

Orientações de melhores práticas para ensaios clínicos

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
Região das Américas

Orientações de melhores práticas para ensaios clínicos

Versão oficial em português adaptada da obra original em inglês: *Guidance for best practices for clinical trials*;
© Organização Mundial da Saúde, 2024, ISBN: 978-92-4-009771-1 (versão eletrônica)

Orientações de melhores práticas para ensaios clínicos

ISBN: 978-92-75-72973-1 (PDF)

ISBN: 978-92-75-22973-6 (versão impressa)

© **Organização Pan-Americana da Saúde, 2025**

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível nos termos da licença Atribuição-NãoComercial-Compartilhalgual 3.0 Organizações Intergovernamentais da Creative Commons ([CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/)).

De acordo com os termos da licença, é permitido copiar, redistribuir e adaptar a obra para fins não comerciais, desde que se utilize a mesma licença ou uma licença equivalente da Creative Commons e que ela seja citada corretamente, conforme indicado abaixo. Nenhuma utilização desta obra deve dar a entender que a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) endossa uma determinada organização, produto ou serviço. Não é permitido utilizar o logotipo da OPAS.

Adaptações: em caso de adaptação da obra, deve-se acrescentar, juntamente com a forma de citação sugerida, o seguinte aviso legal: “Esta publicação é uma adaptação de uma obra original da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). As opiniões expressas nesta adaptação são de responsabilidade exclusiva dos autores e não representam necessariamente a posição da OPAS”.

Traduções: em caso de tradução da obra, deve-se acrescentar, juntamente com a forma de citação sugerida, o seguinte aviso legal: “Esta publicação não é uma obra original da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). A OPAS não assume nenhuma responsabilidade pelo conteúdo nem pela exatidão da tradução”.

Citação sugerida: Organização Pan-Americana da Saúde. Orientações de melhores práticas para ensaios clínicos. Washington, D.C.; 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.37774/9789275729731>.

Dados da catalogação: podem ser consultados em: <http://iris.paho.org>.

Vendas, direitos e licenças: para adquirir publicações da OPAS, entrar em contato com sales@paho.org. Para solicitações de uso comercial e consultas sobre direitos e licenças, ver www.paho.org/es/publicaciones/permisos-licencias.

Materiais de terceiros: caso um usuário deseje reutilizar material contido nesta obra que seja de propriedade de terceiros, como tabelas, figuras ou imagens, cabe a ele determinar se necessita de autorização para tal reutilização e obter a autorização do detentor dos direitos autorais. O risco de ações de indenização decorrentes da violação de direitos autorais pelo uso de material pertencente a terceiros recai exclusivamente sobre o usuário.

Avisos legais gerais: as denominações utilizadas nesta publicação e a forma como os dados são apresentados não implicam nenhum juízo, por parte da OPAS, com respeito à condição jurídica de países, territórios, cidades ou zonas ou de suas autoridades nem com relação ao traçado de suas fronteiras ou limites. As linhas tracejadas nos mapas representam fronteiras aproximadas sobre as quais pode não haver total concordância.

A menção a determinadas empresas comerciais ou aos nomes comerciais de certos produtos não implica que sejam endossados ou recomendados pela OPAS em detrimento de outros de natureza semelhante. Salvo erro ou omissão, nomes de produtos patenteados são grafados com inicial maiúscula.

A OPAS adotou todas as precauções razoáveis para confirmar as informações constantes desta publicação. Contudo, o material publicado é distribuído sem nenhum tipo de garantia, expressa ou implícita. O leitor é responsável pela interpretação do material e seu uso; a OPAS não poderá ser responsabilizada, de forma alguma, por qualquer prejuízo causado por sua utilização.

EIH/SK/2025

Sumário

Prefácio	iv
Agradecimentos	vi
Siglas	viii
Resumo executivo	ix
1. Introdução	1
1.1 Pesquisa clínica: importância e tipos	2
1.2 Determinação dos efeitos do tratamento: estudos observacionais versus ensaios clínicos	3
1.3 O ambiente de ensaios clínicos: um cenário em evolução	4
1.4 Desafios persistentes para a viabilização de ensaios clínicos	5
1.5 Etapas necessárias para melhorar a geração de evidências	9
2. Principais considerações científicas e éticas para ensaios clínicos	11
2.1 Bons ensaios clínicos são concebidos para produzir respostas cientificamente sólidas para perguntas pertinentes	12
2.2 Bons ensaios clínicos respeitam os direitos e o bem-estar dos participantes	21
2.3 Bons ensaios clínicos são colaborativos e transparentes	24
2.4 Bons ensaios clínicos são concebidos para serem viáveis em seu contexto	26
2.5 Bons ensaios clínicos controlam a qualidade de maneira efetiva e eficiente	27
3. Orientações para o fortalecimento do ecossistema de ensaios clínicos	29
3.1 Pilares do ecossistema de ensaios clínicos	30
3.2 Temas transversais do ecossistema de ensaios clínicos	40
4. Conclusão	45
Anexos	47
Anexo 1. Disposições para um financiamento e aprovação rápida de ensaios randomizados para gerar boas evidências durante emergências	48
Anexo 2. Recomendações para Estados Membros, financiadores de pesquisa e pesquisadores	51
Referências	60

Prefácio

Uma das principais funções da Organização Mundial da Saúde (OMS) é apoiar o fortalecimento das capacidades nacionais no setor de saúde. A OMS considera que o fortalecimento dos ecossistemas de pesquisa e desenvolvimento (P&D) liderados pelos países para promover as ciências da saúde e facilitar um acesso mais rápido e mais equitativo a intervenções de saúde seguras e efetivas é de extrema importância para a saúde da população e o bem-estar econômico de um país. Os ensaios clínicos são um componente essencial de um forte ecossistema de P&D liderado pelos países.

Atualmente, a burocracia desnecessária, os processos de aprovação descoordenados e a falta de um ambiente propício constituem barreiras em alguns países. Como resultado, esses fatores retardam e impedem um acesso equitativo das pessoas a inovações em saúde que podem salvar e transformar vidas. Em 2022, a Assembleia Mundial da Saúde adotou a Resolução WHA75.8, sobre o fortalecimento dos ensaios clínicos para fornecer evidências de alta qualidade sobre intervenções de saúde e melhorar a qualidade e a coordenação em pesquisa, que instou a OMS a desenvolver estas orientações. O foco principal destas orientações é abordar as prioridades de saúde pública por meio da pesquisa clínica e de saúde pública. Além disso, estas orientações concentram-se particularmente em atender às necessidades de saúde dos países em desenvolvimento de maneira equitativa. É importante ressaltar que o aumento da capacidade de realização de ensaios clínicos é essencial para todos os países, e muitos ganhos em eficiência são possíveis em países de alta renda, bem como em países de média e baixa renda. Portanto, as reformas reivindicadas podem ter um grande impacto em todo o mundo.

Estas orientações incluem várias recomendações. Em primeiro lugar, o envolvimento de pacientes, participantes e comunidades é colocado no centro das fases de planejamento e implementação do ensaio, de forma a garantir que a pesquisa atenda às necessidades do público e continue a ser percebida como confiável. Em segundo lugar, foram incluídas novas e importantes recomendações sobre reformas que viabilizam ensaios com populações sub-representadas, como crianças, gestantes e pessoas idosas. Em terceiro lugar, as orientações estabelecem formas de focar o delineamento e a supervisão dos ensaios nos principais aspectos científicos e éticos que determinam se os ensaios são éticos, eficientes e informativos. Nesse ponto, são propostas abordagens proporcionais em função dos riscos, abandonando uma supervisão ou auditoria igual para todos os casos e passando a adotar abordagens adaptadas conforme o risco.

Pela primeira vez em um documento de orientações da OMS, são fornecidas recomendações práticas que podem ajudar as autoridades sanitárias nacionais, autoridades reguladoras, financiadores e outros interessados na melhor forma de promover os ensaios clínicos e a pesquisa para viabilizar a geração de evidências sobre intervenções de saúde. A continuidade do apoio interno e dos recursos é a única maneira de financiar essa transformação. Recomendações de longa data, também mencionadas em resoluções anteriores da Assembleia Mundial da Saúde, de um gasto mínimo de 2% dos orçamentos de saúde em ciência e P&D e 5% da assistência ao desenvolvimento relacionado à saúde em pesquisa não foram cumpridas por muitos países. Em outros países, são necessários recursos para uma reforma, em vez da oferta de apoio a processos descoordenados.

Os países que optarem por priorizar e disponibilizar recursos para um ecossistema reformado de pesquisa clínica, viabilizando o trabalho de seus pesquisadores clínicos com contribuições do setor público, do setor privado e das comunidades locais, obterão grandes benefícios. Exemplos incluem:

- Maior confiança entre o público e a comunidade de pesquisa em saúde;
- Melhores evidências geradas localmente para profissionais clínicos e decisões em saúde pública;
- Melhores desfechos de saúde, acesso mais rápido e mais equitativo à inovação e a produtos médicos que são mais bem adaptados às necessidades individuais dos pacientes e, portanto, avanço em direção aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) relacionados à saúde;
- Resiliência e segurança em âmbito nacional, incluindo um ecossistema de ensaios clínicos mais robusto que garanta uma resposta mais rápida a crises de saúde;
- Populações mais saudáveis e economias mais produtivas;
- Benefícios econômicos de um ecossistema próspero de ciência e inovação que oferece oportunidades de emprego e gera novas empresas de pequeno e médio porte, além de investimentos do setor privado.

Em coordenação e colaboração com seus parceiros, a OMS está comprometida em fornecer apoio aos países que desejem aplicar estas orientações para reformar, melhorar e agilizar seus processos de supervisão e aprovação e, assim, fortalecer seu sistema de pesquisa clínica.

Jeremy Farrar

Diretor Científico

Organização Mundial da Saúde

Agradecimentos

A Secretaria da OMS agradece a todos os Estados Membros por suas orientações e liderança. Além disso, reconhece com gratidão as valiosas contribuições de muitos indivíduos e parceiros durante o desenvolvimento deste documento. A Secretaria consultou as partes interessadas sobre os documentos de orientação existentes mais relevantes no que se refere a melhores práticas relacionadas a ensaios clínicos. Agradecemos a permissão do Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS, na sigla em inglês) (1) e da Good Clinical Trials Collaborative (GCTC) (2) para incorporação ou adaptação de suas orientações.

O desenvolvimento das orientações na Secretaria da OMS foi supervisionado por Jeremy Farrar, Diretor Científico, e John Reeder, Diretor do Departamento de Pesquisa em Saúde, Divisão de Ciências. Vasee Moorthy, Assessor Sênior do Departamento de Pesquisa em Saúde, liderou o processo geral de desenvolvimento com o inestimável apoio de Wei Zhang, funcionária técnica desse mesmo departamento.

O Grupo Técnico Assessor (GTA) para a Elaboração de Melhores Práticas para Ensaios Clínicos foi constituído por meio de uma chamada pública para indicação de candidatos. Os membros do GTA são Akbar Fotouhi (Universidade de Ciências Médicas de Teerã, República Islâmica do Irã), Evelyn Gitau (Centro Africano de Pesquisa em População e Saúde, Etiópia), Herman Goossens (Universidade da Antuérpia, Bélgica), Marian Knight (Universidade de Oxford, Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte), Roli Mathur (Conselho Indiano de Pesquisa Médica, Índia), Ann Meeker-O'Connell (Especialista independente, Estados Unidos da América), Sharon Nachman (Stony Brook Children's Hospital, Estados Unidos da América), John Norrie (Universidade de Edimburgo, Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte), Thomas Nyirenda (Parceria entre a Europa e os Países em Desenvolvimento para a Realização de Ensaios Clínicos, África do Sul), CS Pramesh (Tata Memorial Centre, Índia), Fiona Russell (Universidade de Melbourne, Austrália), Sofia P. Salas (Universidad del Desarrollo, Chile), Karla Soares-Weiser (Cochrane, Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte), Fergus Sweeney (Especialista independente, Irlanda), Huixia Yang (Peking University First Hospital, China) e Nonhlanhla Yende-Zuma (Centre for the AIDS Program of Research, África do Sul). Eles forneceram assessoria técnica essencial durante todo o processo. Também recebemos assessoria de An-Wen Chan, presidente do grupo consultivo da Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos (ICTRP).

A OMS reconhece a contribuição significativa de Christina Reith, professora associada do Departamento de Saúde Populacional Nuffield, Universidade de Oxford, Reino Unido, por seu amplo apoio referente à redação técnica durante os estágios de elaboração e consolidação, que foi fundamental para o desenvolvimento das orientações. A OMS também reconhece a valiosa contribuição técnica e a revisão crítica fornecidas por colegas dos escritórios regionais e da sede, incluindo o Escritório Regional da OMS para África: Joseph Chukwudi Okeibunor; Escritório Regional da OMS para as Américas: Luis Gabriel Cuervo Amore, Ludovic Reveiz, Carla Saenz; Escritório Regional da OMS para o Mediterrâneo Oriental: Arshad Altaf e Arash Rashidian; Escritório Regional da OMS para a Europa: Marge Reinap; Escritório Regional da OMS para o Sudeste Asiático: Manju Rani; Escritório Regional da OMS para o Pacífico Ocidental: Mengji Chen e Kidong Park; Programa de Emergências de Saúde da OMS: Janet Diaz, Nina Gobat, Ana Maria Henao Restrepo, Jamie Rylance e Steven Mcgloughlin; Saúde Digital e Inovação: Alain Labrique; Gênero, Direitos e Equidade - Diversidade, Equidade e Inclusão: Shirin Heidari; Programas Mundiais de HIV, Hepatite e ISTs: Nathan Ford; Programa Global de Malária: Lindsey Wu; Programa Global de Tuberculose: Francesca Conradie, Fuad Mirzayey, Samuel Schumacher e Matteo Zignol; Sistemas de Vigilância e Inteligência para Emergências de Saúde: Chikwe Ihekweazu; Imunização, Vacinas e Biológicos: Joachim Maria Hombach; Saúde Materna, Neonatal, Infantil e Adolescente e Envelhecimento: Nigel Rollins; Saúde Mental e Abuso de Substâncias Psicoativas: Rodrigo Cataldi; Garantia de Qualidade de Normas

e Padrões: Lisa Askie; Regulamentação e Pré-Qualificação: Samvel Azatyan, Marion Laumonier, Hiiti Sillo e Marie Valentin; Pesquisa em Saúde: Tanja Kuchenmueller, Katherine Littler, Ghassan Karam, Martina Penazzato, Andreas Reis e Anna Laura Ross; Saúde Sexual e Reprodutiva e Pesquisa: Avni Amin, Mercedes Bonet Semenas e Mariana Widmer; Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais: Garry Aslanyan, Anna Thorson e Mahnaz Vahedi.

A OMS expressa sua gratidão à GCTC e ao CIOMS pela estreita colaboração durante a redação deste documento, bem como ao Centro Colaborador da OMS para o compartilhamento de informações de pesquisa, aprendizagem eletrônica e desenvolvimento de capacidades, sediado no Centro de Medicina Tropical e Saúde Global, Departamento de Medicina Clínica Nuffield, Universidade de Oxford, Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte, pelo apoio técnico na realização da pesquisa mundial on-line com as partes interessadas sobre barreiras e ações prioritárias para o fortalecimento dos ecossistemas de ensaios clínicos como parte do desenvolvimento das orientações. Agradecemos também às centenas de participantes que contribuíram com valiosos conhecimentos técnicos e percepções por meio da consulta pública on-line e consultas presenciais de âmbito regional e mundial ao longo de 2023 e no início de 2024. Embora não seja possível citar todos os participantes aqui, estas orientações não teriam sido possíveis sem seu apoio e seu conhecimento especializado. Recebemos contribuições dos principais financiadores de pesquisa, autoridades sanitárias nacionais, autoridades nacionais de ética, autoridades reguladoras nacionais, organizações da sociedade civil e organizações não governamentais.

O desenvolvimento destas orientações foi possível graças ao financiamento do programa EDCTP2, apoiado pela União Europeia (UE; número do subsídio CSA2023WHO-3454-WHORCT), com financiamento do Instituto Nacional de Investigação em Saúde e Atenção (NIHR, na sigla em inglês) do Reino Unido (o NIHR é financiado pelo Departamento de Saúde e Assistência Social do Reino Unido). O portfólio de Pesquisa em Saúde Mundial do NIHR apoia a pesquisa aplicada em saúde de alta qualidade para benefício direto e primário de pessoas em países de baixa e média renda, usando o financiamento para desenvolvimento internacional do governo do Reino Unido para apoiar a pesquisa mundial em saúde. As opiniões expressas nesta publicação não são necessariamente as opiniões da EDCTP, do NIHR nem do Departamento de Saúde e Assistência Social do Reino Unido.

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) disponibiliza a tradução e a adaptação para o português desta orientação. A revisão foi realizada pela Unidade de Ciência e Conhecimento para o Impacto do Departamento de Evidência e Inteligência para a Ação em Saúde (EIH/SK) da OPAS e conduzida por Sarah Carracedo e Carla Saenz, sob a liderança de Ludovic Reveiz, com a contribuição de Patricia Saidón, da Unidade de Qualidade e Regulação de Medicamentos e Tecnologias em Saúde do Departamento de Inovação, Medicamentos e Tecnologias em Saúde (IMT/QR) da OPAS, e de Sergio Surugi de Siqueira, membro externo do Comitê de Revisão Ética da OPAS (PAHOERC, na sigla em inglês).

Siglas

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ARN	autoridade reguladora nacional
AVAREF	Fórum Africano de Regulamentação das Vacinas
CEP	comitê de ética em pesquisa
CIOMS	Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas
COVID-19	doença pelo coronavírus 2019
ECR	ensaio clínico randomizado
EDCTP	Parceria entre a Europa e os Países em Desenvolvimento para a Realização de Ensaio Clínicos
GCTC	Good Clinical Trials Collaborative
HIV	vírus da imunodeficiência humana
ICH	Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano
OMS	Organização Mundial da Saúde
P&D	pesquisa e desenvolvimento
PAR	países de alta renda
PBMR	países de baixa e média renda
TB	tuberculose
TDR	Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais do Fundo das Nações Unidas para a Infância/Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento/Banco Mundial/OMS

Resumo executivo

Objetivo

Este documento foi elaborado em resposta às solicitações da Assembleia Mundial da Saúde ao Diretor-Geral da Organização Mundial da Saúde que constam da Resolução WHA75.8 (2022), referente ao fortalecimento dos ensaios clínicos para fornecer evidências de alta qualidade sobre intervenções de saúde e melhorar a qualidade e a coordenação da pesquisa (3), a fim de identificar e propor melhores práticas e outras medidas para fortalecer o ecossistema mundial de ensaios clínicos, além de revisar as orientações existentes e desenvolver novas orientações, conforme necessário, sobre as melhores práticas para ensaios clínicos. Estas orientações atualizam e adaptam o trabalho anterior da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre a capacidade de pesquisa (4) no contexto de ensaios clínicos bem delineados e implementados, conforme previsto na Resolução WHA75.8 (2022). O objetivo é aumentar a eficiência da pesquisa clínica, minimizar a falta de aproveitamento das pesquisas e oferecer orientações sobre ensaios clínicos sustentados que estejam sempre funcionais e ativos para doenças endêmicas e possam ser acionados em situações de emergência ou pandemias.

A Seção 1 faz uma introdução ao tema. Para conhecer as principais considerações científicas e éticas para ensaios bem delineados e implementados, dirija-se diretamente à Seção 2. Para orientações sobre como fortalecer o ecossistema de ensaios clínicos, incluindo o desenvolvimento de capacidades e a resolução de ineficiências, consulte a Seção 3. As recomendações para Estados Membros, financiadores de pesquisa e pesquisadores estão no Anexo 2.

Escopo

Este documento foi elaborado para proporcionar uma orientação aos Estados Membros da OMS e a funcionários de agentes não estatais cujo trabalho esteja de alguma forma relacionado a ensaios clínicos, inclusive no que se refere a planejamento, realização, análise, supervisão, interpretação e financiamento de todos os ensaios clínicos para avaliar os efeitos de qualquer intervenção de saúde para qualquer finalidade e em qualquer contexto. Entre os funcionários, estão incluídos indivíduos responsáveis por educar outras pessoas sobre ensaios clínicos.

O escopo inclui:

- qualquer desenho de ensaio clínico: mas o foco está em ensaios clínicos randomizados, como comparações entre duas ou mais intervenções, em caráter cego ou não e paralelos, em *cluster*, cruzados, fatoriais, em plataforma adaptativa, descentralizados ou com outro tipo de desenho amostral;
- qualquer intervenção de saúde: inclui, entre outras, administração de fármacos, células e outros produtos biológicos e vacinas; procedimentos cirúrgicos ou radiológicos; diagnósticos; uso de dispositivos médicos, intervenções nutricionais; intervenções cognitivas, comportamentais e psicológicas; cuidados de suporte ou preventivos, inclusive mudanças no processo de atenção; intervenções de fisioterapia; abordagens de saúde digital e saúde pública; terapias tradicionais ou herbais; e processos de rastreamento. As intervenções podem ser novas ou preexistentes, mas devem estar sendo usadas de uma maneira diferente (por exemplo, otimizadas ou para novas indicações) ou para obter mais conhecimento sobre as práticas atuais;

- qualquer finalidade: para gerar evidências para a elaboração de diretrizes, recomendações para a prática clínica ou estratégias de saúde pública e avaliações de tecnologias em saúde, entre outras;
- qualquer situação: qualquer contexto geográfico, econômico ou social e incluindo ensaios clínicos baseados em ambientes hospitalares, comunitários ou de atenção primária; ou ainda casos em que a intervenção é administrada diretamente ao participante;
- qualquer função: por exemplo, pesquisadores e profissionais clínicos, grupos de pacientes e do público (incluindo participantes de pesquisa), reguladores e outras autoridades sanitárias nacionais, comitês de ética em pesquisa (CEPs), financiadores de pesquisa e todos os patrocinadores de ensaios (acadêmicos, governamentais, sem fins lucrativos e comerciais).

