e Políticos da ONU, aprovado pelo Congresso Nacional Brasileiro em 1992⁴⁸. Ressalta-se ainda que o Brasil é signatário do Documento das Américas da Organização Panamericana de Saúde, e portanto os centros de ensaios clínicos brasileiros que participam de estudos multicêntricos internacionais devem seguir as diretrizes de Boas Práticas Clínicas do ICH⁵.

Para o aspecto infraestrutura e recursos materiais, 11 documentos foram selecionados para sumarizar os requisitos necessários em uma FEC. A infraestrutura e os recursos materiais da FEC devem atender às especificidades dos ensaios clínicos conduzidos. Muitos centros de ensaios clínicos no Brasil estão inseridos em instituições públicas, onde muitas vezes há restrições orçamentárias e de espaço físico, que deve ser suficiente para recebimento, armazenamento e dispensação dos PIs. Estudos de maior complexidade, em que o PI é um medicamento injetável ou vacina, requerem alto investimento na compra e manutenção de equipamentos, além de recursos humanos qualificados. Nesses casos, deve-se ponderar o custo-benefício da terceirização desses serviços por farmácias especializadas que atendam às BPC. Sistemas informatizados de acesso remoto, como plataforma de compartilhamento de arquivos e controle de temperatura por aplicativos, além de facilitarem o trabalho do farmacêutico, tornam-se cada vez mais essenciais no contexto da pandemia de COVID-19.

No âmbito dos recursos humanos, 12 documentos foram considerados relevantes. Em uma FEC, o profissional farmacêutico é o personagem

principal, conforme destacado pelo CFF¹². De forma mais ampla, o farmacêutico desempenha papel fundamental nos ensaios clínicos, colaborando diretamente na assistência farmacêutica, o que inclui garantia dos processos de gestão de aquisição, armazenamento e dispensação do PI, atenção farmacêutica, adesão ao PI e segurança dos participantes. Contudo, não há norma nacional que disponha claramente sobre a obrigatoriedade do farmacêutico para o gerenciamento do PI. O Documento das Américas inclui o farmacêutico como um dos profissionais responsáveis por esse procedimento, que pode ser delegado a outro profissional de saúde^{5,38}. Na prática, em muitos centros de ensaios clínicos o gerenciamento do PI não é realizado pelo farmacêutico, mas por outros profissionais responsáveis pela coordenação do estudo, como enfermeiros e biólogos, ou o próprio investigador principal. Justifica-se que, a exemplo dos dispensários, os centros utilizam esses medicamentos exclusivamente para uso investigacional. Como tais medicamentos são dispensados sob receita aos participantes de pesquisa, sem finalidade comercial ou ambulatorial, não haveria a obrigatoriedade da assistência de profissional farmacêutico. Em ensaios clínicos conduzidos pelo NIH, a presença do farmacêutico é obrigatória, e recomendamos que essa diretriz seja seguida no Brasil.

O PI é central em um ensaio clínico, principalmente em estudos para fins de registro, e o farmacêutico deve ter conhecimento sobre as suas características conhecidas a partir estudos anteriores, tais como dose, estabilidade, eventos adversos e interações medicamentosas. Isso permite o planejamento com relação a área de armazenamento, controle de temperatura e umidade, preparação e dispensação do produto. Apenas cinco documentos incluídos nesta revisão abordavam questões referentes ao PI. Isso pode refletir a consolidação do conhecimento na área farmacêutica que compreende a garantia da qualidade do PI durante toda sua vida útil, desde a fabricação em laboratórios até sua utilização pelos participantes dos ensaios clínicos. Além disso, cada PI possui particularidades que muitas vezes não podem ser generalizadas em normas ou diretrizes, sendo necessário seguir as disposições do protocolo do estudo, da brochura do investigador ou bula.

O ciclo de assistência farmacêutica nos ensaios clínicos é um ponto-chave no funcionamento da FEC, sendo abordado em metade das publicações (N = 25) selecionadas. Neste ciclo,

todos os procedimentos do cuidado do PI, da requisição ao destino final, tem como objetivo principal a manutenção da segurança dos participantes e da confidencialidade, tendo em vista os principais marcos éticos em pesquisa em seres humanos, como a Código de Nuremberg, a Declaração de Helsinque e o Relatório de Belmont⁴⁸. Ressalta-se também a importância da coleta fidedigna dos dados obtidos, pois os resultados dos ensaios clínicos servirão de subsídios para o registro de um novo medicamento ou alteração de registro existente. Nesse contexto, erros nas etapas de preparação e dispensação do PI ou a baixa adesão decorrente de aconselhamento farmacêutico inadequado podem impactar os resultados finais de efetividade e segurança do estudo.