Muitas vezes, há importantes fatores contextuais ou regulamentos locais, nacionais ou regionais que devem ser considerados, e os órgãos nacionais que trabalham com grupos de pacientes envolvidos e comunidades afetadas têm melhores condições para garantir a adequação de adaptações localmente específicas destas orientações e a conformidade com normas científicas e éticas universais.

Este documento tem como objetivo complementar outras orientações para embasar a implementação de normas éticas e científicas universais no contexto de ensaios clínicos, com foco em populações sub-representadas; não representa uma norma legal e não substitui nenhuma orientação existente. Especificamente, estas orientações têm muitos conceitos e princípios em comum com as orientações produzidas pelo Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH, na sigla em inglês) (5), especialmente o guia ICH E8(R1), que contém considerações gerais para ensaios clínicos (6), a versão preliminar do guia ICH E6(R3), sobre boas práticas clínicas (7), e o guia ICH E9, que aborda princípios estatísticos (8), bem como o adendo associado (9). Além disso, este documento compartilha atributos com dois outros documentos recentes de orientação que receberam destaque no processo de consulta pública da OMS em 2022, o documento do Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS, na sigla em inglês) sobre pesquisa clínica em ambientes com recursos limitados (10) e o da iniciativa Good Clinical Trials Collaborative (GCTC) (11). As orientações do CIOMS e da GCTC serviram como fontes para este documento, com as devidas adaptações. Outras fontes assinaladas na consulta foram a Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (AMM), sobre pesquisas clínicas com participantes humanos (12), a Declaração de Taipei da AMM, sobre considerações éticas relativas a bases de dados de saúde e biobancos (13), e as *Diretrizes éticas internacionais para pesquisas relacionadas a saúde envolvendo seres humanos* do CIOMS (2016) (14).

No caso de ensaios clínicos que serão submetidos às autoridades reguladoras, os patrocinadores do ensaio também devem consultar as diretrizes do ICH, em particular a ICH E8(R1) (6) e a ICH E6(R3) (7) e outras diretrizes pertinentes do ICH, juntamente com qualquer orientação pertinente emitida pelas autoridades às quais planejam apresentar a petição. Conforme observado anteriormente, o escopo destas orientações da OMS não se restringe nem a medicamentos nem a ensaios clínicos conduzidos para obter aprovação regulatória.

Estratégia de elaboração

Em março de 2023, sob a orientação do Grupo Técnico Assessor (TAG, na sigla em inglês) da OMS para o Desenvolvimento de Melhores Práticas para Ensaios Clínicos, Vasee Moorthy e Christina Reith redigiram a versão inicial das orientações com base nas diretrizes existentes do CIOMS e da GCTC. O GTA forneceu comentários sobre esse documento preliminar por escrito e durante uma teleconferência em maio de 2023. Esses comentários foram incorporados a uma versão revisada, publicada no site da OMS de julho a setembro de 2023 para consulta pública.

A Secretaria da OMS divulgou a consulta pública sobre a versão preliminar das orientações aos escritórios regionais, programas técnicos pertinentes em sua sede, redes de profissionais, agentes não estatais em relações oficiais com a OMS e outras partes interessadas importantes da área de pesquisa clínica. Foram recebidas 179 respostas de 48 países, aproximadamente 30% delas de partes interessadas do meio acadêmico, seguidas de organizações não governamentais e autoridades sanitárias ou reguladoras nacionais. Além disso, a Secretaria da OMS organizou uma consulta com representantes do setor privado em um evento paralelo durante a 76ª Assembleia Mundial da Saúde e realizou uma sessão informativa para receber comentários dos Estados Membros em setembro de 2023.

Uma pesquisa mundial com as partes interessadas foi lançada em agosto de 2023, em colaboração com o Centro Colaborador da OMS para compartilhamento de informações de pesquisa, aprendizagem eletrônica e desenvolvimento de capacidades, para identificar barreiras na realização de ensaios clínicos e propor ações prioritárias. Cerca de 3 mil participantes de todo o mundo responderam à pesquisa. Os resultados da pesquisa mundial com as partes interessadas foram discutidos em consultas presenciais realizadas em Brasília, Brasil; Lusaka, Zâmbia; Delhi, Índia; Cairo, Egito; Kuala Lumpur, Malásia; e Genebra, Suíça, com a participação de cerca de 300 especialistas e partes interessadas. Essas consultas forneceram informações adicionais para a versão preliminar das orientações para o fortalecimento do ecossistema de ensaios clínicos.

O documento final das orientações, preparado por Vasee Moorthy e Christina Reith, integrou todos os comentários recebidos. Em abril de 2023, foi realizada uma reunião do GTA para revisar a versão final antes de enviá-la para aprovação executiva e publicação.

Foram coletadas declarações de interesse de todos os membros do GTA da OMS que supervisionaram o desenvolvimento das orientações, e todos os interesses relevantes estão divulgados publicamente no site do GTA.

1. Introdução

Serviços comunitários de saúde para pais e filhos em Gyabankrom, Região Central, Gana.

© OMS / Fanjan Combrink



1. Introdução

1.1 Pesquisa clínica: importância e tipos

A pesquisa clínica é indispensável para resolver desafios da saúde pública. Pode-se considerar que os estudos de pesquisa clínica abrangem cinco áreas genéricas de atividade:

- medir a magnitude e a distribuição de um problema de saúde;
- compreender as diversas causas ou determinantes do problema, sejam eles fatores biológicos, comportamentais, sociais ou ambientais;
- elaborar soluções ou intervenções que ajudarão a prevenir, mitigar ou curar o problema;
- implementar ou fornecer soluções por meio de políticas e programas; e
- avaliar o impacto dessas soluções sobre o nível e a distribuição do problema.

Em geral, os estudos clínicos se dividem em dois grupos: não intervencionista e intervencionista.

Os estudos não intervencionistas são de natureza observacional (por isso são também conhecidos como estudos observacionais). Nesses estudos, os desfechos de saúde geralmente são comparados entre os indivíduos que receberam ou foram expostos a um determinado fator e os indivíduos em que isso não ocorreu. Além disso, nos estudos observacionais a alocação para o tratamento ou a exposição não é predeterminada por um protocolo de estudo.

Por outro lado, os estudos clínicos intervencionistas (conhecidos como ensaios clínicos) avaliam os efeitos da alocação prospectiva de participantes a uma ou mais intervenções sobre seus desfechos de

saúde. Para comparar duas ou mais intervenções, um aspecto fundamental dessa alocação prospectiva é o processo de randomização, para ajudar a garantir que a eficácia e a segurança dos tratamentos sejam avaliadas de maneira confiável; a importância crítica disso é discutida na Seção 1.2 e na Seção 2. Esses ensaios clínicos são conhecidos como ensaios clínicos randomizados (ECRs), e a intervenção para a qual um participante é alocado às vezes é denominada “braço” do ensaio clínico. Os ECRs podem envolver a alocação prospectiva de *indivíduos* para intervenções ou a alocação prospectiva de um *grupo* de pessoas (de uma determinada comunidade, escola ou região, por exemplo), também denominados ECRs em *cluster*. No entanto, há algumas circunstâncias em que a alocação prospectiva não permite necessariamente a randomização, como no caso de ensaios clínicos muito no início do desenvolvimento de uma intervenção ou de alguns ensaios oncológicos, de doenças raras e de diagnósticos em que apenas uma intervenção é testada (ou seja, ensaios de “braço único”).

As intervenções dos ensaios clínicos podem incluir, entre outras coisas, a administração de fármacos, células e outros produtos biológicos e vacinas; procedimentos cirúrgicos ou radiológicos; diagnósticos; uso de dispositivos médicos, intervenções nutricionais; intervenções cognitivas, comportamentais e psicológicas; cuidados de suporte ou preventivos, inclusive mudanças no processo de atenção; intervenções de fisioterapia; abordagens de saúde digital e saúde pública; terapias tradicionais ou herbais; e processos de rastreamento. As intervenções podem ser novas ou preexistentes, mas devem estar sendo usadas de uma maneira diferente (por exemplo, otimizadas ou para novas indicações) ou para obter mais conhecimento sobre as práticas atuais. Nos ECRs, as intervenções podem incluir um placebo ou outro comparador (às vezes denominado controle) e podem não oferecer nenhuma intervenção ativa adicional além da prática de rotina ou do tratamento padrão.

Os ensaios clínicos podem ser realizados em qualquer nível do sistema de saúde, desde atendimento em domicílio e atenção de base comunitária e primária até ambientes de atenção secundária ou terciária ou cuidados intensivos.

Além dos tradicionais ECRs de grupos paralelos, há uma série de outros desenhos de ensaios, como ensaios clínicos cruzados, fatoriais, adaptativos e em plataforma. Além disso, há uma ampla variedade de opções para a realização de qualquer um desses desenhos, dependendo da natureza do ensaio. Essas opções podem incluir ensaios descentralizados, ensaios no ponto de atenção e ensaios mais tradicionais baseados na localização do pesquisador ou, mais comumente, uma combinação desses elementos em um único ensaio.

Os ensaios em plataforma, em cesta e de guarda-chuva usam protocolos gerais (15-18) que possibilitam a avaliação simultânea de várias intervenções dentro da mesma estrutura global do ensaio. Os ensaios em plataforma são concebidos para estudar várias intervenções com pessoas com uma ou mais doenças intimamente relacionadas (por exemplo, cânceres causados por subtipos genômicos) ou problemas de saúde semelhantes (por exemplo, pneumonia). Esses ensaios podem usar um grupo controle comum (por exemplo, tratamento A versus tratamento B versus um controle comum) ou, para serem mais eficientes, um desenho fatorial com mais de uma comparação aleatória (por exemplo, tratamento A versus placebo A e tratamento B versus placebo B), de tal forma que alguns participantes podem receber mais de um tratamento ativo, enquanto uma minoria recebe um placebo. Tais ensaios são eficientes e flexíveis, permitindo que o ensaio em andamento seja modificado à luz dos dados acumulados e que novas perguntas de pesquisa sejam introduzidas como modificações, em vez de novos ensaios. Por exemplo, é possível adicionar braços para testar novas intervenções depois que as perguntas iniciais forem abordadas, e os braços existentes podem ser suspensos se ficar evidente que uma intervenção é ineficaz ou prejudicial com base em algoritmos de decisão predefinidos. Os ensaios em plataforma podem ser abertos, com a adição de braços de intervenção em diferentes momentos. Em particular, o advento de grandes ensaios em plataforma adaptativa com características

pragmáticas incorporados aos sistemas de saúde foi fundamental para gerar evidências para o uso de tratamentos na doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19).

Cada vez mais, os ensaios também usam abordagens “descentralizadas” simplificadas (19), em que algumas atividades relacionadas aos ensaios são realizadas nas casas das pessoas ou perto delas, ou intervenções nos pontos de atenção, nos quais o ensaio é realizado em ambientes de prática clínica. Esses ensaios podem abordar questões críticas em ambientes de atendimento clínico, em vez de fazê-lo em ambientes de pesquisa especializada (20).

Todos os ensaios clínicos devem ajudar a resolver incertezas importantes sobre os efeitos das intervenções de saúde. Dependendo do contexto, os resultados podem ser necessários para determinar se é recomendável prosseguir com o desenvolvimento, fazer uma avaliação mais profunda da intervenção ou embasar o processo de autorização regulatória, protocolos clínicos e/ou políticas de saúde. Em cada caso, eventuais incertezas que se apliquem à(s) pergunta(s) específica(s) e que persistam ao final do ensaio clínico devem ser suficientemente pequenas para permitir a tomada de decisões significativas.

1.2 Determinação dos efeitos do tratamento: estudos observacionais versus ensaios clínicos

Tanto os estudos observacionais quanto os ensaios clínicos são muito valiosos na pesquisa clínica e podem inclusive ser complementares. Entretanto, ambos devem ser concebidos e analisados adequadamente e usados no contexto correto (21-24). Estudos observacionais robustos podem ser extremamente úteis para identificar associações de fatores de risco com doenças; bons exemplos disso são a associação do tabagismo com o câncer de pulmão e da pressão arterial e do colesterol com doenças cardiovasculares. Porém, seu valor na avaliação dos efeitos do tratamento é mais limitado. Os estudos observacionais também podem ter um papel importante na identificação de grandes efeitos (adversos ou benéficos) de uma intervenção sobre desfechos de saúde raros que normalmente

seriam inesperados, especialmente efeitos que não tenham uma relação provável com as indicações (ou contraindicações) da intervenção de interesse.

Uma das principais limitações dos estudos observacionais são seus possíveis vieses inerentes. Um dos vieses mais importantes é a presença de um fator de confusão, ou seja, um fator que está associado a uma exposição de interesse (mas não é uma consequência direta dela) e que, de maneira independente, influencia o risco do desfecho de interesse. Por exemplo, pode haver um “fator de confusão por indicação (ou contraindicação)” quando o tratamento tende a ser fornecido com mais (ou menos) frequência a indivíduos com doenças associadas a riscos maiores ou menores do desfecho de interesse. Esse tipo de viés pode produzir estimativas enganosas não apenas com relação ao tamanho, mas também à direção dos efeitos do tratamento. Esses problemas podem persistir mesmo após um ajuste estatístico com base nas diferenças observadas entre diferentes grupos de indivíduos. Da mesma forma, podem surgir vieses devido a diferenças na determinação ou detecção de um desfecho. Além disso, a confiabilidade da lembrança da experiência de exposição ao tratamento pode ser diferente entre pessoas que desenvolvem um determinado desfecho e pessoas em que isso não ocorre. Esses possíveis vieses significam que os estudos observacionais podem não ser confiáveis para determinar os efeitos das intervenções de saúde, especialmente quando (como é comum acontecer) os efeitos do tratamento de interesse são apenas moderados ou nulos (25).

A discussão sobre considerações e métodos de delineamento para evitar vieses e fatores de confusão em estudos observacionais vai além do escopo destas orientações. No entanto, essa limitação é altamente relevante, porque a maioria das intervenções para as doenças graves mais comuns tem efeitos apenas modestos sobre a saúde e a doença, ainda que tenha um grande efeito sobre características intermediárias (por exemplo, exames fisiológicos ou laboratoriais). No entanto, mesmo melhorias modestas na saúde podem ser importantes, especialmente se a intervenção puder ser amplamente usada para uma doença comum ou se várias intervenções com efeitos moderados puderem ser usadas em combinação, desde que os benefícios não sejam substancialmente

neutralizados por efeitos prejudiciais. Portanto, é vital que esses efeitos modestos sejam detectados de uma maneira confiável. Isso requer ensaios clínicos que garantam um controle rigoroso de erros sistemáticos, como vieses e fatores de confusão (o que, em geral, requer métodos adequados de randomização, cegamento e mascaramento, bem como análises estatísticas apropriadas) e controle rigoroso do erro aleatório (o que exige tamanhos de amostra apropriados). Portanto, os ECRs têm um papel central na geração das evidências necessárias para fundamentar o desenvolvimento e a implementação de intervenções de saúde, pois podem determinar com confiança se uma intervenção de saúde é segura e efetiva, ao garantir que quaisquer vieses ou erros aleatórios inerentes ao desenho do estudo sejam pequenos em relação ao efeito esperado do tratamento. Os resultados desses ECRs e as metanálises associadas (nas quais os dados de vários ensaios clínicos que abordam uma pergunta de pesquisa semelhante são combinados estatisticamente) (21) foram transformadores para o progresso da saúde pública mundial.

1.3 O ambiente de ensaios clínicos: um cenário em evolução

O ambiente de ensaios clínicos evoluiu substancialmente desde a introdução dos conceitos dos ensaios clínicos. Também houve mudanças importantes no ambiente social, ético e regulatório mundial. Hoje em dia, os grandes retornos sociais, econômicos e de saúde dos investimentos em pesquisa são mais amplamente reconhecidos. Os ensaios clínicos e o desenvolvimento de intervenções estão sendo apoiados pela indústria, por partes não relacionadas à indústria (como instituições acadêmicas), agências governamentais e parcerias público-privadas, às vezes com o apoio de parceiros externos em pesquisa translacional.

Quanto a princípios éticos, foi revisada a Declaração de Helsinque (12) e foram elaborados documentos de orientação, entre os quais se destacam as diretrizes éticas internacionais do CIOMS (14), que oferecem orientações para pesquisas com seres humanos, inclusive ensaios clínicos.

Em termos de diretrizes regulatórias, existem as diretrizes de ensaios clínicos do ICH, em especial a ICH E8(R1) (6) e a ICH E6(R3) (7). Há também orientações recentes publicadas pela GCTC (11), bem como a criação de diretrizes ou processos novos ou atualizados que estão sendo desenvolvidos pelos reguladores.

Além disso, cresceu o interesse na metodologia de ensaios, incluindo o uso crescente de abordagens flexíveis e práticas para o delineamento dos ensaios, com um reconhecimento cada vez maior de como dados coletados rotineiramente, às vezes conhecidos como dados de vida real, podem agregar valor e aumentar a eficiência dos ensaios clínicos. Por exemplo, dados relacionados ao estado de saúde do paciente e/ou à prestação de atenção à saúde que são coletados rotineiramente de diversas fontes (como prontuários eletrônicos, dados de pedidos de reembolso de despesas médicas, dados de registro de produtos ou doenças e dados coletados por meio de tecnologias em saúde digital) podem ser usados para ajudar na inclusão de pacientes e na determinação dos desfechos dos ensaios (26-29).

Nos últimos anos, as organizações de pacientes e os grupos de defesa da saúde têm se destacado, em nível mundial, ao defender o envolvimento de pacientes, da comunidade e do público nos ensaios clínicos como uma parte essencial do delineamento e da condução dos ensaios clínicos. No entanto, ainda há muito a ser feito para garantir que a concepção e a implementação do ensaio incluam uma participação adequada dos pacientes, das comunidades e do público. Estas orientações abrangem elementos relacionados a essa participação que não só ajudarão a garantir que os ensaios clínicos sejam pertinentes para as populações a que se destinam, mas também aumentarão a conscientização sobre o papel da pesquisa clínica na saúde pública e na qualidade de vida. A OMS e outras organizações desenvolveram orientações e iniciativas para o envolvimento de pacientes e boas práticas de participação em ensaios clínicos relativas a uma série de intervenções e contextos (30-38).

A forma como as informações são compartilhadas e comunicadas também está evoluindo rapidamente. Isso propicia oportunidades valiosas para processos mais eficientes, colaborativos e transparentes para

a realização de ensaios clínicos, mas também traz possíveis riscos em termos de um potencial cada vez maior de propagação mundial de informações falsas, ou *fake news*, que são prejudiciais à saúde pública. Conduzir ECRs bem delineados e manter e promover fontes claras e válidas de informações confiáveis sobre seu delineamento e seus resultados são uma forte defesa contra informações falsas.

Em áreas da medicina nas quais os ensaios clínicos são comuns (como oncologia, doenças cardiovasculares e algumas doenças infecciosas), os desfechos dos pacientes melhoraram significativamente à medida que as intervenções e a prestação de serviços foram aprimoradas de maneira iterativa.

Embora o foco destas orientações sejam ECRs em etapas mais avançadas, que avaliam a segurança e a efetividade das intervenções, a pesquisa translacional em etapas mais precoces é outra área valiosa que se mostrou fundamental para o avanço dos desfechos de saúde, atuando como ponte entre a ciência básica e as avaliações em etapas mais avançadas.

As aplicações da inteligência artificial (IA) na área de ensaios clínicos estavam avançando rapidamente quando estas orientações estavam sendo finalizadas. Elas incluem, entre outras coisas, a descoberta de medicamentos e vacinas e design de moléculas; abordagens diagnósticas aprimoradas por IA; modelagem preditiva dos desfechos de ensaios para melhorar seu desenho; inclusão e retenção de participantes; e digitalização.

Todos esses fatores mudaram significativamente o ambiente de ensaios clínicos. No entanto, o panorama de pesquisa precisa continuar a evoluir para atingir seu potencial.

1.4 Desafios persistentes para a viabilização de ensaios clínicos

Há uma necessidade urgente de evitar procedimentos desnecessários e aumentar a eficiência dos ensaios clínicos para que possam ser realizados em uma escala adequada e produzir evidências confiáveis a custos razoáveis. Isso se deve ao fato de que, apesar da importância amplamente reconhecida dos ensaios clínicos, **em muitas áreas da saúde, o**

acervo de evidências continua fraco, com processos de tomada de decisão que não contam com resultados de ensaios clínicos suficientemente bem delineados e executados. Esse problema é mundial, afetando países de alta, média e baixa renda. O resultado pode ser a incapacidade de identificar e usar intervenções efetivas e seguras ou a continuação do uso de intervenções ineficazes ou perigosas; por exemplo, milhões de doses de tratamentos ineficazes foram usadas durante a pandemia de COVID-19. Como consequência, há desperdício de recursos devido a custos diretos imediatos e custos indiretos posteriores, pode-se causar danos ou sofrimento desnecessários, e a confiança nos que desenvolvem ou usam intervenções de saúde é reduzida. A necessidade de reduzir a falta de aproveitamento das pesquisas é um problema mundial há muito reconhecido que afeta ensaios clínicos em diversos contextos, e a urgência em abordar esse problema tem sido o foco de muita discussão. No entanto, a resposta das pesquisas à pandemia de COVID-19, em especial, colocou essa questão em foco: foram registrados mais de 22 mil ensaios clínicos relacionados à COVID-19, dos quais a grande maioria parece ter contribuído pouco para o acervo de evidências. Uma pequena proporção (provavelmente menos de 10%) desses ensaios clínicos, com ou sem financiamento público, foi bem delineada e bem implementada e contribuiu significativamente para as recomendações de políticas da OMS e de outros órgãos. Porém, um problema generalizado é que muitos desses ensaios clínicos não foram randomizados e/ou não eram suficientemente grandes para responder à pergunta pretendida.

Esse desperdício relacionado a ensaios clínicos é um resultado de vários fatores. Entre eles destacam-se ensaios clínicos que nunca foram realizados ou concluídos; falha em articular perguntas claras de pesquisa; duplicação de pesquisas anteriores; uso de processos de ensaio ineficientes; falha na produção de respostas cientificamente robustas e clinicamente relevantes; ou resultados que nunca foram publicados. O custo da perda de oportunidade devido a ensaios mal delineados ou não concluídos e publicados é significativo, levando ao esgotamento dos recursos, que deixam de estar disponíveis para conduzir e concluir ensaios bem delineados. Além disso, a mentalidade prevalecente de aversão ao risco

dificulta a inovação e a adoção de novas perspectivas, levando a processos desproporcionalmente onerosos para a realização de ensaios e coleta de dados. A ausência de procedimentos eficientes e coordenados para a aprovação de ensaios clínicos representa um desafio significativo, caracterizado por grande heterogeneidade entre países e regiões nos processos de aprovação pelas autoridades reguladoras e de ética. Alguns países têm sistemas maduros, mas ainda assim podem ter ineficiências significativas e utilizar em excesso abordagens avessas ao risco. Se os processos de aprovação forem muito demorados, o entusiasmo e a capacidade de incluir um grande número de pessoas das populações locais podem diminuir. Esses atrasos podem levar a uma redução nas evidências geradas exatamente para os tipos de pessoas que essas autoridades estão tentando beneficiar. Muitos países também carecem dos recursos necessários para uma infraestrutura robusta ou ainda não alcançaram um nível adequado de eficiência. A grande quantidade de petições, com processos variados e cronogramas demorados, resulta em atraso no início dos ensaios e pode levar à perda de motivação para participar de pesquisas clínicas. Esse problema se intensifica em ensaios multirregionais ou internacionais, que são importantes para obter poder estatístico e ampla representatividade. O uso intermitente da infraestrutura de ensaios clínicos também precisa ser especificamente abordado para evitar períodos cíclicos de pouca realização de ensaios clínicos, devido principalmente à pesquisa baseada em projetos e ao financiamento intermitente dos ensaios clínicos. Esse problema gera ineficiências, perda de competências e negligência de áreas importantes no ecossistema de ensaios clínicos.

A falta de financiamento adequado para os ensaios clínicos continua sendo um problema importante em nível mundial. Persistem as disparidades no investimento e no acesso à infraestrutura de ensaios clínicos, sobretudo quando se considera o contexto da carga global de doenças (39). O resultado é a iniquidade e a falta de acesso justo a intervenções economicamente viáveis, seguras e eficazes, cujas consequências foram particularmente evidentes durante a pandemia de COVID-19.

Essa situação é particularmente proeminente em ambientes com recursos limitados e áreas nas

quais o modelo tradicional de desenvolvimento de intervenções não oferece incentivos para pesquisa e desenvolvimento (P&D), com ensaios realizados em países de alta renda (PARs) historicamente dominantes, com foco nas doenças prevalentes nesses locais. O resultado tem sido um ambiente, uma infraestrutura e uma capacidade de ensaios clínicos cada vez mais propícios para abordar as prioridades de saúde dos PARs e aos interesses de mercado. Por outro lado, a capacidade limitada de pesquisa e atenção à saúde e/ou a pouca viabilidade comercial em países de baixa e média renda (PBMRs)¹ significa que a pesquisa clínica nessas regiões geralmente se concentra em estudos observacionais ou estudos de implementação realizados após o registro ou a aprovação de uma intervenção em PARs. As populações dos PBMRs, porém, têm a maior carga de doenças preveníveis em âmbito mundial e enfrentam vários desafios específicos. Em primeiro lugar, essas populações continuam a enfrentar um alto nível de doenças transmissíveis — como sепse neonatal, malária, tuberculose, hepatite B e C crônica, infecção por HIV/aids, doença diarreica e doenças tropicais negligenciadas — e, em algumas áreas, estão sendo seriamente acometidas por surtos epidêmicos de doenças, que afetam diferentes regiões de diferentes maneiras. Em segundo lugar, as doenças neonatais, maternas e nutricionais são prevalentes, e a mortalidade neonatal, de menores de 5 anos e materna é alta nos PBMRs, embora esteja diminuindo. Em 2021, as crianças de até 14 anos representavam 25% da população mundial e 42% da população dos países de baixa renda (40). Além disso, as taxas de doenças não transmissíveis nos PBMRs são semelhantes às dos países de renda média-alta e alta, mas os PBMRs não têm um foco adequado em ensaios clínicos fora desses ambientes mais prósperos. Em terceiro lugar, embora a carga de doenças nos PBMRs tenha diminuído desde 1990, com a projeção de que as doenças transmissíveis continuem a diminuir ao longo do tempo, a carga de doenças não transmissíveis se tornará proporcionalmente maior nesses países.

Embora haja a realização de ensaios em PBMRs, eles tendem a ser financiados por doadores internacionais de PARs ou pela indústria, em vez de serem financiados pelos próprios PBMRs. Portanto, há uma necessidade premente de promover e impulsionar ensaios clínicos eficientes e sustentados, bem delineados e implementados, que atendam às necessidades locais de saúde em todas as fases da pesquisa clínica em PBMRs e em outros ambientes com recursos limitados (39), abrangendo doenças transmissíveis e não transmissíveis, a fim de abordar os riscos de morbimortalidade que afetam as pessoas nesses ambientes. Caso contrário, populações inteiras poderão ficar sem vacinas, diagnósticos e outras intervenções necessárias como parte do desenvolvimento sustentável mundial.

A realização de pesquisas em PBMRs também pode promover o desenvolvimento de capacidades. Ao investir em programas de capacitação e na construção de instalações laboratoriais que atendam às normas internacionais, os financiadores de pesquisa podem contribuir para o desenvolvimento da infraestrutura e dos recursos necessários para realizar pesquisas de alta qualidade nos PBMRs. Isso, por sua vez, pode levar a redes internacionais funcionais e a um cenário mundial de pesquisa em saúde sustentada e equitativa.

As iniquidades no acesso às intervenções testadas em ensaios clínicos após sua conclusão também continuam sendo uma grande preocupação, especialmente em relação aos PBMRs. De fato, houve exemplos de ensaios clínicos em que a carga de doença nos PBMRs levou à inclusão desses países em ensaios clínicos, mas esses dados foram usados para solicitar autorização de comercialização em PARs ou em ambientes com altos níveis de recursos, muitas vezes resultando na disponibilidade das intervenções nos PARs, mas não nos PBMRs. Da mesma forma, houve casos em que os ensaios de diagnósticos realizados em PBMRs ou em ambientes com poucos recursos não forneceram nenhum suporte pós-diagnóstico para as pessoas com a doença diagnosticada. Esses são exemplos de exploração e clara violação dos princípios éticos. É preciso haver uma abordagem mais sistemática, de ponta a ponta, para garantir que as novas intervenções estejam disponíveis a preços acessíveis em nível mundial, desde a fase de descoberta até o desenvolvimento e a distribuição.

¹ As faixas de renda do Banco Mundial são comumente usadas para classificar os países em termos de recursos. Neste documento, o termo PBMRs refere-se às classificações de países feita pelo Banco Mundial, ao passo que “ambientes com recursos limitados” refere-se a locais que podem ser comuns em países de baixa renda, mas também podem existir em países de média e alta renda, por exemplo, em comunidades remotas e/ou carentes. Além disso, um ambiente pode mudar com o tempo e pode deixar de ser considerado de baixo recurso ou se tornar um ambiente de baixo recurso.

As iniquidades na liderança dos ensaios clínicos são uma barreira não resolvida. Pesquisadores, financiadores, comunidades e organizações locais devem compartilhar uma função de liderança igualitária na priorização, delineamento, implementação e apresentação de relatórios de ensaios clínicos.

Outro grande desafio é que as coortes de ensaios clínicos muitas vezes carecem de diversidade, com sub-representação de determinadas populações, o que significa que os ensaios clínicos não atendem de uma forma adequada. Exemplos dessas populações são:

Grupos por fatores demográficos:

- extremos etários: recém-nascidos, bebês, crianças e adolescentes (embora esse grupo represente uma grande proporção da população em alguns locais) e pessoas idosas (pacientes idosos são frequentemente excluídos de ensaios clínicos por apresentarem mais comorbidades e, por isso, considerar-se incorretamente que provavelmente obscureceriam os possíveis efeitos de uma intervenção, mesmo quando há um grupo de comparação; isso é um problema, já que essas pessoas geralmente têm uma carga significativa de doença e, portanto, representam uma população na qual os efeitos absolutos de uma intervenção podem ser particularmente grandes);
- mulheres em idade fértil;
- gestantes e lactantes;
- diferentes grupos étnicos minoritários;
- pessoas do sexo masculino ou feminino (dependendo do contexto do ensaio, embora no passado as mulheres frequentemente tenham sido sub-representadas).

Grupos por fatores sociais e econômicos:

- pessoas que vivem em áreas remotas;
- pessoas desfavorecidas socioeconomicamente;
- pessoas socialmente marginalizadas;

- populações estigmatizadas, inclusive pessoas LGBTQI+;
- pessoas em circunstâncias residenciais alternativas (por exemplo, migrantes, solicitantes de asilo, refugiados, ocupantes de residências geriátricas, populações carcerárias, comunidades de viajantes, pessoas em situação de rua ou sem residência fixa);
- minorias religiosas;
- pessoas que não fazem consultas médicas regulares;
- pessoas que enfrentam barreiras linguísticas e exclusão ou desvantagem digital;
- cuidadores;
- militares veteranos.

Grupos por estado de saúde:

- pessoas com multimorbidades;
- pessoas que não têm capacidade de dar consentimento por si mesmas;
- pessoas com comprometimento cognitivo;
- pessoas com dificuldade de aprendizagem;
- pessoas com doenças tropicais negligenciadas;
- pessoas com dependência;
- pessoas com vários problemas de saúde ou gravemente doentes;
- pessoas com deficiência física, visual ou auditiva;
- pessoas com doenças raras e subtipos de doenças genéticas.

Essa falta de inclusão e diversidade nos ensaios clínicos pode fazer com que os resultados dos ensaios sejam menos generalizáveis para os grupos que potencialmente se beneficiariam dos achados, muito embora esses costumem ser os grupos com a maior carga de uma determinada doença ou

problema de saúde. Essa fraqueza tem limitado a qualidade das evidências disponíveis para o processo decisório, deixando enormes incertezas relacionadas à atenção e à iniquidade de acesso às intervenções. Isso também pode reduzir a disposição das pessoas desses grupos sub-representados de aceitar recomendações de tratamento com base nos achados de um ensaio.

Por fim, embora o envolvimento dos pacientes e da comunidade em ensaios clínicos tenha melhorado, ainda falta uma prática padronizada, independente da doença em questão e amplamente aplicável para reger esse envolvimento. Essa inadequação pode levar a um processo inadequado de delineamento e implementação do ensaio, causar desconfiança quanto à pesquisa ou fazer com que os ensaios clínicos não sejam iniciados, não sejam concluídos ou não produzam resultados significativos para as populações que pretendem atender.

1.5 Etapas necessárias para melhorar a geração de evidências

Os problemas descritos precisam ser abordados com urgência para promover a saúde pública mundial. Isso exige a identificação de perguntas de pesquisa pertinentes, delineamento e condução de ensaios clínicos de uma forma proporcional e fortalecimento do ambiente ou “ecossistema” mundial de ensaios clínicos.

1.5.1 Identificação de uma pergunta de pesquisa pertinente

Um pré-requisito para a realização de um bom ensaio clínico é a identificação de uma pergunta de pesquisa importante e pertinente, cujas respostas preencherão lacunas nas evidências para fundamentar a definição de prioridades de pesquisa. Os ensaios clínicos devem se concentrar principalmente em áreas de saúde pública e doenças de prioridade nacional e mundial, além de abordar questões clinicamente relevantes para as comunidades e populações afetadas; ao mesmo tempo, os ensaios clínicos devem considerar as tendências epidemiológicas para lidar com possíveis (e futuras) ameaças à saúde. É fundamental não apenas identificar uma

pergunta pertinente, mas também verificar se ela já foi respondida de maneira robusta. Isso pode ser facilitado com a realização e apresentação de revisões sistemáticas (de acordo com as diretrizes PRISMA, sigla em inglês para “Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Metanálises” (41), por exemplo) como parte do planejamento de ensaios clínicos. Essas revisões avaliam e sintetizam de modo abrangente as evidências disponíveis e, assim, conseguem consolidar o conhecimento existente e aprimorar futuros ensaios clínicos, fornecendo informações sobre os pontos fortes e as limitações de ensaios anteriores, além de orientar a seleção de intervenções e medidas de desfechos. Ao realizar uma revisão sistemática, os pesquisadores podem evitar duplicações desnecessárias e minimizar a falta de aproveitamento das pesquisas (42, 43). Além disso, essas revisões devem ser promovidas pelos financiadores e vistas como um complemento aos ensaios clínicos. No entanto, deve-se ter em mente que as revisões sistemáticas podem estar sujeitas a vieses, seja porque os ensaios com resultados mais promissores têm maior probabilidade de serem publicados e conhecidos do que ensaios com resultados menos promissores, seja porque essas revisões podem sub-representar determinadas populações caso as evidências existentes não sejam pertinentes para elas (por exemplo, ensaios realizados em PBMRs podem não ser proeminentes devido ao fato de as pesquisas terem sido historicamente realizadas em PARs).

Portanto, pode ser preciso cogitar também medidas adicionais, como a análise de lacunas nas políticas, como parte do processo de identificação de uma pergunta de pesquisa pertinente. Essas análises devem incluir tanto as evidências disponíveis dos resultados de ensaios clínicos quanto a revisão de pesquisas em andamento disponíveis em registros de ensaios clínicos, como os registros primários da Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos (ICTRP, na sigla em inglês) (44) e do ClinicalTrials.gov (45).

1.5.2 Delineamento e condução de ensaios clínicos eficientes e proporcionais ao risco

A qualidade dos ensaios clínicos pode ser definida em termos de adequação à finalidade, em que o

objetivo é fornecer resultados confiáveis com robustez suficiente para viabilizar a tomada de decisões informadas com base nos desfechos do ensaio. Os atributos de qualidade do ensaio clínico incluem bom delineamento, boa condução e análise adequada do ensaio.

Uma área identificada como uma possível barreira aos ensaios clínicos tem sido a superinterpretação dos regulamentos e orientações existentes para ensaios clínicos. Uma consequência frequente tem sido o excesso de burocracia, o que também resultou em procedimentos desnecessariamente onerosos e desproporcionais para os ensaios. Por exemplo, é comum que mesmo pequenos detalhes dos processos ou pequenas mudanças na equipe de um ensaio (que não afetam substancialmente a confiabilidade ou a segurança do ensaio) requeiram documentação extensa, sem nenhum benefício. Ocasionalmente, essa falta de proporcionalidade tem a consequência adversa de reduzir, em vez de melhorar, o número de ensaios informativos confiáveis em diversos ambientes.

Em vez disso, a “qualidade” do ensaio deve se concentrar em um bom delineamento e em processos que garantam a ausência de erros que sejam importantes para a tomada de decisões, ou seja, erros que tenham um impacto significativo na segurança dos participantes de pesquisa ou na credibilidade dos resultados (e, portanto, no tratamento de futuros pacientes). Além disso, a qualidade não deve ser confundida com o volume de papelada, como a coleta e o arquivamento de documentos, a extensão dos protocolos de ensaios clínicos e outros documentos (46). É crucial que os processos do ensaio sejam proporcionais ao seu contexto e a quaisquer riscos associados, com uma implementação eficiente. A simplificação não é incompatível com a qualidade. Essa abordagem não necessariamente compromete a robustez dos dados gerados para responder a questões científicas relevantes; ao contrário, pode

melhorar substancialmente a disponibilidade de evidências de ensaios clínicos de alta qualidade e, portanto, a saúde da população no mundo todo.

A Seção 2 deste documento fornece orientações de alto nível para o delineamento e a condução de ensaios clínicos, com foco nas principais características científicas e éticas que devem ser universais a todos os ensaios clínicos de forma a permitir que produzam evidências informativas e confiáveis de alta qualidade que sejam pertinentes para embasar diretrizes e processos decisórios nacionais e internacionais, independentemente do contexto. **Uma abordagem proporcional, focada nas principais considerações e no que realmente importa, pode permitir a realização de mais ensaios clínicos de boa qualidade.**

1.5.3 Fortalecimento do ecossistema mundial de ensaios clínicos

Para que os ensaios clínicos atinjam seus objetivos pretendidos, é necessário tomar medidas a fim de melhorar competências para a realização de ensaios relevantes em nível mundial. Isso requer ação não apenas dos que concebem e executam ensaios clínicos, mas também de todas as partes envolvidas na priorização, no financiamento, na aprovação e na supervisão de ensaios clínicos; investimento e disponibilidade de infraestrutura para ensaios clínicos em nível mundial; e comunicação eficiente entre todos os envolvidos. É crucial que os pacientes e as comunidades sejam vistos como uma parte fundamental do ecossistema de ensaios clínicos e estejam envolvidos em todos os estágios do ciclo de vida de um ensaio clínico.

A Seção 3 deste documento fornece orientações e recomendações de alto nível sobre melhores práticas de fortalecimento do ecossistema de ensaios clínicos, incluindo ações facilitadoras.

2. Principais considerações científicas e éticas para ensaios clínicos

Os pacientes do Radboudumc Amalia Children's Hospital usam capacetes de realidade virtual para relaxamento, entretenimento, meditação e hipnose.

© OMS / Marie Oleinik



2. Principais considerações científicas e éticas para ensaios clínicos

Ensaio clínico confiável, informativo, ético e eficiente (ou seja, “bons” ensaios) precisam abordar os cinco pontos-chave a seguir, que abrangem as qualidades necessárias para um ensaio bem planejado, bem conduzido e clinicamente relevante. Os ensaios devem:

- ser concebidos para produzir respostas cientificamente sólidas para perguntas pertinentes;
- respeitar os direitos e o bem-estar dos participantes;
- ser colaborativos e transparentes;
- ser concebidos para serem viáveis em seu contexto; e
- gerenciar a qualidade dos ensaios de modo efetivo e eficiente.

Os métodos e abordagens necessários para aplicar essas qualidades variam, em menor ou maior grau, de um ensaio para outro, mas sua validade é universal.

2.1 Bons ensaios clínicos são concebidos para produzir respostas cientificamente sólidas para perguntas pertinentes

Os ensaios clínicos devem ajudar a resolver incertezas importantes sobre os efeitos das intervenções na saúde. Dependendo do contexto, os resultados podem ser necessários para determinar se é recomendável prosseguir com o desenvolvimento, fazer uma avaliação mais profunda da intervenção ou embasar o processo de autorização regulatória, protocolos clínicos e/ou políticas de saúde. Em cada

caso, as incertezas que se apliquem à(s) pergunta(s) específica(s) e que persistam ao final do ensaio devem ser suficientemente pequenas para permitir a tomada de decisões significativas.

Conforme indicado na Seção 1.2, a maioria das intervenções de saúde tem efeitos apenas moderados, e os ensaios clínicos realizados para verificar de forma confiável esses efeitos normalmente precisam ter as seguintes características: randomização sem conhecimento prévio da alocação da intervenção, para garantir que quaisquer diferenças nos desfechos de saúde observados entre os grupos randomizados se devam ao efeito da intervenção do ensaio ou ao acaso (ou seja, controle para erros sistemáticos); e cegamento/mascaramento da alocação da intervenção do ensaio (quando possível) para minimizar ainda mais o viés.

2.1.1 Alocação robusta de intervenções

Mensagem principal. A randomização requer a geração de um esquema de alocação imprevisível, com ocultação da intervenção para a qual um determinado participante foi alocado até depois do ponto de randomização. Deve ser impossível prever com antecedência para qual intervenção do estudo um determinado participante ou *cluster* (por exemplo, hospital ou cidade) provavelmente será alocado, de modo que os investigadores, profissionais de saúde ou outros funcionários envolvidos e os potenciais participantes não saibam qual será a intervenção alocada.

Por que isso é importante. A randomização possibilita comparações entre semelhantes, de modo que diferenças subsequentes nos desfechos de saúde entre os grupos (sejam elas benéficas ou adversas) se devam ao acaso ou sejam causadas por diferenças na intervenção do estudo. A falta de ocultação adequada da alocação antes da randomização pode resultar em viés de seleção (ou seja, a decisão de incluir um

determinado participante em um ensaio pode ser influenciada pelo conhecimento da intervenção à qual ele provavelmente será alocado).

2.1.2 Cegamento/mascaramento da alocação da intervenção do ensaio (quando possível)

Mensagem principal. Conhecer a alocação da intervenção do ensaio pode influenciar o comportamento dos participantes, de seus cuidadores e das pessoas que avaliam os desfechos do ensaio (principalmente se forem de natureza subjetiva). Esses problemas podem ser evitados com o uso de medicamentos placebo ou intervenções simuladas e com a garantia de que os indivíduos ou sistemas responsáveis pela avaliação dos desfechos dos participantes, bem como todos os responsáveis pelos cuidados dos participantes, não tenham conhecimento da alocação da intervenção.