A garantia da qualidade da FEC é essencial para o funcionamento e credibilidade de um centro de ensaios clínicos. Por ser um dos setores mais críticos, a FEC é periodicamente monitorada, auditada e inspecionada. É essencial que procedimentos periódicos de controle de qualidade sejam realizados, incluindo a elaboração de indicadores de qualidade, evitando erros, garantindo a qualidade do PI e seguindo as BPC, as normas éticas e o protocolo do estudo. Para esse item, 14 publicações foram selecionadas, em sua maioria diretrizes e normas nacionais.

Este estudo apresenta algumas limitações. As informações aqui sistematizadas foram obtidas por ampla busca em 12 bases de dados, além de sítios de entidades reguladoras nacionais e de saúde pública internacionais. Contudo, poucos documentos referentes à FEC foram encontrados, principalmente na literatura nacional, indicando uma lacuna nessa área do conhecimento. A inclusão de documentos referentes a outras áreas da farmácia e a legislação internacional nos permitiu propor estas diretrizes. Este estudo foi baseado apenas em documentos encontrados na literatura, não sendo consultados centros de pesquisa quanto aos protocolos e procedimentos operacionais internos adotados junto à FEC.

Nossos resultados sintetizam informações para o funcionamento, a organização e a avaliação de FEC no Brasil, e corroboram a necessidade da inclusão do profissional farmacêutico no ciclo da assistência farmacêutica no contexto de ensaios clínicos. Além disso, estes resultados podem auxiliar na criação de POP para o funcionamento da FEC, e de instrumentos que facilitem o controle de qualidade e a preparação para monitorias, auditorias e inspeções.

Colaboradores

VRT Ribeiro, LMS Marins e TS Torres foram responsáveis pela concepção do estudo, busca e seleção dos documentos. VRT Ribeiro, LMS Marins, TS Torres, RPN Silva, RB Araujo, GG Costa, ACV Vieira e DS Geraldo realizaram a extração dos dados. VRT Ribeiro, LMS Marins, L Guaraldo e TS Torres elaboraram a versão inicial do artigo. Todos os autores participaram da revisão crítica e aprovação final do artigo para publicação.

Financiamento

TS Torres recebe apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Referências

Referências

1. U.S. Food & Drug Administration. Step 3: Clinical Research [Internet]. [cited 2021 ago 25]. Available from: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>
2. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 9 de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a Realização de Ensaio Clínicos com Medicamentos no Brasil. *Diário Oficial da União* 2015; 3 mar.
3. National Institutes of Health, U.S. National Library of Medicine [Internet]. [cited 2021 ago 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Anvisa. Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em Centros de Ensaio Clínico: Guia Nº35, versão 1 [Internet]. 2020. [acessado 2021 ago 25]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/manuais-e-guias/guia-inspecao-bpc-no-35-anvisa-versao-1.pdf/view>
5. International Council for Harmonisation of technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2) [Internet]. 2016. [cited 2021 ago 25]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
6. Brasil. Lei nº 5.991 de 11 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos, correlatos e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 1973; 19 dez.
7. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Portaria nº 4.283 de 30 de dezembro 2010. Aprova as diretrizes e estratégias para organização, fortalecimento e aprimoramento das ações e serviços de farmácia no âmbito dos hospitais. *Diário Oficial da União* 2010; 30 dez.
8. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 44 de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2009; 17 ago.
9. Brasil. Lei nº 13.021 de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. *Diário Oficial da União* 2014; 11 ago.
10. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. RES nº 338 de 6 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. *Diário Oficial da União* 2004; 20 mai.
11. Barberato LC, Scherer MD A, Lacourt RMC. O farmacêutico na atenção primária no Brasil: uma inserção em construção. *Cien Saude Colet* 2019;24(10):3717-3726.
12. Brasil. Conselho Federal de Farmácia. RES nº 509 de 29 de julho de 2009: Regula a atuação do farmacêutico em centros de pesquisa clínica, organizações representativas de pesquisa clínica, Indústria ou outras instituições que realizem pesquisa clínica. *Diário Oficial da União* 2009; 6 ago.