Por que isso é importante. Em muitos ensaios clínicos, conhecer a intervenção alocada pode influenciar a natureza e a intensidade do manejo clínico, o relato dos sintomas ou a avaliação do estado funcional ou dos desfechos clínicos, introduzindo vieses. Quando possível, o uso de medicamentos placebo ou intervenções simuladas como forma de mascaramento (ou cegamento) dos participantes, dos investigadores, dos profissionais de saúde e das pessoas que avaliam os desfechos da intervenção alocada pode ajudar a prevenir esses problemas, assim como o uso de informações que são registradas separadamente do ensaio clínico (por exemplo, em bases de dados clínicos de rotina e registros de doenças). Essas considerações são importantes para a avaliação da eficácia e da segurança da intervenção, inclusive processos relacionados ao julgamento dos desfechos e considerações sobre a possibilidade de um determinado evento de saúde ter sido causado pela intervenção. Se o cegamento de uma intervenção alocada não for viável (por exemplo, em ensaios que abordem diferentes tipos de manejo de pacientes ou procedimentos cirúrgicos), deve-se buscar uma avaliação cega ou mascarada de desfechos determinados objetivamente, usando, por exemplo, um desenho prospectivo, randomizado e aberto com desfecho cego (PROBE, na sigla em inglês) (consulte também a Seção 2.1.9, Determinação dos desfechos).

Todos os bons ensaios clínicos devem incluir as características descritas nas Seções 2.1.3 a 2.1.12.

2.1.3 População de ensaio apropriada

Os ensaios clínicos geralmente excluem populações que poderiam ser beneficiadas pela intervenção, por vezes impossibilitando o acesso das populações excluídas dos ensaios a determinadas intervenções.

Mensagens principais. Os critérios de elegibilidade devem ser adaptados à pergunta que o ensaio pretende responder. Os critérios de inclusão não devem ser desnecessariamente restritivos. Deve haver esforços para incluir uma população ampla e variada (por exemplo, com um equilíbrio adequado de sexo e gênero, idade, raça e etnia e diversidade socioeconômica), a menos que haja uma boa justificativa médica ou científica para não fazer isso.

Os critérios de exclusão devem estar voltados para a identificação de indivíduos cuja participação traria um risco indevido em comparação com quaisquer benefícios em potencial (por exemplo, com base em seus antecedentes clínicos ou medicamentos concomitantes), para os quais os benefícios já foram demonstrados de modo confiável ou para os quais a intervenção não é pertinente.

Por que isso é importante. Critérios de elegibilidade inclusivos aumentam a relevância e a possibilidade de generalização dos achados. Em alguns casos, permitem avaliar se existem boas evidências de diferenças tangíveis nos efeitos (benéficos ou adversos) e/ou na aceitabilidade de uma intervenção ou de sua aplicação em algum subgrupo específico (com base em características genéticas, demográficas ou de saúde específicas, por exemplo), mesmo que o poder estatístico para detectar a existência dessas diferenças seja limitado. Não se deve excluir populações com base apenas no potencial de haver poder estatístico insuficiente para detectar efeitos específicos para determinados subgrupos.

Foram desenvolvidas diretrizes para melhorar a inclusão de grupos sub-representados (47-50). Ensaios descentralizados ou nos pontos de atenção podem ajudar a aumentar a diversidade das pessoas incluídas nos ensaios clínicos, aumentando a acessibilidade dos ensaios. Além disso, a diversificação da equipe

do ensaio pode ajudar a melhorar o envolvimento da comunidade e a diversificação das populações recrutadas para os ensaios clínicos (51).

Exemplos específicos de populações que normalmente são excluídas de ensaios clínicos (explicitamente ou por exclusão implícita) incluem gestantes e lactantes, bebês e crianças e pessoas idosas. Essa prática tem sido extremamente prejudicial, e essas pessoas deveriam ser elegíveis para participar de ensaios, a menos que haja uma justificativa válida para sua exclusão (por exemplo, se houver um problema de segurança sério ou uma contraindicação para determinada intervenção ou se essas pessoas tiverem um risco muito baixo de apresentar o problema de saúde a ser investigado). Algumas maneiras de facilitar a realização de ensaios clínicos com dois grupos específicos são descritas a seguir, nas subseções (a) e (b). As recomendações relacionadas à inclusão de pessoas idosas, outro importante grupo frequentemente excluído, estão contidas no Anexo 2.

(a) Facilitação de ensaios clínicos com gestantes, lactantes e mulheres em idade fértil

A reivindicação de facilitar a inclusão de gestantes e lactantes (52) e mulheres em idade fértil em ensaios clínicos está crescendo. Sua participação exige a consideração das barreiras específicas que essas mulheres podem enfrentar para serem incluídas, devido não apenas à percepção incorreta de que essa é a posição ética ou científica padrão, mas também devido a questões práticas. Algumas dessas possíveis barreiras, como falta de letramento para fornecer o consentimento informado e restrições legais (por exemplo, exigência do consentimento de terceiros), são comuns a muitas populações. Outras barreiras são mais prevalentes entre as mulheres, como a necessidade de cuidar dos filhos e, particularmente em algumas regiões, restrições de mobilidade. Muitos ensaios clínicos poderiam viabilizar o recrutamento de gestantes e lactantes ao avaliar as evidências preexistentes sobre o uso seguro da mesma intervenção ou de uma intervenção semelhante nessa população, como, por exemplo, seu uso para uma indicação clínica diferente. Deve-se levar em consideração a gravidade do problema de saúde ao qual a intervenção se destina nessa população e o potencial para

melhorar os desfechos das mulheres que recebem a intervenção e de seus filhos. No caso de ensaios de novas intervenções para doenças maternas, em que não há evidências preexistentes do uso dessas intervenções ou de intervenções semelhantes nessa população, os estudos pré-clínicos de toxicologia reprodutiva devem ser analisados para guiar a tomada de decisões. Quando a doença materna é grave, o prognóstico dos desfechos maternos e da gravidez é ruim e os estudos de toxicologia reprodutiva têm resultados encorajadores, é provável que os benefícios da inclusão de mulheres no ensaio superem os potenciais riscos. No caso de doenças com alta taxa de letalidade para as quais não haja intervenções alternativas disponíveis, os estudos de toxicidade reprodutiva devem ser acelerados, e as gestantes devem ser incluídas, na medida do possível, nos ensaios clínicos de novas intervenções. Em várias áreas terapêuticas, foram desenvolvidas maneiras práticas de acelerar a investigação de novas intervenções em gestantes e lactantes, com chamadas à ação envolvendo várias partes interessadas. Agora existem orientações éticas para a inclusão de gestantes no desenvolvimento de vacinas contra patógenos emergentes e nos programas de vacinação subsequentes, bem como para o avanço da pesquisa sobre o HIV e coinfeções em gestantes (53, 54). Também está sendo desenvolvida uma diretriz do ICH (E21) para a inclusão de gestantes e lactantes em ensaios clínicos (55). A excreção de um fármaco ou de seus metabólitos no leite humano deve ser examinada sempre que aplicável e viável, e os filhos de lactantes que participam de ensaios clínicos devem ser monitorados com relação a eventuais efeitos de uma intervenção (6).

(b) Facilitação de ensaios clínicos pediátricos

As crianças não devem ser incluídas tardiamente nos programas de desenvolvimento clínico; elas devem ser consideradas desde o início (56) e incluídas o mais cedo possível em ensaios clínicos de intervenções com potenciais benefícios para elas. Sempre que possível, deve-se cogitar a extrapolação dos dados de eficácia e segurança de adultos para crianças. Também deve-se cogitar o uso de critérios de inclusão nos ensaios independentes da idade e dosagem padronizada por faixa de peso para crianças, com inclusão paralela de todas as crianças em todas as faixas de peso, talvez combinada com a inclusão por fase de desenvolvimento. Essa abordagem pode

reduzir a inclusão de crianças estratificada por idade (ou seja, começando com crianças mais velhas), o que prejudica os pacientes mais jovens. O desenvolvimento de intervenções pediátricas adequadas deve ser priorizado, com atenção para fatores como palatabilidade das formulações, flexibilidade para dosagem com base no peso e estabilidade para uso em uma ampla variedade de localizações geográficas. O uso de técnicas de modelagem e simulação farmacométrica (como a criação de braços-controle sintéticos) pode ajudar a melhorar o delineamento de alguns ensaios pediátricos. Há várias iniciativas em andamento para facilitar ensaios clínicos pediátricos. Em particular, em 2016 a Assembleia Mundial da Saúde adotou a Resolução WHA69.20 sobre a promoção da inovação e do acesso a medicamentos infantis de qualidade, seguros, eficazes e a preços acessíveis (57). A OMS e outras partes interessadas uniram forças para acelerar o acesso a diagnósticos e medicamentos pediátricos efetivos, principalmente para infecção por HIV e tuberculose (58-60), e a rede Acelerador Global para Formulações Pediátricas (GAP-f) (61) foi criada para aproveitar e formalizar o modelo desenvolvido no âmbito da comunidade de HIV para oferecer um mecanismo sustentável para garantir que formulações pediátricas mais seguras, efetivas e duradouras sejam desenvolvidas e disponibilizadas para crianças em um cronograma acelerado. Medidas como a Lei de Equidade em Pesquisa Pediátrica da Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) (62) e o Regulamento Pediátrico da UE (63) também viabilizaram a realização de ensaios nessa população.

O uso de redes mundiais pode facilitar ainda mais a participação dessas populações em ensaios clínicos. Por exemplo, a Rede Mundial de Pesquisa em Saúde da Mulher e da Criança (64) é uma parceria dedicada a melhorar os desfechos de saúde materna e infantil e a desenvolver a capacidade de pesquisa em saúde em ambientes com poucos recursos, testando intervenções sustentáveis e custo-efetivas que fornecem orientação para a prática da medicina baseada em evidências.

2.1.4 Tamanho adequado

Mensagem principal. O ensaio clínico deve ter tamanho e poder estatístico suficientes para fornecer uma resposta robusta à pergunta que se propõe a abordar.

Por que isso é importante. Para que os efeitos das intervenções na atenção à saúde sejam detectados ou refutados de modo confiável, os erros aleatórios devem ser pequenos em comparação com o tamanho esperado do efeito da intervenção. A melhor maneira de minimizar o impacto de erros aleatórios é estudar um número suficientemente grande de participantes que desenvolverão o desfecho de saúde que a intervenção pretende prevenir ou tratar, tendo em conta que os ensaios clínicos que avaliam impactos sobre desfechos de saúde discretos, como mortalidade, exigirão mais participantes do que ensaios que avaliam o impacto em medidas contínuas, como resultados laboratoriais, o que costuma ser o caso em ensaios de fase inicial (65).

Ensaio nos estágios iniciais de desenvolvimento de medicamentos (por exemplo, os primeiros ensaios com humanos) têm um objetivo específico, para o qual um tamanho menor normalmente é apropriado. Em alguns cenários, é difícil incluir um grande número de participantes, como em ensaios que avaliam intervenções para doenças raras. Nesses casos, pode ser útil buscar uma colaboração mais ampla para a realização desses ensaios, na forma de grandes ensaios clínicos multicêntricos, ou selecionar um desfecho clinicamente relevante para o qual se espera que o tamanho do efeito seja maior (por exemplo, um biomarcador fisiológico ou de imagem clinicamente validado). Pode ser possível reduzir o impacto de erros aleatórios por meio de análises estatísticas ou fazendo avaliações no momento em que se prevê que os efeitos da intervenção sejam maiores. O uso de desenhos alternativos para facilitar o recrutamento (como ensaios no ponto de atenção ou descentralizados) pode ajudar a garantir um tamanho adequado para o ensaio. Uma metanálise pode ser particularmente útil quando for provável que os efeitos de uma intervenção sobre um desfecho sejam moderados e que o número de casos seja baixo demais em qualquer ensaio individual para avaliar os efeitos de modo suficientemente confiável ou para avaliar se há diferenças importantes na resposta ao tratamento entre diferentes grupos de pacientes (21-23). O uso de desfechos principais (consulte a Seção 2.1.7) pode facilitar metanálises prospectivas.

2.1.5 Adesão à intervenção alocada do ensaio

Mensagem principal. Devem ser feitos esforços para facilitar e incentivar a adesão à(s) intervenção(ões) alocada(s), quando apropriado e viável.

Por que isso é importante. Embora possa haver casos em que seja apropriado que os participantes de pesquisa interrompam a intervenção alocada (por exemplo, no caso de uma intolerância grave), o potencial do ensaio de determinar e quantificar com precisão o impacto da intervenção (seja ele benéfico ou prejudicial) deve ser cuidadosamente considerado. Nos ECRs, se os participantes de pesquisa alocados para uma intervenção ativa não a receberem conforme planejado ou se os participantes alocados para o grupo controle (por exemplo, placebo ou cuidados usuais) começarem a receber a intervenção ativa, o contraste entre os dois grupos de estudo será menor. Consequentemente, a capacidade de determinar qualquer diferença no desfecho entre os braços do ensaio fica reduzida (e aumenta a probabilidade de se chegar a uma conclusão falsa de que não há nenhuma diferença significativa entre as intervenções, quando na verdade ela existe). A adesão à intervenção alocada do ensaio pode ser facilitada, por exemplo, por meio de fases de estabilização (*run-in*) pré-randomização (com placebo ou mesmo com uma intervenção ativa) e de apoio aos participantes para que continuem no ensaio (por exemplo, opções de acompanhamento remoto em vez de visitas presenciais à clínica, quando viável).

2.1.6 Integralidade do acompanhamento

Mensagem principal. Os desfechos dos participantes devem ser avaliados durante toda a duração do ensaio clínico, independentemente de um participante continuar a receber a intervenção alocada ou deixar de recebê-la (devido, por exemplo, a efeitos adversos percebidos ou reais da intervenção). Deve-se fazer todo o possível para minimizar proativamente a perda de dados. Em alguns casos, também pode ser apropriado continuar o acompanhamento por muitos anos após a divulgação das análises principais.

Por que isso é importante. Para os ECRs, a continuidade do acompanhamento de todos os

participantes randomizados (mesmo que alguns parem de receber a intervenção alocada) mantém a comparação entre semelhantes produzida pelo processo de randomização. Portanto, deve-se evitar uma interrupção prematura do acompanhamento ou a exclusão pós-randomização dos participantes, pois isso pode introduzir um viés sistemático, especialmente porque o tipo de pessoas excluídas de um dos grupos de intervenção pode ser diferente do tipo de pessoas excluídas do outro grupo. Um acompanhamento incompleto pode reduzir o poder estatístico do ensaio clínico (ou seja, a capacidade de distinguir quaisquer diferenças no desfecho entre as intervenções) e subestimar os verdadeiros efeitos (benefícios ou riscos) da intervenção. Um acompanhamento prolongado pode permitir a detecção de efeitos benéficos ou prejudiciais da intervenção de estudo que podem persistir ou surgir meses ou anos depois da comparação randomizada inicial.

2.1.7 Medidas pertinentes de desfechos, o mais simples possível

Mensagem principal. Os desfechos avaliados no ensaio clínico precisam ser pertinentes para a pergunta que está sendo abordada e devem ser o mais simples possível. Quando os ensaios se destinam a obter uma autorização de comercialização ou alterar políticas, muitas vezes é útil discutir a escolha dos desfechos do ensaio com os reguladores e/ou formuladores de políticas. Deve-se considerar o uso de conjuntos padronizados de desfechos principais (ou seja, os desfechos mínimos que devem ser medidos e informados em todos os ensaios clínicos que investigam uma doença específica, refletindo desfechos pertinentes para os tomadores de decisão e pacientes) em todos os ensaios, a fim de permitir que os resultados dos ensaios sejam comparados, contrastados e combinados (por exemplo, em metanálises posteriores), conforme apropriado. Os desfechos podem incluir medidas fisiológicas, escores de sintomas, desfechos relatados pelos participantes (66) (ou seja, ferramentas de medição que os pacientes usam para fornecer informações sobre aspectos de seu estado de saúde pertinentes para sua qualidade de vida, como sintomas, funcionalidade e saúde física, mental e social), estado funcional, eventos clínicos ou uso de serviços de saúde. A maneira como os desfechos são avaliados

deve ser suficientemente robusta e interpretável (por exemplo, validade clinicamente em um contexto pertinente, especialmente para desfechos substitutos, dadas suas possíveis limitações) (67).

Por que isso é importante. As formas de medir as consequências da intervenção devem ser sensíveis aos efeitos esperados da intervenção e apropriadas à pergunta do estudo, e de modo geral devem ser aplicáveis e clínica ou cientificamente significativas para a população pertinente. A escolha dos desfechos pode variar de acordo com a extensão do conhecimento prévio sobre os efeitos da intervenção (por exemplo, os primeiros ensaios podem avaliar efeitos sobre os marcadores laboratoriais e de imagem, ao passo que ensaios posteriores estudam efeitos sobre desfechos clínicos) ou mudar ao longo do tempo, de acordo com a epidemiologia em evolução de um problema de saúde (por exemplo, devido a uma mutação do patógeno e do impacto associado sobre os efeitos clínicos). Raramente é possível ou desejável avaliar toda a gama de potenciais desfechos em um único ensaio. Em vez disso, o ensaio deve se concentrar em fornecer uma resposta robusta a uma pergunta específica e bem formulada que possa ter impacto para os pacientes e para as políticas. O uso de desfechos principais pode aumentar a capacidade de realizar comparações significativas como parte da síntese de evidências e diminuir a falta de aproveitamento das pesquisas. Já existem várias iniciativas para o uso de desfechos principais, tanto para desfechos independentes da doença quanto para doenças específicas, como o Consórcio Internacional para Medição de Resultados em Saúde (ICHOM, na sigla em inglês) (68), as Medidas de Desfechos Principais em Ensaios Clínicos de Efetividade (COMET, na sigla em inglês) (69), a Iniciativa de Coleta de Dados Padronizados para Ensaios Cardiovasculares (SCTI, na sigla em inglês) (70), os Desfechos Padronizados em Nefrologia (SONG, na sigla em inglês) (71) e a Iniciativa de Medidas Comuns nas Ciências de Saúde Mental da Aliança Internacional de Financiadores de Pesquisa em Saúde Mental (IAMHRF, na sigla em inglês) (72).

2.1.8 Captura proporcional, eficiente e confiável de dados

Mensagens principais. A coleta de dados deve se concentrar nos principais aspectos necessários para avaliar e interpretar os resultados do ensaio, conforme

especificado no protocolo, e não deve ser excessiva. O escopo das informações (por exemplo, sobre as características dos participantes, tratamentos concomitantes, eventos clínicos e marcadores laboratoriais) que são detectadas e registradas, bem como os meios e o nível de detalhamento com que isso é feito, deve ser adaptado a cada ensaio clínico. Em geral, a coleta de dados deve ser mantida no nível mais simples possível para responder à pergunta, evitando-se a coleta de variáveis não essenciais.

As ferramentas e os métodos de coleta, armazenamento, troca e acesso aos dados devem permitir que o ensaio seja executado conforme o delineamento, proteger a privacidade e a segurança e possibilitar análises confiáveis e consistentes. As tecnologias digitais e a coleta rotineira de dados de atenção à saúde podem fornecer meios alternativos ou complementares para registrar informações sobre os participantes e sua saúde no início do estudo, durante a intervenção e no período de acompanhamento, bem como por muitos anos depois do fim do estudo, caso estejam disponíveis e isso seja apropriado.

Por que isso é importante. Deve haver um equilíbrio entre o volume, a natureza e o nível de detalhamento da coleta de dados e seu potencial valor. A coleta desproporcional de dados desperdiça tempo e recursos. Ela coloca uma carga desnecessária sobre os participantes e a equipe do ensaio, desvia a atenção de aspectos do ensaio que trazem consequências mais importantes para os participantes e reduz a escala (número de participantes e duração do acompanhamento) do que é possível alcançar com os recursos disponíveis. Em alguns ensaios clínicos, pode ser apropriado medir algumas características (por exemplo, biomarcadores intermediários) em um subconjunto de participantes, escolhidos com base nas características no início do estudo ou por seleção aleatória, ou em um número limitado de momentos. A escolha do método usado na coleta de dados pode ter uma influência importante na confiabilidade e viabilidade do ensaio. O uso de normas de dados — por exemplo, o Modelo de Tabulação de Dados de Estudos (SDTM, na sigla em inglês) do Consórcio de Normas para Intercâmbio de Dados Clínicos (CDISC, na sigla em inglês) (73) — pode ajudar a garantir a qualidade e a integridade dos dados, além de facilitar potenciais metanálises e o compartilhamento de dados.

O uso de tecnologias digitais e de dados de atenção à saúde coletados rotineiramente pode aumentar a pertinência e a completude das informações coletadas (ao reduzir a perda de acompanhamento, por exemplo) e reduzir a carga sobre aqueles que conduzem o ensaio e seus participantes, desde que os dados sejam usados adequadamente.

2.1.9 Determinação dos desfechos

Mensagem principal. Os processos de determinação dos desfechos do ensaio devem adotar uma abordagem que não seja influenciada pela intervenção que os participantes de pesquisa ou os grupos randomizados recebam. Essas medidas incluem a frequência e a intensidade das avaliações. Nos ECRs, deve-se tomar cuidado especial para garantir que as pessoas que avaliam, esclarecem e julgam os desfechos do estudo não sejam influenciadas pelo conhecimento da intervenção alocada (ou seja, a avaliação do desfecho é de caráter cego ou mascarado). Da mesma forma, os métodos de aquisição, processamento e combinação das fontes de informação (para definir as características dos participantes ou os desfechos clínicos) devem ser concebidos e operados sem acesso a informações sobre a alocação da intervenção para participantes individuais nem conhecimento sobre os resultados com cegamento quebrado do ensaio.

Por que isso é importante. Se os métodos usados para avaliar, esclarecer ou classificar os desfechos forem diferentes entre as intervenções atribuídas, os resultados podem ser enviesados em uma direção ou outra, levando a conclusões inadequadas sobre o verdadeiro efeito da intervenção. Portanto, a abordagem usada para avaliar o que acontece com os participantes deve ser a mesma, independentemente da intervenção atribuída. Além disso, os responsáveis pelo julgamento da ocorrência ou da natureza desses desfechos não devem saber qual foi a intervenção alocada para cada participante nem tomar conhecimento sobre características, como sintomas ou exames laboratoriais, que tornariam mais fácil adivinhar a alocação.

2.1.10 Análise estatística

Mensagens principais. O ensaio deve ser delineado de forma a responder de maneira robusta a uma

pergunta principal claramente articulada, na qual a análise primária deve se concentrar. Não é uma boa prática tentar responder a várias perguntas por meio de análises secundárias, que muitas vezes podem ser enganosas. Os resultados do ensaio devem ser analisados de acordo com o protocolo e o plano de análise estatística. Esse último deve ser elaborado e claramente especificado quando o protocolo for redigido, sendo finalizado, no máximo, antes que se conheçam os resultados do ensaio (ou seja, antes da condução de qualquer análise dos desfechos do ensaio com cegamento quebrado). Todas as análises realizadas após os resultados iniciais serem conhecidos devem ser claramente identificadas como tal (8). Nos ECRs, as análises principais devem seguir o princípio da intenção de tratar, o que significa que os desfechos devem ser comparados de acordo com o grupo de intervenção para o qual os participantes foram originalmente alocados na randomização, independentemente de alguns desses participantes depois terem recebido apenas parte da intervenção pretendida ou não a terem recebido e independentemente do grau de conclusão dos procedimentos de acompanhamento pós-randomização.

As análises de subgrupos devem ser interpretadas com cautela, levando em consideração o entendimento prévio do mecanismo da doença, especialmente se não tiverem sido pré-especificadas ou se forem numerosas (quer sejam pré-especificadas ou não). Em geral, qualquer característica prognóstica a ser usada nas análises dos efeitos da intervenção nos ensaios clínicos deve ser registrada ou identificada de modo irreversível antes da randomização. A apresentação de dados desagregados por sexo (em consonância com as diretrizes de Equidade de Sexo e Gênero em Pesquisa [SAGER, na sigla em inglês]) (74) pode ser valiosa. Todos os achados devem ser interpretados com respeito às outras evidências existentes e ao contexto clínico.

Por que isso é importante. O plano de análise estatística deve ser especificado antes de se ter conhecimento dos resultados do ensaio (por exemplo, quebra do cegamento da alocação de tratamento em um ECR) para evitar a possibilidade de que as escolhas sobre a abordagem da análise possam ser influenciadas por vieses (8). Um ponto forte específico dos ECRs é a existência de um

grupo controle randomizado com o qual se pode comparar a incidência de todos os eventos de saúde. Consequentemente, é possível distinguir os eventos que são causalmente afetados pela alocação à intervenção daqueles que fazem parte dos antecedentes de saúde dos participantes. É importante analisar todos os participantes de acordo com a intervenção para a qual foram originalmente alocados (análise da “intenção de tratar”), porque, mesmo em um ensaio adequadamente randomizado, vieses podem ser inadvertidamente introduzidos pela remoção pós-randomização de determinados indivíduos das análises (como os que são identificados posteriormente como não elegíveis, não aderiram ao tratamento do estudo alocado ou iniciaram uma intervenção ativa tendo sido alocados para um grupo controle) se o motivo da remoção puder ter sido influenciado pela alocação do tratamento. Análises adicionais também podem ser relatadas. Por exemplo, quando a frequência de um efeito colateral específico está sendo descrita, pode ser justificável analisar sua incidência somente entre indivíduos que tenham recebido a intervenção ativa, porque comparações randomizadas podem não ser necessárias para avaliar grandes efeitos. No entanto, quando se avaliam efeitos moderados do tratamento, análises durante o tratamento (*on-treatment*) ou por protocolo (*per protocol*) podem ser enganosas, e as análises da intenção de tratar geralmente são mais confiáveis para avaliar se há alguma diferença real entre os efeitos das intervenções alocadas.

Uma das fontes mais importantes de viés na análise é um foco indevido em apenas parte das evidências (como a ênfase seletiva no resultado de um subgrupo ou desfecho secundário dentre vários, definida após consideração dos dados). Com frequência, diferenças aparentes entre os efeitos terapêuticos em diferentes subgrupos de participantes de pesquisa podem ser resultado apenas do acaso. Portanto, os subgrupos precisam ser pertinentes, pré-especificados e em número limitado. A análise de resultados em subgrupos determinados com base em características observadas após a randomização deve ser evitada, porque se o valor registrado de alguma característica for (ou puder ser) afetado pela intervenção de ensaio, as comparações dentro dos subgrupos definidos por esse fator podem ser enviesadas. É importante interpretar os resultados de subgrupos específicos (por exemplo, homens e mulheres) com cautela e

ponderar se são consistentes com o resultado global. Se isso não for feito, as pessoas desses subgrupos poderão ser tratadas de uma maneira inadequada (recebendo uma intervenção que é ineficaz ou prejudicial) ou deixar de receber um tratamento adequado (não recebendo uma intervenção que as beneficiaria) se não houver boas evidências de que o efeito varia entre os subgrupos. Embora uma abordagem estatística sólida seja fundamental na pesquisa clínica, é igualmente importante concentrar-se na magnitude e na relevância clínica de qualquer tamanho de efeito, em vez de apenas em sua significância estatística (75-78), bem como em quaisquer novos achados no contexto de achados anteriores (por exemplo, usando a abordagem Classificação de Análise, Desenvolvimento e Avaliação de Recomendações [GRADE, na sigla em inglês]) (79).

2.1.11 Avaliação dos efeitos benéficos e prejudiciais da intervenção

Mensagens principais. Os dados gerados durante a realização de um ensaio clínico podem revelar novas informações sobre os efeitos da intervenção que indiquem de uma forma clara o suficiente que é necessário alterar as formas como o ensaio é realizado e como os participantes são tratados ou que sejam conclusivas o suficiente para justificar uma mudança no uso da intervenção dentro e fora do ensaio. Os possíveis danos da intervenção devem ser considerados juntamente com seus possíveis benefícios, levando em consideração os contextos clínicos e de saúde mais amplos.

Por que isso é importante. Nem todo evento de saúde que ocorre em um ensaio é causado por uma das intervenções; os participantes podem sofrer eventos de saúde que não têm nenhuma relação com o ensaio ou com as intervenções que estão sendo estudadas. (Quanto menos saudáveis forem os participantes de pesquisa, maior a probabilidade de haver eventos de saúde estarem relacionados a outros fatores, que não a intervenção.)

Avaliar se os sinais (por exemplo, taxas de eventos clínicos ou alterações laboratoriais) observados entre os participantes alocados para receber uma determinada intervenção de saúde são significativamente mais ou menos frequentes do

que no grupo controle (quando aplicável) fornece uma avaliação confiável do impacto da intervenção. Isso fornece uma avaliação justa de quais eventos são afetados de maneira causal pela alocação à intervenção em comparação com aqueles que fazem parte dos antecedentes de saúde dos participantes. Quando o ensaio está em andamento, essas comparações não cegas devem ser realizadas por um grupo (como um comitê de monitoramento de dados, também conhecido como conselho de monitoramento de dados e segurança) que seja independente (ou suficientemente separado) da equipe do ensaio para evitar a revelação prematura dos resultados emergentes aos envolvidos na condução do ensaio.

Por outro lado, relatos de eventos individuais atribuídos à intervenção (pelo participante ou por um médico, por exemplo) são muito menos informativos, devido à falta de comparação com a incidência do evento em qualquer grupo controle e ao julgamento inerentemente impreciso da causalidade. As exceções são eventos que são raros nos tipos de pessoas envolvidas no ensaio, mas que tenham o potencial de estarem fortemente associados a intervenções específicas (por exemplo, anafilaxia ou insuficiência da medula óssea em associação com medicamentos), os quais podem ser vistos como eventos de interesse especial para fins de relatório e análise. Dependendo do tipo de ensaio, do grau de conhecimento sobre a(s) intervenção(ões) e da população em que estão sendo estudadas, o protocolo pode especificar determinados eventos que precisam (ou não) ser coletados e registrados. Da mesma forma, o protocolo pode especificar quais eventos registrados são esperados na população de interesse e, portanto, podem não demandar notificação acelerada.

Os efeitos das intervenções de saúde podem ser diferentes (de forma prejudicial ou benéfica) e seguir diferentes cursos de tempo, além de poder ocorrer em diferentes frequências e em grupos específicos de indivíduos. Algumas intervenções (como cirurgia ou quimioterapia) podem estar associadas a efeitos reduzidos ou mesmo perigosos no curto prazo, mas proporcionam benefícios em longo prazo. Também é necessário reconhecer que, em muitas intervenções, os benefícios podem não ser aparentes nos indivíduos, como quando um desfecho prejudicial é

evitado (por exemplo, um acidente vascular cerebral ou infecção).

2.1.12 Monitoramento de informações emergentes sobre benefícios e danos

Mensagens principais. Um comitê independente de monitoramento de dados proporciona um meio robusto de avaliar os dados de segurança e eficácia de um ensaio em andamento, inclusive para comparações não cegas da frequência de eventos específicos em ECRs, sem quebrar prematuramente o cegamento para os outros envolvidos no delineamento, na condução ou na governança do ensaio. Em muitos ensaios clínicos, especialmente os de fase inicial, as funções do comitê de monitoramento de dados podem ser realizadas internamente pela entidade que está conduzindo o ensaio, mas ainda assim as pessoas envolvidas devem atuar de forma independente, sendo adequadamente separadas da equipe do ensaio para garantir que o fato de conhecerem os resultados não introduza vieses (ou a percepção de vieses). O uso de um estatuto que detalhe a estrutura e a organização do comitê de monitoramento de dados pode promover a transparência e facilitar uma atuação mais efetiva desses comitês. Alguns ensaios podem não exigir um comitê de monitoramento de dados (por exemplo, se o ensaio for de curto prazo e não puder ser modificado, independentemente dos dados preliminares), embora possam se beneficiar de alguma forma de supervisão independente.

O comitê de monitoramento de dados deve incluir membros com habilidades pertinentes para entender e interpretar os dados emergentes de segurança e eficácia e, quando apropriado, levar em consideração as perspectivas dos pacientes e do público. O comitê deve revisar as análises dos dados emergentes, sem cegamento de nenhum grupo de intervenção randomizado, a fim de poder tomar decisões informadas com base no conhecimento sobre os possíveis efeitos adversos de um tratamento específico (o que não seria possível sem a quebra do cegamento). O comitê deve fazer recomendações aos organizadores do ensaio quando houver evidências claras que sugiram uma mudança no protocolo ou nos procedimentos, incluindo a suspensão de um ou mais aspectos do ensaio. Essas alterações podem

decorrer de evidências de benefício, de dano ou de futilidade (ou seja, quando for improvável que a continuação do ensaio forneça novas informações significativas). Ao fazer essas recomendações, o comitê de monitoramento de dados deve levar em conta tanto as análises sem cegamento dos resultados do ensaio quanto as informações disponíveis de outras fontes (inclusive publicações derivadas de outros ensaios).

Por que isso é importante. Todos os envolvidos no delineamento, na condução e na supervisão de um ensaio em andamento devem permanecer alheios aos resultados preliminares até a conclusão do ensaio, para não introduzir vieses nos resultados (por exemplo, interrompendo o ensaio precocemente quando os resultados parecem ser favoráveis ou adversos, por mero acaso). A necessidade, o momento e a natureza de qualquer análise preliminar devem ser cuidadosamente considerados para não haver risco da tomada de decisões prematuras com base em dados limitados.

2.2 Bons ensaios clínicos respeitam os direitos e o bem-estar dos participantes

Ensaio clínicos éticos (12-14) combinam a busca por respostas para perguntas importantes com validade científica e proteção e respeito adequados para todos os envolvidos, especialmente os participantes. A revisão independente das propostas de novas pesquisas por parte de um CEP é uma importante ferramenta de governança que contribui para a adoção de medidas adequadas à proteção dos direitos e do bem-estar dos participantes.

2.2.1 Comunicação adequada com os participantes

Mensagem principal. Em todos os estágios de um ensaio clínico (antes, durante e depois), informações relevantes e de fácil compreensão devem ser compartilhadas com os participantes de pesquisa (ou, quando aplicável, com seus representantes legais), buscando-se um equilíbrio delicado entre o dever de informar e o risco de excesso de informações e levando-se em consideração o contexto clínico. As informações devem ser fornecidas de maneira

clara e em linguagem e formatos adequados para o público-alvo. É importante codenvolver e testar as informações para os ensaios clínicos com as populações-alvo.

As informações mais importantes para a tomada de decisão pelos participantes devem estar claramente destacadas, evitando-se que os materiais informativos e os termos de consentimento livre e esclarecido sejam extensos demais.

Por que isso é importante. O fornecimento de informações oportunas e relevantes aos participantes durante o ensaio propicia uma pesquisa ética e traz benefícios tanto para os participantes como para a qualidade dos resultados do ensaio. É essencial que os participantes potenciais ou recrutados para o ensaio sejam devidamente informados, mas a apresentação de detalhes excessivos ou exaustivos pode minar esse objetivo, sobrecarregando, confundindo ou preocupando os potenciais participantes. Deve-se ter cuidado para comunicar informações de forma eficaz e permitir discussões pertinentes, levando em consideração a acessibilidade (por exemplo, para pessoas analfabetas). Em algumas circunstâncias, pode ser útil fornecer informações em formatos visuais, sonoros, animados ou interativos baseados em computador. A abordagem específica pode ser influenciada pelo contexto da pesquisa, incluindo questões clínicas ou culturais, entre outras. No final do ensaio, os principais resultados devem ser disponibilizados aos participantes em um formato acessível e compreensível. Conforme especificado na Seção 2.3.1, desenvolver as informações sobre o ensaio clínico em parceria com os pacientes, o público e as comunidades pode facilitar a inclusão de populações diversas.

2.2.2 Consentimento relevante

Mensagens principais. O processo de consentimento do ensaio deve explicar claramente aos potenciais participantes (ou, se for o caso, aos seus representantes legais) os motivos pelos quais o ensaio está sendo realizado, as perguntas que pretende responder, o que envolve a participação deles e os possíveis riscos e benefícios da participação (12). Quando apropriado, isso deve incluir um processo de assentimento para pessoas que não tenham a capacidade de dar consentimento total,

como crianças e menores de idade (56). A extensão, a natureza e o momento de apresentação das informações fornecidas antes e durante o processo de consentimento informado devem ser orientados pelo nível de riscos adicionais e compromisso acarretados pela participação no ensaio clínico, no contexto do atendimento clínico ou das circunstâncias habituais que esses mesmos indivíduos encontrariam normalmente. As informações fornecidas devem priorizar as necessidades e expectativas do potencial participante, e não da organização ou dos indivíduos que estão conduzindo o ensaio. **As informações para o consentimento devem estar amplamente acessíveis e ser facilmente compreensíveis (em termos da legibilidade, por exemplo), evitar linguagem jurídica ou outra linguagem técnica e serem tão sucintas quanto possível.** As abordagens usadas para obter e manter a continuidade do consentimento e da comunicação devem ser pertinentes para o ensaio a que se referem, com a devida consideração para o contexto cultural e comunitário. Quando apropriado, podem ser usados mecanismos eletrônicos de consentimento (80). Sempre que possível, o processo de consentimento deve facilitar o uso ideal dos dados, incluindo texto que permita uma futura aplicação apropriada e relevante dos dados ou o uso de amostras biológicas em pesquisa (13). Quando a inclusão concomitante em outro ensaio clínico não for permitida, isso deve ser justificado cientificamente. Caso seja oferecido um pagamento pela participação no ensaio clínico, isso também deve ser explicado e justificado. Por outro lado, o reembolso dos custos incorridos pelos participantes é uma prática amplamente aceita em muitos contextos e deve ser diferenciada dos pagamentos por participação.

Por que isso é importante. O consentimento é válido se for esclarecido, voluntário e dado por um indivíduo apto a fazê-lo antes da inclusão no ensaio. Há algumas situações em que o indivíduo não é capaz de dar o consentimento informado (por exemplo, bebês, menores de idade ou indivíduos sem capacidade de tomada de decisão, casos em que o consentimento deve ser obtido do responsável ou representante legalmente autorizado do participante) ou não é prático fazê-lo devido à urgência da situação médica (por exemplo, em casos de trauma ou emergências médicas, nos quais o consentimento deve ser solicitado posteriormente no ensaio, se e quando

o participante recuperar a capacidade de consentir, ou obtido de seu responsável ou representante legalmente autorizado, quando estiver disponível). Em alguns ensaios e algumas situações específicas, o consentimento explícito pode ser modificado ou dispensado (14). Nesses casos, os riscos e ônus adicionais da participação devem ser mínimos em comparação com os cuidados habituais que um possível participante receberia fora do ensaio. Dispensas ou modificações do consentimento informado também podem ser necessárias em alguns ensaios clínicos nos quais a intervenção se dirige a uma comunidade como um todo (ensaio randomizados em *cluster*), o que torna impossível evitar a intervenção. Essas situações não devem impedir automaticamente a realização de ensaios clínicos (que podem ser a única maneira de fornecer informações confiáveis sobre a melhor forma de manejar esses problemas de saúde), mas devem ser implementadas salvaguardas adequadas para preservar os direitos dos indivíduos participantes. Processos de consentimento eletrônico podem melhorar a eficiência do ensaio (facilitando, por exemplo, ensaios com abordagens descentralizadas ou no ponto de atenção).

Os dados dos ensaios clínicos também devem ser usados com a máxima eficiência para minimizar o possível desperdício de recursos de pesquisa. Participar de um ensaio clínico não deve necessariamente impedir automaticamente a participação em outro ensaio. Da mesma forma, com base no princípio do equilíbrio clínico (*clinical equipoise*), a participação no ensaio clínico não deve penalizar indevidamente os participantes de pesquisa que queiram contratar seguro (por exemplo, de viagem ou médico) sem que haja uma justificativa científica sólida para tanto. Embora possa ser justificável reembolsar as pessoas que participam de ensaios clínicos por seu tempo e comprometimento, deve-se tomar cuidado para garantir um equilíbrio cuidadoso contra influências indevidas.

2.2.3 Alteração do consentimento

Mensagem principal. Os participantes devem ser livres para interromper ou alterar a natureza de sua participação sem afetar os cuidados habituais recebidos. Sempre que possível e aceitável para o participante, devem ser feitos esforços para

determinar o significado pretendido dessas decisões individuais e explicar o possível impacto de tais decisões.

Por que isso é importante. Os participantes têm o direito de mudar de ideia a qualquer momento sobre sua vontade de continuar no ensaio, mas deve-se observar que o termo “desistência” pode significar coisas diferentes para pessoas diferentes. O significado pode variar desde o desejo de parar de receber a intervenção do estudo ou de comparecer pessoalmente às visitas do estudo (mas talvez sem se importar em ser contatada ou que as informações sobre seus desfechos de saúde sejam coletadas de seus médicos regulares ou de sistemas de dados de saúde de rotina) até não querer mais que suas amostras biológicas sejam analisadas ou armazenadas ou que seus dados sejam processados ou compartilhados. Portanto, é melhor evitar o termo e, em vez disso, tentar esclarecer com o(s) participante(s) o nível de participação que deseja(m) ter e do que deseja(m) deixar de participar. Se isso não for explorado adequadamente e a desistência do ensaio clínico for interpretada erroneamente como significando a remoção completa do estudo, pode-se perder desnecessária e inadvertidamente o acompanhamento total ou parcial dos participantes, com possíveis implicações para a confiabilidade dos achados do ensaio. Além disso, os participantes podem se ver privados de aspectos do ensaio clínico que são importantes para eles (como o comparecimento às visitas do estudo ou o recebimento de informações sobre o progresso e os resultados do estudo).

2.2.4 Implicações de uma alteração do consentimento

Mensagem principal. Deve haver um equilíbrio entre os direitos de um participante individual de alterar ou retirar seu consentimento para o uso dos dados do ensaio e requisitos científicos e éticos.

Por que isso é importante. A remoção de dados pode afetar a confiabilidade dos achados ou torná-los inconclusivos, com consequências éticas e de segurança clínica tanto para os participantes que continuam no ensaio quanto para o tratamento de futuros pacientes (por exemplo, sinais de segurança importantes podem não ser detectados). Pode ser

apropriado disponibilizar para análise os dados já coletados a fim de demonstrar ou preservar a integridade da pesquisa. Os envolvidos no ensaio e as pessoas cujos cuidados podem ser influenciados pelos resultados desse ensaio devem poder garantir que os dados são válidos e não foram modificados por meios não intencionais, deliberados ou dolosos.

2.2.5 Gestão da segurança dos participantes individuais no ensaio clínico

Mensagens principais. A detecção e a gestão da segurança dos participantes de pesquisa devem ser adaptadas à população do estudo e ao que já se sabe sobre a intervenção. Essas abordagens podem ser modificadas à medida que surgirem novas informações (por exemplo, de outros ensaios ou estudos clínicos na população pertinente). Em algumas circunstâncias, pode ser apropriado excluir alguns grupos de indivíduos de um ensaio se o risco provável à sua saúde for excessivo (comparado ao potencial benefício) e não puder ser atenuado por estratégias clínicas razoáveis. Em alguns ensaios em caráter cego, pode haver ocasiões em que conhecer a intervenção alocada para um determinado participante poderia ter um efeito concreto sobre o tratamento médico imediato desse participante. Nessas circunstâncias, deve ser possível quebrar o cegamento e divulgar imediatamente a alocação do tratamento à equipe médica competente.

Por que isso é importante. Os procedimentos usados para detectar, investigar e responder a eventos de saúde indesejados em participantes individuais devem ser moldados pelo que já se sabe sobre os efeitos da intervenção a partir de pesquisas ou usos anteriores, bem como pelas características epidemiológicas e clínicas pré-existentes da população-alvo do ensaio (por exemplo, dados demográficos, comorbidades e qualquer intervenção concomitante). Se surgirem novas informações durante o curso do ensaio (por exemplo, de outros ensaios ou como consequência de um parecer do comitê de monitoramento de dados do ensaio), os processos e procedimentos para gerenciar a segurança de cada participante devem ser revisados e talvez requeiram modificações (por exemplo, alterando a natureza e o cronograma das avaliações, oferecendo capacitação à equipe do ensaio,

fornecendo informações para os participantes ou modificando os critérios de elegibilidade do ensaio).

2.2.6 Comunicação de novas informações pertinentes para a intervenção

Mensagem principal. Durante um ensaio em andamento, podem surgir novas informações (provenientes do próprio ensaio ou de fontes externas) que alteram substancialmente o que se sabe sobre os efeitos da intervenção para alguns ou todos os participantes. Essas informações devem ser comunicadas aos indivíduos que estejam supervisionando, conduzindo ou participando do ensaio clínico para os quais sejam pertinentes (por exemplo, porque podem afetar sua compreensão da intervenção ou porque é exigida alguma ação da parte deles). Essas comunicações e relatórios devem ser informativos, oportunos e exequíveis.

Por que isso é importante. Relatórios excessivos, irrelevantes ou pouco informativos (especialmente os referentes a casos individuais) desviam a atenção dos relatórios que demandam uma ação. Muitas vezes, é preferível produzir e divulgar atualizações periódicas contextualizadas que se concentrem em questões de segurança importantes. Esses relatórios também podem ser fornecidos ao comitê de monitoramento de dados (para consideração no contexto dos dados emergentes não cegos do ensaio) e aos órgãos reguladores (para consideração das implicações para os participantes de outros ensaios e para o grupo mais amplo de pacientes e público geral). A distribuição dos relatórios deve ser feita em formato e prazo compatíveis com a ação que provavelmente será necessária e com o público a que se destina (por exemplo, participantes, profissionais clínicos e reguladores).

2.3 Bons ensaios clínicos são colaborativos e transparentes

Todos os envolvidos nos ensaios clínicos compartilham a responsabilidade de criar e manter a confiança das organizações parceiras colaboradoras e das comunidades clínicas, dos participantes e do público em geral. A confiança é prejudicada quando os ensaios não são suficientemente relevantes,

justos, transparentes e respeitosos em relação aos direitos, interesses, preocupações e valores de todos os envolvidos (especialmente dos participantes ou das pessoas cujos cuidados serão influenciados pelos resultados).

2.3.1 Trabalho em parceria com pessoas e comunidades

Mensagem principal. Os potenciais participantes e/ou membros da comunidade pertinente fornecem contribuições valiosas para o delineamento, a condução e a interpretação dos resultados dos ensaios clínicos.

Por que isso é importante. O envolvimento precoce de uma gama diversificada de pacientes e membros pertinentes do público pode desempenhar um papel fundamental para: definir, refinar e priorizar perguntas de pesquisa; avaliar e aumentar a aceitabilidade e a viabilidade do ensaio (81); selecionar intervenções e desfechos para o ensaio que sejam pertinentes e significativos para a população-alvo; formular o desenho e os procedimentos do ensaio; otimizar a natureza e o fornecimento de informações; e incentivar o diálogo sobre o acesso a intervenções de saúde que se mostrem efetivas. **Trabalhar em parceria com as pessoas e as comunidades provavelmente aumentará a confiança e, ao mesmo tempo, diminuirá o risco de que grupos importantes sejam excluídos ou que as necessidades de populações ou setores locais sejam ignoradas ou mal compreendidas.** Todas as partes interessadas pertinentes devem ter a oportunidade de aprender, expressar preocupações e fornecer contribuições para o planejamento e a implementação. Para garantir uma ampla representação, devem ser feitos esforços para garantir uma diversidade adequada em qualquer envolvimento de pacientes e da comunidade.

2.3.2 Colaboração entre organizações

Mensagem principal. É importante que as interações entre indivíduos de diferentes organizações envolvidas em ensaios clínicos, inclusive em ambientes com recursos limitados ou com muitos recursos e entre os setores comercial, acadêmico e de saúde, sejam justas e respeitem os interesses, as preocupações e os valores de todos os envolvidos,

como os participantes de pesquisa e suas comunidades. Trabalhar de maneira colaborativa com parceiros e redes (sejam locais, nacionais ou internacionais) (consulte a Seção 3.2.2) para identificar quais características de um ensaio clínico são essenciais para a sua qualidade, apoiando uma implementação adequada ao cenário e ao contexto, pode aumentar a resiliência e a eficiência do ensaio.

Por que isso é importante. O trabalho colaborativo leva ao compartilhamento de ideias e conhecimentos especializados, ajuda a evitar abordagens desalinhadas ou prioridades substancialmente diferentes e pode desenvolver capacidades, maximizar o uso de recursos e aumentar a eficiência.

2.3.3 Transparência

Mensagens principais. Sempre que possível, os ensaios clínicos devem adotar uma abordagem de “ciência aberta”. Isso envolve a promoção da transparência em vários aspectos dos ensaios clínicos:

- **Registro.** Os ensaios clínicos devem ser registrados desde o princípio em um registro de ensaios clínicos disponível publicamente, como a rede de registros da OMS (44), em conformidade com a Declaração de Helsinque da AMM (12). Quando os registros de ensaios permitirem, também se deve atualizá-los em tempo hábil com os desfechos do ensaio, mesmo que ele tenha sido interrompido de modo prematuro ou não tenha atingido seu(s) objetivo(s).
- **Materiais do ensaio.** É altamente recomendável disponibilizar publicamente outras informações sobre o ensaio (incluindo o protocolo e outros documentos, como o plano de análise estatística).
- **Relatórios do ensaio.** Após a conclusão do ensaio, os relatórios devem ser disponibilizados em tempo hábil por meio de um registro de ensaios clínicos disponível publicamente e/ou um periódico revisado por pares (normalmente em até 12 meses, mas às vezes antes disso, como pré-impressão em emergências de saúde pública, por exemplo.). Os relatórios devem

descrever detalhadamente o desenho, os métodos e os resultados do ensaio de maneira clara e transparente, independentemente dos achados (82). É igualmente importante divulgar tanto achados negativos quanto positivos. Os relatórios de ensaios devem seguir diretrizes estabelecidas sempre que possível (por exemplo, as Normas Consolidadas para Relatar Ensaios Clínicos [CONSORT] para ECRs) (83, 84), de preferência em publicações de acesso aberto revisadas por pares e contextualizadas por outras evidências pertinentes. Pode ser útil disponibilizar os relatórios em formatos que permitam que profissionais e leigos entendam e interpretem os resultados. A apresentação dos resultados para os participantes e o público em geral requer abordagens diferentes das usadas na comunicação dos resultados à comunidade clínica e científica.

- **Financiamento do ensaio.** As fontes de financiamento do ensaio, bem como as declarações de possíveis conflitos de interesses dos envolvidos no delineamento, na condução ou na apresentação de relatórios do ensaio, devem ser fáceis de acessar.
- **Compartilhamento de dados.** Deve ser feito em um momento adequado, desde que seja ético, viável e cientificamente apropriado, levando-se em consideração a proteção e a privacidade dos dados. O plano de gerenciamento e compartilhamento de dados deve ser elaborado conforme articulado na política da OMS sobre compartilhamento de dados de pesquisa (85), ou seja, deve ser efetivo, ético e equitativo.

Por que isso é importante. A transparência e o compartilhamento de conhecimentos sobre intervenções de atenção à saúde ajudam a gerar mais conhecimentos, a criar e manter a confiança e a transmitir segurança tanto aos envolvidos no ensaio quanto aos que não estão envolvidos. Os registros de ensaios (86) podem ajudar na identificação de lacunas de pesquisa nos ensaios clínicos, divulgam os ensaios que estão em fase de recrutamento para pesquisadores e possíveis participantes (o que pode facilitar o recrutamento) e promovem uma colaboração mais efetiva entre os pesquisadores (como a realização de metanálises

prospectivas); além disso, o processo de registro pode gerar melhorias na qualidade dos ensaios clínicos. **A comunicação oportuna dos resultados do ensaio (independentemente de quais sejam os achados) é vital para guiar futuras pesquisas, reduzir a duplicação desnecessária de esforços (que desperdiça recursos) e possibilitar que os cuidados sejam orientados por um acervo de evidências atualizado.** Uma boa comunicação também pode impulsionar esforços mais amplos no sentido de promover possíveis colaborações e aumentar a participação esclarecida em ensaios clínicos. A transparência das pesquisas, comunicadas em diversos formatos, de modo a torná-las amplamente acessíveis aos pacientes, às comunidades e ao público, é vital para promover a confiança do público na segurança, qualidade e efetividade das intervenções e combater informações falsas, que são prejudiciais à saúde pública.

2.4 Bons ensaios clínicos são concebidos para serem viáveis em seu contexto

Garantir que um ensaio seja configurado para ser realizável e produzir resultados confiáveis e exequíveis é um dever científico e ético importante. Levar em consideração o contexto e os recursos existentes no ambiente proposto pode contribuir para um desenho de ensaio efetivo.

2.4.1 Ambiente e contexto

Mensagem principal. A concepção e a implementação de ensaios clínicos devem reconhecer as características dos ambientes em que ocorrem e ser moldadas por elas. Isso inclui as necessidades e preferências de saúde das comunidades, sua capacidade de obter acesso à atenção à saúde e sua compreensão dos ensaios clínicos, conforme identificado por meio de processos adequados de envolvimento, consulta e participação com um grupo diverso e inclusivo de pacientes e com o público.

Por que isso é importante. Essas características, juntamente com a natureza e a complexidade da pesquisa, são cruciais para identificar as questões

éticas em jogo e os problemas, encargos e benefícios da realização do ensaio nesse ambiente. Ensaios clínicos relevantes e acessíveis têm maior probabilidade de recrutar um número suficiente de participantes. O bom envolvimento e a educação dos pacientes e do público nas comunidades pertinentes contribuem para o êxito do recrutamento e posterior adoção dos resultados.

2.4.2 Uso de recursos existentes

Mensagens principais. Para serem viáveis, os ensaios clínicos devem ser adaptados de acordo com a infraestrutura disponível nos ambientes pertinentes. O planejamento inclui o uso otimizado dos recursos e instalações preexistentes, incluindo conhecimento técnico, habilidades, normas profissionais e mecanismos de supervisão de qualidade associados à prática rotineira de atenção à saúde, sem que essa atenção rotineira seja indevidamente prejudicada. Todos os indivíduos envolvidos na realização do ensaio devem ser qualificados por meio de educação, capacitação ou experiência para realizar sua(s) respectiva(s) tarefa(s), mas deve-se reconhecer que muitos aspectos da condução de um ensaio clínico estão alinhados com os cuidados de rotina e, portanto, podem não exigir capacitação, procedimentos ou verificações adicionais. É necessário capacitar ou orientar a força de trabalho em saúde local existente e pesquisadores dedicados ao ensaio. A capacitação de membros da força de trabalho em saúde para participar de pesquisas deve ser diferenciada da capacitação dos pesquisadores dedicados que liderarão a pesquisa.

Por que isso é importante. Os ensaios clínicos não devem desperdiçar o tempo da equipe e dos participantes, o material usado na intervenção ou outros insumos de saúde, energia ou recursos ambientais. Os pontos fortes e as salvaguardas existentes nos sistemas de rotina não devem ser duplicados ou alterados sem uma justificativa cuidadosa. Quanto mais os processos do ensaio se aproximarem da prática de rotina (para os participantes e para a equipe), maior será a probabilidade de serem executados com mais eficiência e efetividade e menor a probabilidade de erros, resultando em melhor qualidade.

2.5 Bons ensaios clínicos controlam a qualidade de maneira efetiva e eficiente

O delineamento e a condução de um ensaio de alta qualidade exigem um processo decisório competente e execução coordenada. A boa governança e a gestão da qualidade dos ensaios podem ajudar a alcançar essas características.

2.5.1 Boa governança

Mensagem principal. Os ensaios clínicos devem ser submetidos a controles suficientes para apoiar a realização de estudos informativos, éticos e eficientes e evitar, corrigir ou mitigar problemas.

Por que isso é importante. Uma governança efetiva e eficiente (por exemplo, por meio de um comitê diretor ou executivo do ensaio) ajuda a manter a integridade científica e ética do ensaio e a fornecer recomendações sobre os cursos de ação apropriados. A governança deve ser estruturada para viabilizar respostas efetivas a eventuais problemas, especialmente se houver várias organizações envolvidas, além de uma implementação razoavelmente consistente em todo o ensaio.

A composição das estruturas de governança dos ensaios deve refletir o conhecimento técnico necessário para examinar as principais funções, responsabilidades e riscos e deve aproveitar os diversos pontos fortes e competências das pessoas envolvidas. A necessidade de independência de um membro ou componente da estrutura de governança em relação ao patrocínio e ao gerenciamento do ensaio deve ser estabelecida por meio de uma avaliação do risco de que esse relacionamento influencie substancialmente o julgamento e as recomendações (ou possa passar essa percepção).

As abordagens de governança devem levar em conta o custo de oportunidade das atividades associadas, considerando até que ponto elas podem impedir que os participantes e as comunidades se beneficiem de uma intervenção efetiva ou podem prolongar o tempo de uso de uma intervenção ineficaz ou perigosa. Devem-se evitar atividades de governança prolongadas ou excessivas, que gerem

custos desnecessários, impeçam a concepção de ensaios com tamanho ou duração suficientes ou desestimulem o envolvimento de profissionais clínicos e participantes.

2.5.2 Proteção da integridade do ensaio

Mensagem principal. Deve-se proteger a integridade dos resultados de um ensaio clínico, garantindo que as decisões sobre o delineamento, a realização e a análise não sejam influenciadas pelo acesso prematuro a informações não cegas relacionadas aos resultados emergentes. Análises preliminares de dados não cegos dos desfechos do estudo não devem ser realizadas, a menos que estejam pré-especificadas no protocolo ou no plano de análise estatística ou sejam executadas pelo comitê de monitoramento de dados.

Por que isso é importante. Análises não programadas de dados não cegos dos desfechos do ensaio fornecem uma avaliação não confiável do perfil global de risco-benefício das intervenções do ensaio. O pré-julgamento baseado na superinterpretação de dados preliminares pode afetar o recrutamento, a realização de intervenções e o acompanhamento, colocando em risco a capacidade do ensaio de atingir seus objetivos (87).

2.5.3 Planejamento para o sucesso e foco em questões importantes

Mensagens principais. A boa qualidade deve ser incorporada prospectivamente durante a concepção e a realização dos ensaios clínicos, em vez de depender de tentativas de detectar problemas após sua ocorrência, de forma retrospectiva (quando muitas vezes não podem ser corrigidos). Esses ensaios devem estar descritos em um protocolo bem articulado, conciso e operacionalmente viável, adaptado para ser exequível dada a infraestrutura disponível nos contextos pertinentes.

Por que isso é importante. Em vez de se tentar evitar todos os problemas possíveis, o objetivo deve ser identificar os principais problemas que teriam um impacto significativo no bem-estar e na segurança dos participantes ou na tomada de decisões com base nos resultados do ensaio. Os esforços devem se

concentrar em minimizar, mitigar e monitorar esses problemas. Essa avaliação deve considerar o contexto do ensaio clínico e o que há de adicional ou especial nele em comparação com os cuidados de rotina. Em linhas gerais, essas considerações se enquadram em quatro categorias:

- (a) fatores associados à intervenção (por exemplo, efeitos adversos conhecidos e potenciais; comorbidades ou medicamentos concomitantes que possam afetar a segurança; requisitos especiais para administrar a intervenção);
- (b) fatores associados às avaliações necessárias para atingir o objetivo do estudo que não seriam esperados nos cuidados habituais (por exemplo, investigações invasivas adicionais);
- (c) implicações de recursos (por exemplo, necessidade de exames de imagem ou laboratoriais especializados; procedimentos pouco conhecidos ou novos que exigem capacitação adicional);
- (d) implicações éticas e de privacidade (por exemplo, acesso a prontuários e compartilhamento de informações de saúde com empresas farmacêuticas, pesquisadores ou órgãos reguladores).

Esse processo de avaliação deve ser usado para guiar o desenvolvimento de abordagens para mitigar erros, como procedimentos operacionais padrão, capacitação e monitoramento dos ensaios. Os processos do ensaio que agregam valor científico ou ético aos ensaios clínicos devem ser priorizados, enquanto aqueles que não o fazem, ou nos quais a complexidade adicional supera o benefício, devem ser evitados.

2.5.4 Monitoramento, auditoria e inspeção da qualidade do estudo

Mensagem principal. A natureza e a frequência de quaisquer atividades de monitoramento, auditoria e inspeção do ensaio devem ser proporcionais a quaisquer riscos identificados para a qualidade do

estudo e à importância dos dados coletados para o ensaio.

Por que isso é importante. Boas atividades de monitoramento, auditoria e inspeção de ensaios identificam problemas importantes (desvios importantes do protocolo ou problemas inesperados que ameaçam minar a confiabilidade dos resultados ou a proteção dos direitos e do bem-estar dos participantes) e oferecem uma oportunidade para melhorar ainda mais a qualidade (por exemplo, por meio de modificações no protocolo e nos procedimentos, capacitação e orientação da equipe ou informações fornecidas aos participantes). O excesso de atividades de monitoramento, auditoria e inspeção e a falta de foco em detalhes que têm um impacto concreto na qualidade do ensaio desperdiçam recursos, criam distrações e desmotivam a equipe.

O monitoramento racional adota uma abordagem proporcional em função dos riscos e se concentra nos problemas que farão uma diferença concreta para os participantes de pesquisa e para a confiabilidade dos resultados (por exemplo, recrutamento para o ensaio, adesão à intervenção alocada, cegamento e integralidade do acompanhamento). Ele fundamenta ações corretivas, dá suporte à equipe e viabiliza melhorias. É importante não confundir mais documentação com melhor qualidade. Exemplos de abordagens que podem ser usadas incluem análise centralizada (inclusive análise estatística) dos dados do ensaio e métricas de desempenho para avaliar o desempenho da equipe e dos centros, apoio e orientação presencial ou virtual para a equipe do ensaio (por exemplo, por meio da observação das visitas do estudo, com o consentimento dos participantes) e visitas a centros e estabelecimentos onde são realizados ensaios clínicos.

Os requisitos regulatórios, de auditoria ou de inspeção devem ser proporcionais e sensíveis às qualidades e objetivos científicos e éticos do ensaio clínico. Deve-se reconhecer o custo de oportunidade e evitar a imposição de requisitos irrelevantes ou desproporcionais que possam desencorajar a realização ou a participação em bons ensaios clínicos concebidos para abordar questões importantes.

3. Orientações para o fortalecimento do ecossistema de ensaios clínicos

Uma voluntária de saúde da aldeia aconselha uma paciente no hospital de promoção da saúde de Koo Bang Luang, 17 de julho de 2020.

© OMS / Ploy Phutpheng



3. Orientações para o fortalecimento do ecossistema de ensaios clínicos

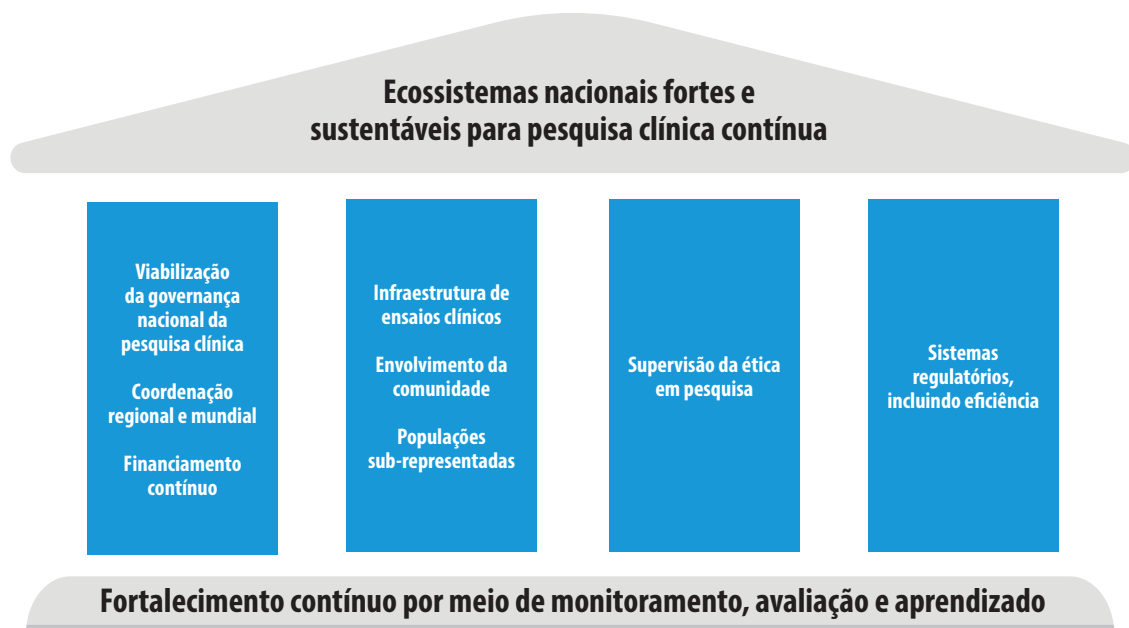
A Assembleia Mundial da Saúde, por meio da Resolução WHA75.8 (2022) relativa ao fortalecimento dos ensaios clínicos para fornecer evidências de alta qualidade sobre intervenções de saúde e melhorar a qualidade e a coordenação da pesquisa, solicitou ao diretor-geral da OMS que identificasse e propusesse melhores práticas e outras medidas para fortalecer o ecossistema mundial de ensaios clínicos, revisasse as orientações existentes e desenvolvesse novas orientações, conforme necessário, sobre as melhores práticas para os ensaios clínicos. No entanto, a resolução não apresenta uma definição de ecossistema de ensaios clínicos e, atualmente, não há consenso sobre qual deveria ser essa definição. Assim, o diretor-geral solicitou sugestões sobre como esse ecossistema deve ser definido durante uma consulta pública em outubro e novembro de 2022. Embora não se tenha estabelecido uma definição universal, além dos aspectos relacionados ao delineamento, à condução e à apresentação de relatórios de ensaios clínicos (discutidos na Seção 2), houve pedidos para incluir uma visão holística de ecossistema que incluísse os seguintes elementos relacionados aos ensaios:

- envolvimento do público, dos pacientes e da comunidade;
- necessidade de apoio no longo prazo, sustentabilidade e desenvolvimento contínuo de capacidades, especialmente em ambientes com recursos limitados e PBMRs;
- equidade e justiça, com foco especial em populações sub-representadas e países com uma alta carga de doenças;
- abordagem contínua de financiamento e abandono de uma infraestrutura de ensaios clínicos baseada em projetos individuais;
- supervisão por órgãos reguladores, CEPs, autoridades de avaliação de tecnologias em saúde e outras autoridades nacionais pertinentes e vinculação com essas entidades;
- coordenação e colaboração em nível local, nacional e internacional, com parcerias de pesquisa equitativas e inclusivas;
- compartilhamento de práticas, lições aprendidas, conhecimentos técnicos e recursos;
- a perspectiva daqueles que realizam revisões sistemáticas e metanálises e elaboram diretrizes baseadas em evidências;
- pesquisa de implementação;
- a necessidade de que os ensaios clínicos e o atendimento baseado em evidências estejam mais culturalmente arraigados na sociedade.

Essas contribuições foram aproveitadas nas orientações apresentadas neste documento e resultaram em um potencial modelo de ecossistema que abrange quatro pilares (Figura 1) e vários temas transversais, conforme descrito nas seções a seguir.

3.1 Pilares do ecossistema de ensaios clínicos

Todas as partes devem apoiar a responsabilização e liderança locais na pesquisa clínica como parte de parcerias de pesquisa equitativas (88). Ensaios clínicos eficientes e de alta qualidade requerem que as partes pertinentes envolvidas participem proativamente da definição de prioridades de pesquisa, do fortalecimento das capacidades por meio de financiamento sustentável de longo

Figura 1. Pilares do ecossistema de ensaios clínicos

Fonte: Moorthy V, Abubakar I, Qadri F, Ogutu B, Zhang W, Reeder J, et al. The future of the global clinical trial ecosystem: a vision from the first WHO Global Clinical Trials Forum. The Lancet. 2024 Jan 13;403(10422):124–6 ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)02798-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)02798-8/fulltext)).

prazo e da garantia de um ambiente favorável à pesquisa clínica. Os programas de pesquisa e seu financiamento devem ser orientados não apenas pelas prioridades nacionais de pesquisa em saúde, mas também pelas prioridades regionais e mundiais, e devem existir mecanismos para atualizar rapidamente essas prioridades à medida que surgem novos problemas de saúde. É vital que os processos de aprovação de ensaios clínicos sejam simplificados e coordenados da forma ideal. Deve-se adotar um único mecanismo interinstitucional de aprovação e supervisão de ensaios clínicos, juntamente com processos flexíveis e proporcionais ao risco.

Ensaio clínico que aborda perguntas pertinentes só podem ser exequíveis se todas as partes pertinentes trabalharem junto com as autoridades governamentais nacionais de coordenação de pesquisa em saúde para chegar a um consenso e financiar adequadamente as prioridades de pesquisa. Processos harmonizados de aprovação de ensaios clínicos minimizam a duplicação desnecessária, reduzem os atrasos e aumentam a eficiência.

Os quatro pilares fundamentais para que o ecossistema atinja esses objetivos são:

- estruturas de governança, financiamento e políticas em pesquisa clínica;
- sistemas regulatórios;
- supervisão ética; e
- infraestrutura de pesquisa clínica.

3.1.1 Estruturas de governança, financiamento e políticas em pesquisa clínica

(a) Definição das prioridades de pesquisa

Conforme explicado na Seção 1.5.1, a identificação de uma pergunta de pesquisa pertinente é de suma importância. Para definir as prioridades de pesquisa, as autoridades governamentais nacionais que coordenam a pesquisa na área da saúde devem considerar os principais fatores impulsionadores da carga local de doença e levar em conta as perspectivas dos pacientes e da comunidade, além

de considerar como os planos propostos se alinham às metas regionais e internacionais mais amplas, de modo a maximizar o uso coordenado dos recursos disponíveis, minimizando assim o desperdício.

Pode ser particularmente benéfico para as autoridades de coordenação manter vínculos ativos com outras organizações de pesquisa clínica nacionais e internacionais nesse contexto. O mapeamento de evidências e a identificação de lacunas também podem ser úteis. Vale notar que a OMS tem um papel fundamental no estabelecimento de prioridades mundiais de pesquisa em saúde e já emitiu orientações a respeito (89). As prioridades regionais de saúde frequentemente são definidas por organizações regionais em conjunto com a OMS. Partes interessadas estrangeiras que queiram realizar ensaios clínicos em um determinado país também devem procurar alinhar seus planos com as prioridades nacionais e regionais de saúde e coordenar seu trabalho com as autoridades nacionais de pesquisa em saúde. Por outro lado, quando os ensaios clínicos estão alinhados com as prioridades mundiais, essas autoridades nacionais têm alguma responsabilidade de evitar burocracia desnecessária ou ineficiências na viabilização desses ensaios. Os ensaios para fins de aprovação local de intervenções já aprovadas em outras jurisdições só devem ser realizados se houver uma sólida fundamentação científica para sua condução.

A definição rápida de prioridades é particularmente importante durante emergências de saúde pública, conforme destacado na Resolução WHA75.8 (2022).

(b) Financiamento de ensaios clínicos

O aumento do investimento e do financiamento sustentado em nível nacional, regional e internacional é fundamental para o progresso dos ensaios clínicos. O financiamento nacional atribuído é particularmente vital, pois é preciso haver um compromisso de investir na infraestrutura interna para que qualquer base nacional possa ser aproveitada em nível mundial. Esse financiamento pode apresentar desafios imensos para os PBMRs, especificamente, mas é necessário haver investimento nacional em pesquisa clínica a fim de promover as prioridades nacionais de saúde. O Conselho de Economia de Saúde para Todos da OMS tem como objetivo reformular a saúde

para todas as pessoas como um objetivo de política pública e assegurar que as economias e as finanças nacionais e mundiais sejam estruturadas de modo a atingir essa meta ambiciosa (90, 91).

Esse financiamento deve abarcar (entre outras coisas): infraestrutura de ensaios (incluindo centros e equipes de ensaios clínicos; consulte a Seção 3.1.4); capacitação de diversas partes (consulte a Seção 3.2.4); apoio para registros de ensaios clínicos (consulte a Seção 2.3.3); e desenvolvimento de sistemas eletrônicos e novas metodologias (consulte a Seção 3.2.7).

Assim como na abordagem para definir as prioridades de pesquisa, as perspectivas dos pacientes e da comunidade devem ser levadas em consideração, e os financiadores nacionais de pesquisa em saúde também devem garantir que o financiamento esteja alinhado com as prioridades regionais e mundiais, coordenando-se adequadamente com outras partes para assegurar que as solicitações de financiamento sejam sinérgicas. Essa coordenação pode ajudar a evitar a duplicação, o que significa que as prioridades acordadas são abordadas coletivamente de uma maneira eficiente. Atualmente, faltam fontes de financiamento para ensaios clínicos internacionais fora do setor farmacêutico (que desempenha um papel fundamental), e há um número muito pequeno de financiadores internacionais filantrópicos ou do setor público. É necessário desenvolver modelos nos quais os financiadores nacionais possam priorizar o apoio aos componentes nacionais de ensaios internacionais prioritários, além de apoiar a infraestrutura básica dos ensaios. Os financiadores precisam coordenar esse financiamento de um modo eficiente para reduzir a carga que isso representa para os pesquisadores.

É fundamental que todos os financiadores entendam que, embora o financiamento inicial para a inovação seja importante e alguns ensaios pequenos possam ser valiosos quando realizados no contexto certo, ensaios clínicos confiáveis e de tamanho adequado geralmente necessitam de financiamento substancial e sustentado de longo prazo. Portanto, deve haver esforços para resistir ao financiamento de diversos projetos menores, de curto prazo, pouco informativos e conduzidos isoladamente em detrimento de

projetos capazes de abordar problemas e políticas de saúde pública de uma maneira significativa. Há grandes benefícios em mecanismos coordenados de financiamento (92), como parcerias público-privadas, parcerias para o desenvolvimento produtivo e, em alguns contextos, mecanismos de financiamento centrais ou mundiais. O financiamento coordenado, quando feito de modo ágil, pode facilitar muito os ensaios clínicos, permitindo que diferentes financiadores de pesquisa se reúnam para trabalhar coletivamente no sentido de viabilizar algo maior do que qualquer financiador conseguiria fazer sozinho. Modelos de coordenação de financiadores já estão disponíveis no contexto de várias doenças. Exemplos incluem a Aliança Global para Doenças Crônicas (GACD, na sigla em inglês) (93), que reúne grandes agências internacionais de financiamento de pesquisa especificamente para lidar com a carga crescente das doenças não transmissíveis nos PBMRs e nos grupos desassistidos que enfrentam disparidades de saúde nos PARs; a Iniciativa de Programação Conjunta sobre a Resistência Antimicrobiana (JPIAMR, na sigla em inglês) (94); a Rede Global de Pesquisa em Colaboração em Preparação para Doenças Infecciosas (GloPID-R, na sigla em inglês) (95); a Parceria entre a Europa e os Países em Desenvolvimento para a Realização de Ensaios Clínicos (EDCTP, na sigla em inglês) (96), que financia a pesquisa clínica de instrumentos médicos para detectar, tratar e prevenir doenças infecciosas relacionadas à pobreza na África Subsaariana; e o fórum de financiadores Ensuring Value in Research (EViR) (97), que tem como objetivo promover as práticas de pesquisa em saúde e o financiamento de pesquisas. Na União Europeia, a Iniciativa de Medicamentos Inovadores (98) é um exemplo de uma grande parceria público-privada no campo das ciências da vida. Conforme detalhado na Seção 2.3.3, o financiamento da pesquisa clínica também deve ser transparente, sendo, por exemplo, acessível por meio de portais de investimento em pesquisa (como o Observatório Mundial de Pesquisa e Desenvolvimento em Saúde da OMS) (99). Essa transparência também pode ajudar a reduzir o desperdício de recursos de pesquisa e apoiar o alinhamento com as prioridades de pesquisa. Essa consideração pode ser particularmente importante em contextos de recursos limitados (por exemplo, revelando quanto do financiamento é distribuído para os PARs em comparação com os PBMRs).

Todas as partes envolvidas em ensaios clínicos têm a responsabilidade de garantir a qualidade do ensaio por meio da adesão aos princípios fundamentais de delineamento e condução descritos na Seção 2, mas os financiadores também podem atuar como guardiões da qualidade, condicionando o fornecimento de financiamento a esse fator (por exemplo, por meio do uso de kits de ferramentas para avaliação de ensaios em todo o mundo de uma forma consistente). Isso seria um incentivo para que os ensaios sejam bem delineados e implementados, de forma a informar políticas e melhorar os desfechos de saúde, em vez de se concentrarem apenas na quantidade de produtos gerados. A alocação estratégica de fundos também poderia ajudar os financiadores a direcionar recursos para algumas instituições com níveis mais baixos de capacidade (mas com potencial inato), em vez de simplesmente continuar financiando instituições bem estabelecidas, que nem sempre são representativas das populações-alvo das intervenções.

Também deve haver processos claros implementados para acelerar a transferência de recursos financeiros para pesquisa durante emergências de saúde pública a fim de minimizar atrasos no início de pesquisas críticas. O Anexo 1 detalha considerações específicas para emergências de saúde pública. Ao se considerar o financiamento, é fundamental planejar o acesso pós-ensaio visando garantir que as intervenções resultantes sejam acessíveis, economicamente viáveis e distribuídas de maneira equitativa, principalmente para populações sub-representadas e em PBMRs. De fato, as diretrizes éticas do CIOMS para pesquisas em saúde com seres humanos (14) afirmam há muito tempo a importância de garantir o acesso pós-ensaio para os participantes envolvidos em ensaios clínicos. Além disso, o código TRUST (100) especifica que um plano culturalmente apropriado para o compartilhamento de benefícios deve ser acordado entre todas as partes interessadas pertinentes e revisado regularmente à medida que a pesquisa evolui. Esse princípio deve ser aprimorado e expandido para apoiar o acesso global às intervenções de saúde. O planejamento deve começar desde o início do processo de P&D, pois esperar até que uma intervenção seja desenvolvida oferece oportunidades limitadas para negociar condições justas para um acesso e distribuição

mais amplos. Esse processo pode ser facilitado por governos e outros financiadores que proporcionem condições concretas e aplicáveis ao apoiar ou financiar ensaios clínicos.

(c) Transformação das evidências de pesquisa em prática

As agências de avaliação de tecnologias em saúde e os órgãos nacionais que elaboram protocolos clínicos devem estar envolvidos em todo o processo de ensaios clínicos. Essas entidades devem se articular com as autoridades nacionais de coordenação de pesquisas em saúde, reguladores e CEPs, mas também devem trabalhar em parceria com os usuários finais (incluindo pacientes, comunidades, o público em geral e a equipe/organizações de saúde) e incorporar suas perspectivas. Essa cooperação ajudará a garantir que a formulação de recomendações em diretrizes ou outros documentos de políticas resulte na tradução dos resultados do ensaio para a prática clínica e, portanto, em benefícios para a saúde pública.

Deve-se fazer uso dos amplos recursos sobre a tomada de decisões informada por evidências (101), como a Rede de Políticas Informadas por Evidências da OMS, que fornece orientações sobre tradução do conhecimento para a elaboração de políticas de saúde. Esse uso de recursos de tradução do conhecimento é importante porque, mesmo quando existem evidências robustas a favor ou contra determinadas intervenções com base em dados randomizados de alta qualidade, nem sempre elas são adotadas na prática. Um exemplo foi observado durante a pandemia de COVID-19, quando alguns países testemunharam o uso generalizado de intervenções para as quais havia fortes evidências de ausência de benefício (como o uso de hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19). Por outro lado, um exemplo de tradução adequada das evidências de pesquisa para a prática clínica foi o processo usado para avaliar o valor da corticoterapia pré-natal para prevenir a mortalidade de bebês prematuros em ambientes com recursos limitados. Durante o desenvolvimento das diretrizes da OMS, foi identificada uma lacuna de pesquisa, porque, embora essas intervenções tivessem sido recomendadas há muito tempo em ambientes de alta renda, ainda havia uma incerteza significativa sobre o papel e os possíveis danos dessa intervenção

em ambientes com recursos limitados. Para resolver essa questão, um grupo de partes interessadas priorizou e implementou um ensaio randomizado bem delineado em vários países da África e da Ásia. Os resultados do ensaio foram consistentes com uma metanálise de ensaios realizados em ambientes de alta renda, indicando que a corticoterapia pré-natal reduz a mortalidade infantil pré-termo nos dois ambientes. Seguindo as melhores práticas, as diretrizes da OMS foram atualizadas para incorporar os resultados dos ensaios e outras evidências recentes no acervo de evidências mundial, viabilizando a formulação de recomendações mundiais sobre o uso da corticoterapia pré-natal para prevenir a mortalidade infantil pré-termo (102-105). Essa abordagem exemplificou a integração dos processos de diretrizes com o delineamento, a implementação e a apresentação dos resultados do ensaio, destacando a importância da síntese de evidências no início e no final do processo de pesquisa.

3.1.2 Sistemas regulatórios

As autoridades reguladoras nacionais (ARNs) geralmente atuam como o braço executivo dos departamentos governamentais de saúde. Com frequência, acordos são estabelecidos entre as duas partes para garantir que trabalhem em parceria a fim de atender aos pacientes, ao público em geral e aos contribuintes e cumprir suas responsabilidades de prestação de contas de forma eficaz.

As ARNs são as principais responsáveis pela supervisão regulatória de medicamentos. Por exemplo, elas são responsáveis pela autorização para que os ensaios clínicos sejam iniciados e pela aprovação (autorização de comercialização) de novos medicamentos, ajudando a garantir que os medicamentos liberados para distribuição ao público sejam avaliados adequadamente e atendam às normas internacionais acordadas de qualidade, segurança e eficácia e que a relação risco/benefício do medicamento seja favorável na indicação proposta. Normalmente, as ARNs também realizam a vigilância pós-comercialização e o monitoramento de eventos adversos de intervenções estabelecidas. Algumas são maduras e abrangentes, enquanto outras têm uma capacidade muito mais limitada. Dessa forma, as ARNs são um componente essencial

do ambiente de pesquisa e, para que os ensaios clínicos atinjam seu potencial, elas devem conseguir apoiar os ensaios clínicos de maneira robusta e eficiente usando abordagens proporcionais em função dos riscos. Além das ARNs e dos CEPs (ver adiante), às vezes é preciso que os ensaios clínicos sejam aprovados também em nível local, por outros comitês institucionais.

A Secretaria da OMS pode fornecer assistência técnica para a elaboração e implementação de planos de fortalecimento de ARNs, inclusive planos para a supervisão de ensaios clínicos. A ferramenta mundial para avaliação dos sistemas regulatórios nacionais de produtos médicos da OMS (106) fornece uma estrutura de nível de maturidade para que os Estados Membros melhorem o funcionamento de suas ARNs.

As ARNs devem agir em tempo hábil, ter competência para analisar ensaios clínicos e ser transparentes quanto aos requisitos para o envio de documentos e aos prazos alcançados para a aprovação dos ensaios clínicos. Os procedimentos devem ser continuamente revisados, eliminando-se qualquer burocracia desnecessária, e as abordagens e procedimentos devem se adaptar às mudanças no cenário de ensaios clínicos. Muitos ensaios clínicos não envolvem a geração de dados a serem enviados às ARNs. Em alguns problemas de saúde, a maioria dos ensaios não requer autorização de comercialização. Isso acontece, por exemplo, quando o foco são intervenções comportamentais. É importante que as ARNs estejam envolvidas apenas em ensaios que se enquadrem em seu escopo segundo os regulamentos locais.

3.1.3 Supervisão ética

As considerações éticas abrangem todas as áreas da saúde, conforme refletido na ampla gama de tópicos de saúde abordados pelas orientações éticas da OMS. Os documentos de referência fundamentais para uma prática ética adequada em ensaios clínicos incluem a Declaração de Helsinque da AMM (1964, última atualização em 2024) (12), a Declaração de Taipei da AMM, sobre considerações éticas relativas a bancos de dados de saúde e biobancos (13), e as *Diretrizes éticas internacionais para pesquisas relacionadas a saúde envolvendo seres humanos* do CIOMS (2016) (14).

Em nível nacional, os CEPs analisam todas as pesquisas envolvendo seres humanos, inclusive propostas de ensaios clínicos, e têm poderes para aprovar, rejeitar ou propor modificações. Quando apropriado, os CEPs também podem suspender ou encerrar ensaios clínicos. Esses comitês operam de modo independente e têm autonomia para tomar suas próprias decisões. Os membros vêm de diversas disciplinas, para garantir diferentes perspectivas. Portanto, os CEPs incluem membros que podem trazer perspectivas comunitárias ou sociais, ou ainda representar os interesses de possíveis participantes.

A Secretaria da OMS lançou uma ferramenta para apoiar os Estados Membros na avaliação de sua capacidade de fazer uma supervisão ética adequada de pesquisas relacionadas à saúde com seres humanos (107). Na Região das Américas, a Organização Pan-Americana da Saúde publicou indicadores para reforçar os sistemas nacionais de ética em pesquisa (108) e uma ferramenta de credenciamento dos CEPs (109).

Os CEPs devem agir em tempo hábil, ter competência para analisar ensaios clínicos, ser transparentes quanto aos requisitos para envio de documentos e fornecer informações claras sobre o tempo necessário para a aprovação dos ensaios clínicos. Os procedimentos devem ser continuamente revisados e qualquer burocracia desnecessária deve ser eliminada, com abordagens e procedimentos que se adaptem às mudanças no cenário de ensaios clínicos.

Coordenação e harmonização entre agências

Tendo em vista as várias partes envolvidas nas autorizações para ensaios clínicos multicêntricos, medidas devem ser tomadas para reduzir a duplicação e, ao mesmo tempo, garantir processos de autorização rigorosos e ágeis. Por exemplo, sistemas de envio paralelo de dossiês a diferentes partes interessadas (por exemplo, ARNs e CEPs), o uso das decisões de outras autoridades reguladoras ou análises conjuntas para a autorização de ensaios clínicos podem ajudar a promover a eficiência. Paralelamente, todos esses sistemas requerem a adoção de processos flexíveis e proporcionais ao risco por meio de educação e incentivos adequados.

A OMS apoia os esforços para promover a eficiência por meio de modelos de CEPs únicos para ensaios clínicos multicêntricos, quando apropriado, e incentiva o trabalho adicional para promover modelos de CEPs únicos.

A OMS já incentiva a harmonização regulatória e bons procedimentos para uso das decisões de outras autoridades reguladoras; uma boa prática é que as autoridades reguladoras levem em conta e deem peso significativo ao trabalho realizado por outros órgãos reguladores, conforme apropriado. Como os ensaios clínicos são muito importantes para avaliar não apenas medicamentos, mas também intervenções não farmacológicas, reunir o conhecimento especializado em um único órgão nacional pode maximizar o uso dos recursos.

O desenvolvimento desses sistemas pode se basear na experiência de regiões que já os promoveram. Na União Europeia, os patrocinadores de ensaios clínicos podem usar o Sistema de Informação sobre Ensaios Clínicos da UE (110) para solicitar autorização regulatória para realizar um ensaio clínico em até 30 países do Espaço Econômico Europeu por meio de uma única solicitação on-line, que inclui a ARN, o CEP e o registro do ensaio em um único processo. Com base nisso e no Regulamento de Ensaios Clínicos da UE, a Comissão Europeia, os chefes das Agências de Medicamentos e a Agência Europeia de Medicamentos lançaram uma iniciativa para transformar a forma como os ensaios clínicos são iniciados, concebidos e executados, denominada *Acelerando os Ensaios Clínicos na UE (ACT EU)* (111). Da mesma forma, a Autoridade de Pesquisa em Saúde da Inglaterra é um órgão nacional de supervisão de pesquisas estratégicas que promove abordagens coordenadas para a revisão de pesquisas em todo o Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte por meio de um sistema integrado de solicitação de pesquisa (112). Trata-se de um sistema único para solicitação de permissões e aprovações regulatórias e éticas para pesquisas em saúde e assistência social/atenção comunitária no Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte. Outro modelo operacionalmente efetivo para fazer uma análise coordenada para autorização de ensaios clínicos inclui o Fórum Africano de Regulamentação das Vacinas (AVAREF) (113). O procedimento de

análise conjunta dessa rede é endossado por todos os países do continente africano a fim de estimular a P&D e fortalecer a capacidade de supervisionar os ensaios clínicos. Esse procedimento oferece uma plataforma para análise paralela por parte das ARNs, dos CEPs nacionais e de todos os CEPs locais pertinentes das submissões de ensaios clínicos multinacionais, permitindo o fornecimento de uma análise coordenada aos patrocinadores de ensaios com prazos acordados para a aprovação de ensaios clínicos. A cooperação entre agências também é demonstrada pelo Fórum dos Comitês de Revisão Ética nas Regiões da Ásia e Pacífico Ocidental (FERCAP, na sigla em inglês). Esse é um fórum regional sob a égide da Iniciativa Estratégica para o Desenvolvimento de Capacidades para Revisão Ética (SIDCER, na sigla em inglês) (114), que visa melhorar a colaboração entre os comitês de ética que analisam pesquisas em saúde nessa região, e é um projeto do Programa Especial de Pesquisa e Capacitação em Doenças Tropicais (TDR, na sigla em inglês) da OMS (115).

A Coalizão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA, na sigla em inglês) (116) vem explorando várias abordagens de harmonização e avaliações colaborativas entre agências com o objetivo de simplificar e melhorar a eficiência e a coordenação dos procedimentos para ensaios multinacionais sem prejudicar sua qualidade e segurança nem aspectos éticos. Esses modelos precisam ser aprimorados, especialmente em relação à promoção da coordenação entre os CEPs, uma ação que exigirá investimento em infraestrutura em nível nacional, regional e mundial.

A pandemia de HIV e epidemias como as dos vírus Ebola ou Zika destacaram a necessidade de maior harmonização entre as agências. Em 2020, a OMS e a OPAS publicaram orientações detalhadas sobre a revisão rápida de pesquisas pelos CEPs durante emergências de saúde pública (117-119), e o modelo do AVAREF foi usado com sucesso nesse contexto. Nesse mesmo ano, com base nas lições aprendidas durante os surtos da doença pelo vírus Ebola, o AVAREF publicou um documento de orientação sobre estratégia e diretrizes de preparação para emergências (120). Posteriormente, esse documento foi usado com sucesso em um dos maiores ensaios

clínicos multinacionais realizados na África, envolvendo 13 países e vários patrocinadores. Com esse dispositivo emergencial, agora há três opções disponíveis para análises conjuntas do AVAREF, e os prazos refletem o impacto do produto experimental na saúde pública com base em critérios de seleção.

O advento da pandemia de COVID-19 evidenciou ainda mais a especial importância de uma rápida análise das submissões de ensaios clínicos e tomada de decisões durante emergências de saúde pública de importância internacional e, como tal, esse tópico é um componente central da Resolução WHA75.8 (2022). Várias iniciativas já foram desenvolvidas para responder a qualquer situação desse tipo. Em particular, a OMS desenvolveu um plano de P&D para epidemias que adota uma abordagem proativa para reforçar a prontidão e a resposta mundiais a possíveis epidemias e pandemias futuras, com o objetivo geral de reduzir o tempo necessário para o desenvolvimento de contramedidas médicas seguras e efetivas, tanto curativas quanto preventivas. O plano de P&D inclui orientações sobre a análise rápida das pesquisas pelos CEPs durante emergências de saúde pública (consulte também o Anexo 1) (121). Outras iniciativas incluem o programa dos Estados Unidos para desenvolver a infraestrutura de ensaios clínicos para emergências (122) e o relatório *100 Days Mission*, apresentado ao G7 pela parceria de preparação para pandemias, que discute a melhor forma de reduzir o impacto de futuras ameaças (123).

A Iniciativa Trajetórias de Vida Saudável (HeLTI, na sigla em inglês) (124) é outro exemplo de como a cooperação interagências pode direcionar e impulsionar de maneira efetiva pesquisas de alta qualidade alinhadas às necessidades dos países. Em 2015, as agências nacionais de financiamento de pesquisa da África do Sul, do Canadá, da China e da Índia, com o apoio da Secretaria da OMS, concordaram em colaborar e fornecer apoio aos ensaios clínicos em cada país com o objetivo de testar intervenções para reduzir o risco de obesidade infantil e diabetes tipo 2. Esses ensaios se concentraram em intervenções na pré-concepção e na gravidez e seu impacto sobre o crescimento inicial, a adiposidade e os marcadores iniciais de doenças metabólicas. Como parte do consórcio da

iniciativa, as equipes de pesquisa harmonizaram as perguntas, as intervenções e a coleta de dados e amostras biológicas. Dessa forma, a iniciativa de pesquisa demonstra como um roteiro pode otimizar o investimento em pesquisa.

3.1.4 Infraestrutura de pesquisa clínica

Ensaios clínicos eficientes e de alta qualidade necessitam de uma infraestrutura adequada, tanto em termos da infraestrutura física quanto de pessoal para conduzir o ensaio. Sempre que possível, os ensaios devem envolver o uso e a otimização de recursos e instalações preexistentes, inclusive os associados à prática de atenção à saúde de rotina, conforme descrito na Seção 2.4.2, de modo a minimizar a falta de aproveitamento das pesquisas, possibilitar o melhor uso de fundos limitados e evitar uma complexidade desnecessária. A democratização do acesso à infraestrutura pode ser viabilizada pelo uso conjunto de recursos. O compartilhamento de conhecimentos técnicos é vital; o conhecimento e o desenvolvimento de capacidades obtidos com o envolvimento em ensaios clínicos representam um benefício indireto que vai muito além do conhecimento obtido pelos resultados dos ensaios em si. Isso pode, por exemplo, promover a continuidade da pesquisa e projetos posteriores ao familiarizar o pessoal do ensaio, os pacientes e as comunidades com os princípios e benefícios da atenção baseada em evidências.

(a) Infraestrutura física

A infraestrutura física para pesquisa clínica é altamente diversificada, abrangendo uma série de ambientes clínicos e centros de pesquisa, além da infraestrutura logística necessária para apoiá-los. No entanto, dois componentes principais dessa infraestrutura são geralmente laboratórios (uma necessidade essencial para muitos tipos de ensaios clínicos, dependendo da intervenção que está sendo avaliada) e instituições de pesquisa clínica e unidades de ensaio clínico. Esses componentes podem ser estabelecidos dentro de estabelecimentos públicos financiados pelo governo, em instituições acadêmicas ou no setor privado ou podem ser o resultado de uma parceria entre esses grupos. A infraestrutura física também engloba o uso de sistemas eletrônicos de saúde e tecnologia digital.

O investimento em laboratórios permanentes e custo-efetivos é fundamental. Os fatores a serem considerados para uma infraestrutura laboratorial adequada incluem:

- custos de operação dos equipamentos;
- necessidades de pessoal para operar esses equipamentos;
- credenciamento adequado do laboratório para garantir a manutenção e a calibração regulares dos equipamentos (e, portanto, a qualidade);
- acesso a laboratórios centrais ou de referência, quando aplicável, para garantir a padronização (por exemplo, para avaliações de farmacocinética e microbiologia);
- instalações adequadas de armazenamento e transporte de amostras;
- processo ideal de implementação e manutenção de sistemas eletrônicos de laboratório no longo prazo.

Os ensaios clínicos de intervenções em início de desenvolvimento são um exemplo específico da necessidade de uma infraestrutura laboratorial especializada. Alguns países africanos e asiáticos estão começando a realizar esses ensaios clínicos em fase inicial. Por exemplo, os ensaios de vacinas contra o vírus Ebola foram realizados em PARs, mas também em comunidades com poucos recursos que não estavam passando por um surto (125), e cada vez mais há ensaios clínicos em estágio avançado de vacinas relevantes sendo conduzidos em PBMRs (126).

Em níveis de capacidade mais baixos, cada país deve receber apoio para estabelecer pelo menos uma instituição nacional de pesquisa clínica que funcione bem, com foco na concepção, condução e governança de ensaios clínicos confiáveis e eficientes. Em níveis com maior capacidade, é possível que já existam várias dessas instituições de pesquisa clínica, e elas podem ter se expandido para desenvolver especializações em determinadas áreas temáticas ou tipos de pesquisa em saúde (como ciência biomédica, ciência de implementação e ciência comportamental).

Atualmente, há uma substancial duplicação da infraestrutura de ensaios clínicos e falta articulação entre os vários centros de coordenação de ensaios clínicos e unidades de ensaio clínico (que geralmente operam usando processos diferentes, mesmo quando colaboram nos mesmos projetos). Além disso, unidades de ensaio clínico menores geralmente têm dificuldades para oferecer segurança no emprego, capacitação e oportunidades de progressão na carreira, o que pode resultar em altas taxas de rotatividade de pessoal, contratos de curto prazo, insatisfação no emprego e ambientes de trabalho de baixa qualidade. Consequentemente, muitas unidades pequenas não conseguem reter ou recrutar funcionários e não conseguem aproveitar as oportunidades de participar de ensaios clínicos quando recebem uma oferta. Isso ocorre sobretudo em áreas rurais, regionais e remotas, onde é mais difícil desenvolver e manter capacidades, o que reforça ainda mais a iniquidade de acesso. Portanto, existe um forte reconhecimento da **necessidade de promover instituições de pesquisa clínica ou unidades de ensaio clínico de base ampla cuja capacidade de diagnóstico de doenças seja aplicável a vários cenários, em vez de unidades específicas para determinadas doenças**. Essas unidades mais amplas podem então trabalhar em colaboração com centros de pesquisa clínica adicionais ou desenvolver esses centros em comunidades relevantes para atender às necessidades de saúde pública. Dessa forma, essas unidades têm acesso a conhecimentos especializados sobre determinadas doenças, conforme a necessidade. Os financiadores mundiais (públicos, privados e filantrópicos) precisam investir substancialmente no desenvolvimento e na manutenção dessas unidades de ensaio clínico que não se concentram em nenhuma doença e das redes de pesquisa clínica associadas (consulte a Seção 3.2.2).

A OMS está elaborando uma estrutura de maturidade das unidades de ensaio clínico, que pode ser especialmente útil em países sem sistemas preexistentes, propiciando uma estrutura consensual para o desenvolvimento dessas unidades. Será promovido um sistema escalonado, com diferentes métricas segundo a finalidade e a maturidade funcional da unidade de ensaio

clínico, com base em critérios de consenso. Esse sistema permitirá fazer uma adaptação adequada dos critérios; por exemplo, o que será especificado para as unidades de ensaio clínico que atuam como centros regionais ou nacionais de apoio a ensaios maiores será diferente da infraestrutura necessária para as unidades locais menores que alimentam esses centros.

O acesso à atenção à saúde e aos estabelecimentos de saúde de modo geral precisa ser fortalecido para facilitar a pesquisa clínica, e a incorporação da pesquisa clínica na rotina dos sistemas nacionais de saúde em todos os ambientes de atenção (domiciliar/comunitária/primária, secundária, terciária) também deve ser incentivada. Os imensos benefícios potenciais decorrem da incorporação de ensaios clínicos em processos de ensaio no ponto de atenção, como, por exemplo:

- economia de custos e ganhos em eficiência;
- incorporar pessoal de pesquisa em todos os sistemas de saúde aumenta a democratização do envolvimento dos funcionários e pode gerar uma conscientização muito mais ampla e maior entusiasmo pelos ensaios clínicos;
- expandir os locais dos ensaios de grandes centros nacionais para centros locais menores ou até para as casas dos pacientes (como nos ensaios descentralizados), bem como “levar os ensaios às pessoas”, facilita um maior tamanho amostral (portanto, um poder estatístico adequado) e uma participação mais ampla (o que aumenta a representatividade e a probabilidade de obter resultados significativos que melhorem a atenção aos pacientes).

Deve haver incentivo e apoio para processos automatizados e digitais em nível mundial a fim de aumentar a velocidade, a eficiência e a transparência dos ensaios clínicos. A criação desses sistemas eletrônicos de saúde viabilizará a conectividade de pesquisas de longo prazo. No entanto, esses sistemas precisam ser economicamente viáveis, sustentáveis e eficientes.

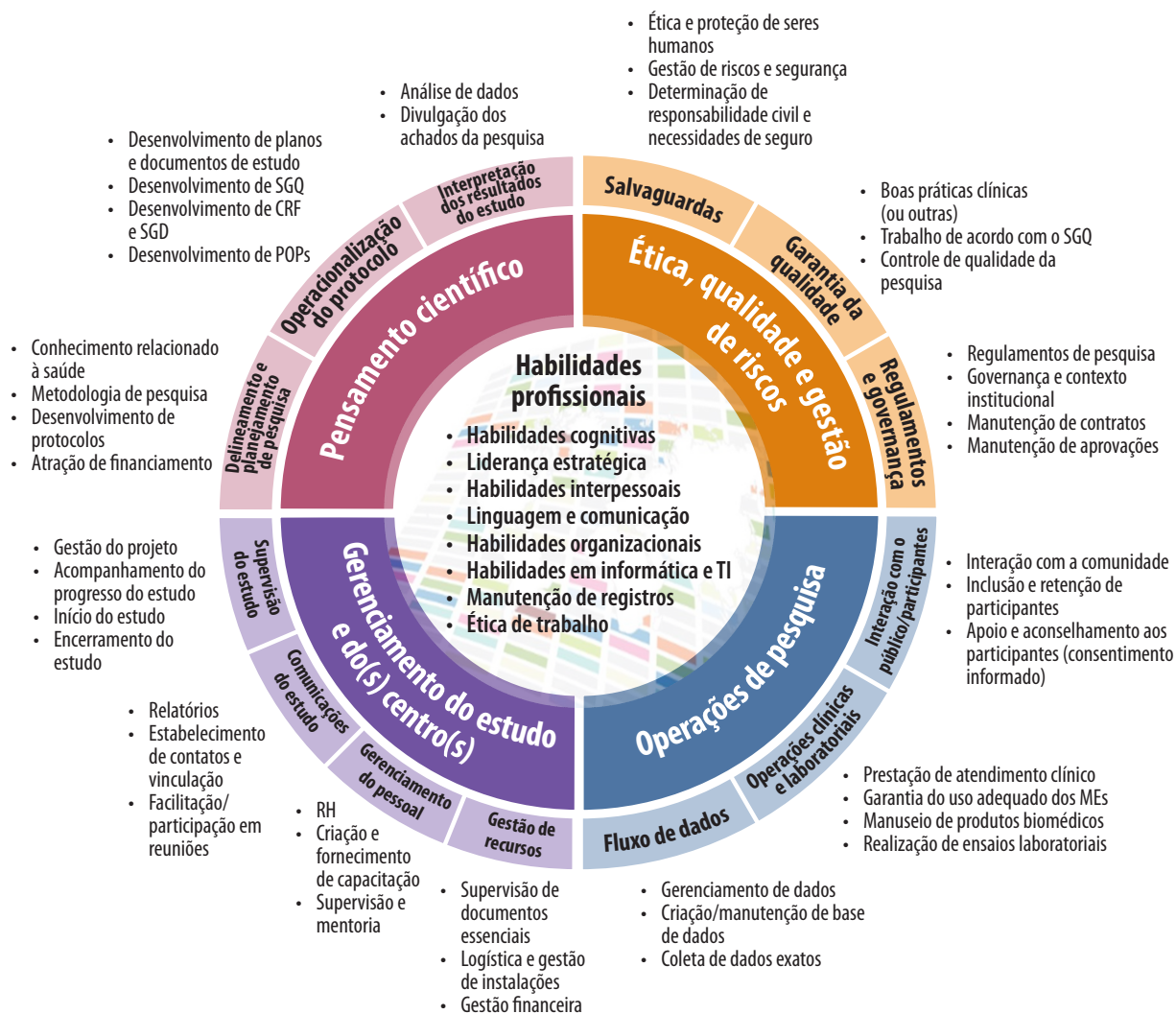
(b) Equipe dos ensaios clínicos

Um ecossistema de ensaios clínicos que funciona bem é aquele que apoia as carreiras dos pesquisadores clínicos por meio de programas locais e opções de financiamento em todos os estágios da carreira, incluindo liderança local em pesquisa clínica. É essencial que a capacitação se concentre nas principais considerações científicas e éticas de modo proporcional aos riscos, conforme descrito na Seção 2, possibilitando flexibilidade na adoção de abordagens inovadoras pelo pessoal.

A estrutura de competências globais em pesquisa clínica (127) do Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais (TDR) do Fundo das Nações Unidas para a Infância/Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento/Banco Mundial/OMS (115) lista todas as competências que devem ser demonstradas por uma equipe de pesquisa clínica para realizar um estudo bem-sucedido (Figura 2). Vale observar que, além das entidades mostradas, também é necessário levar em consideração as entidades com os atributos, competências e capacidades necessários para atuar como patrocinador de ensaios clínicos (ou seja, o órgão que assume a responsabilidade por iniciar, gerenciar e financiar ou obter financiamento para ensaios clínicos em nível nacional e multinacional). Esses patrocinadores são necessários, bem como pesquisadores locais e em centros individuais de excelência científica, mesmo que façam parte do recurso envolvido.

A estrutura pode ser aplicada a qualquer estudo de pesquisa, independentemente do tamanho da equipe, do local, da doença envolvida e do tipo de pesquisa. No entanto, deve-se observar que nem todas as competências são necessárias em todas as unidades de pesquisa, pois alguns elementos (como a criação e a manutenção da base de dados do ensaio) podem ser localizados e executados em uma unidade de coordenação central. Juntamente com suas ferramentas de apoio (como o dicionário de competências associado) (128), a estrutura também foi criada para ser usada para ajudar a planejar as necessidades de pessoal para um estudo, realizar avaliações de pessoal, orientar o desenvolvimento profissional e criar currículos educacionais para o pessoal de pesquisa.

Figura 2. Estrutura mundial de competências em pesquisa clínica do TDR



TDR: Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais do UNICEF/PNUD/Banco Mundial/OMS; SGQ: sistema de gestão da qualidade; POPs: procedimentos operacionais padrão; CRF: formulário de relato de caso; SGD: software/sistema de gerenciamento de documentos; ME: medicamento experimental.

Fonte: Organização Mundial da Saúde. Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais do UNICEF/PNUD/Banco Mundial/OMS. Development of the TDR global competency framework for clinical research, 2016. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/250672>.

É vital que o pessoal do ensaio clínico receba capacitação e mentoria adequadas (consulte a Seção 3.2.4). Deve-se dar especial atenção à resolução de qualquer barreira atual ao recrutamento e capacitação de pessoas potencialmente interessadas em pesquisa clínica, como a necessidade de um período mínimo de experiência prévia em ensaios clínicos ou de determinadas qualificações acadêmicas, pois isso pode excluir pessoas potencialmente promissoras, especialmente pessoas com menos recursos financeiros, oriundas de ambientes com menos recursos ou com determinadas características demográficas.

3.2 Temas transversais do ecossistema de ensaios clínicos

Os quatro pilares mencionados anteriormente só podem funcionar do modo ideal se vários outros fatores comuns forem viabilizados. Esses temas transversais incluem:

- envolvimento dos pacientes e da comunidade;
- colaboração, coordenação e *networking*;
- uso de sistemas e normas comuns;
- capacitação e mentoria;

- abordagens eficientes proporcionais aos riscos;
- sustentabilidade;
- inovação; e
- transparência.

3.2.1 Envolvimento dos pacientes e da comunidade

Conforme já descrito nas seções 1.4 e 2.3.1, a parceria com pacientes e comunidades (incluindo não apenas pacientes, mas também representantes de organizações de pacientes, defensores de pacientes individuais, familiares, cuidadores e apoiadores) é vital para o ecossistema de ensaios clínicos, a fim de garantir que os ensaios clínicos sejam concebidos para responder a perguntas pertinentes para as populações a que se destinam, promover a confiança, possibilitar a diversidade e incutir um senso da importância da pesquisa clínica na população em geral. Isso deve ser uma norma e deve estar incorporado de maneira apropriada em todos os ensaios. Não se trata de algo extra opcional; deve haver um ciclo contínuo de compartilhamento e disseminação de conhecimento, em vez de campanhas esporádicas lançadas imediatamente antes do ensaio. Portanto, é preciso desenvolver conhecimento especializado no envolvimento de pacientes e da comunidade como parte do conjunto básico de habilidades necessárias para conceber e conduzir ensaios clínicos apropriadamente. A falta de feedback sobre como as informações ou os dados dos pacientes foram usados pode fazer com que os pacientes questionem o valor de sua participação e, posteriormente, não se comprometam com oportunidades futuras; isso