13. Torres TS, Luz PM, Coelho LE, Jalil C, Falco GG, Sousa LP, Jalil J, Bezerra DRB, Cardoso SW, Hoagland B, Struchiner CJ, Veloso VG, Grinsztejn B. SARS-CoV-2 testing disparities across geographical regions from a large metropolitan area in Brazil: Results from a web-based survey among individuals interested in clinical trials for COVID-19 vaccines. *Braz J Infect Dis* 2021; 25(4):101600.
14. National Institutes of Health, Division of AIDS, Pharmaceutical Affairs Branch. Pharmacy Guidelines and Instructions for DAIDS Clinical Trials Networks [Internet]. 2021 [cited 2021 ago 25]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/Pharmacy-Guidelines-Instructions-DAIDS-Clinical-Trials-Networks.pdf>
15. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Social Res Method* 2005; 8(1):19-32.
16. Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, McInerney P, Godfrey CM, Khalil H. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evidence Synthesis* 2020; 18(10):2119-2126.
17. PRISMA. Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. [Internet]. [cited 2021 set 10]. Available from: <http://www.prisma-statement.org/Extensions/ScopingReviews>
18. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. Gestão do Estoque Regulatório [Internet]. [acessado 2021 ago 25]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/gestao-do-estoque>
19. Saeger A, Probert C, Feys B. The Ishikawa Diagram: identify problems and take action. 50minutes.com; 2015.
20. Mehta S, Singh K, Goyal V. Phase I (first-in-man) prophylactic vaccine's clinical trials: Selecting a clinical trial site. *Perspect Clin Res* 2015; 6(2):77-81.
21. Mercosul. RES nº 49 de 18 de junho de 2002. Regulamento Técnico MERCOSUL sobre Boas Práticas de Distribuição de Produtos Farmacêuticos; 2002.
22. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinas para Uso Humano em farmácias. *Diário Oficial da União* 2007; 9 out.
23. Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde. Padrões Mínimos para Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, 3ª edição [Internet]. 2017. [acessado 2021 ago 25]. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/site/public/docs/padros.pdf>
24. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 50 de 21 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. *Diário Oficial da União* 2002; 20 mar.
25. Leite SN, Manzini F, Álvares J, Guerra Junior AA, Costa EA, Acúrcio FA, Guibu IA, Costa KS, Karnikowski MGO, Soeiro OM, Farias MR. Infrastructure of pharmacies of the primary health care in the Brazilian Unified Health System: analysis of PNAUM – Services data. *Rev Saude Publica* 2017; 51(Suppl. 2):13s.
26. Barbosa MM, Garcia MM, Nascimento RCRM, Reis EA, Guerra Junior AA, Acúrcio FDA, Alvares J. Avaliação da infraestrutura da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais. *Cien Saude Colet* 2017; 22(8):2475-2486.
27. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 214 de 12 de dezembro de 2006. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. *Diário Oficial da União* 2006; 12 dez.
28. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 222 de 28 de março de 2018. Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2018; 29 mar.
29. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 220 de 21 de setembro de 2004. Regulamento Técnico de Funcionamento para os Serviços de Terapia Antineoplásica. *Diário Oficial da União* 2004; 23 set.
30. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 509 de 27 de maio de 2021. Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde. *Diário Oficial da União* 2021; 27 mai.
31. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 7 de 24 de fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2010; 25 fev.
32. La H-O, Choi S, Lee S-K, Ryu B-E, Han O-Y. Current status and future directions for clinical trials pharmacy. *Yakugaku Zasshi* 2011; 131(6):969-975.
33. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 204 de 14 de novembro de 2006. Dispõe sobre o Regulamento técnico das Boas Práticas de Distribuição e fracionamento de insumos farmacêuticos. *Diário Oficial da União* 2006; 16 nov.
34. Brasil. Conselho Federal de Farmácia. RES nº 711 de 30 de julho de 2021. Dispõe sobre o Código de Ética Farmacêutica, o Código de Processo Ético e estabelece as infrações e as regras de aplicação das sanções disciplinares. *Diário Oficial da União* 2021; 11 ago.
35. Brasil. Conselho Federal de Farmácia. Portaria nº 1.017 de 23 de dezembro de 2002. Obrigatoriedade de RF Farmacêutico em hospitais integrantes do SUS.
36. Brasil. Conselho Federal de Farmácia. RES nº 585 de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2013; 25 set.
37. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 301 de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União* 2019; 22 ago.
38. Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas [Internet]. 2005. [acessado 2021 ago 25]. Disponível em: https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/boas_praticas_clinicas_opas.pdf
39. Santos PM, Oliveira MGG, Costa LA, Noblat L. La investigación clínica con medicamentos: una oportunidad práctica para el farmacéutico hospitalario. *Farmacia Hospit* 2006; 30(2):124-129.

40. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. IN nº 45 de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Experimentais. *Diário Oficial da União* 2019; 22 ago.
41. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 71 de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para rotulagem de medicamentos. *Diário Oficial da União* 2009; 23 dez.
42. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 548 de 30 de agosto de 2021. Dispõe sobre a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil. *Diário Oficial da União* 2009; 31 ago.
43. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 172 de 08 de setembro de 2017. Dispõe sobre os procedimentos para a importação e a exportação de bens e produtos destinados à pesquisa científica ou tecnológica e à pesquisa envolvendo seres humanos, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2017; 12 set.
44. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 10 de 21 de março de 2011. Dispõe sobre a garantia da qualidade de medicamentos importados e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2011; 24 mar.
45. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 360 de 27 de março de 2020: Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 304, de 17 de setembro de 2019, que dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos. *Diário Oficial da União* 2020; 31 mar.
46. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 430 de 8 de outubro de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos. *Diário Oficial da União* 2020; 9 out.
47. Khandoochai A, Poi M, Kelley K, Mirtallo J, Lopez B, Griffith N. National survey of comprehensive pharmacy services provided in cancer clinical trials. *Am J Health-System Pharm* 2017; 74(Suppl. 2):S35-S41.
48. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. RES nº 466 de 12 de dezembro de 2012. Aprova as Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. *Diário Oficial da União* 2013; 13 jun.
49. Costa J de M, Torres TS, Coelho LE, Luz PM. Adherence to antiretroviral therapy for HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *J Intern AIDS Soc* 2018; 21(1):e25066.
50. Littauer SL, Dixon DL, Mishra VK, Sisson EM, Salgado TM. Pharmacists providing care in the outpatient setting through telemedicine models: a narrative review. *Pharm Pract (Granada)* 2017; 15(4):1134.
51. Hoagland B, Torres TS, Bezerra DRB, Benedetti M, Pimenta C, Veloso VG, Grinsztejn B. High acceptability of PrEP teleconsultation and HIV self-testing among PrEP users during the COVID-19 pandemic in Brazil. *Braz J Inf Dis* 2021; 25(1):101037.
52. Cardoso ASF, Muller S, Echer IC, Rabelo-Silva ER, Boni FG, Ribeiro AS. Elaboração e validação de checklist para administração de medicamentos para pacientes em protocolos de pesquisa. *Rev Gaucha Enferm* 2019; 40(spe.):e20180311.
53. Rio de Janeiro. Conselho Estadual de Meio Ambiente do Rio de Janeiro. RES nº 79 de 7 de março de 2019. Norma operacional para o sistema online de mapeamento de transporte de resíduos - Sistema MTR.
54. Conduct Science. ALCOA-C [Internet]. [acessado 2021 ago 26]. Disponível em: <https://conductscience.com/portfolio/alcoa-c/>
55. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. IN nº 20 de 02 de outubro de 2017. Dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos. *Diário Oficial da União* 2017; 3 out.
56. Barbosa CM, Zuliani Mauro MF, Bavaresco Cristóvão SA, Mangione JA. A importância dos procedimentos operacionais padrão (POPs) para os centros de pesquisa clínica. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(2):134-135.
57. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. *Farmacopeia Brasileira*; 6ª edição [Internet]. 2019. [acessado 2021 ago 25]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/7985json-file-1>
58. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. Resolução -RE nº 9 de 16 de janeiro de 2003. Orientação técnica elaborada por grupo técnico assessor sobre padrões referenciais de qualidade do ar interior em ambientes climatizados artificialmente de uso público e coletivo. *Diário Oficial da União* 2003; 20 jan.
59. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Anvisa. RDC nº 449 de 15 de dezembro de 2020. Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro 2015, que aprova o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. *Diário Oficial da União* 2020; 17 dez.

Artigo apresentado em 14/09/2021

Aprovado em 25/04/2022

Versão final apresentada em 27/04/2022

Editores-chefes: Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva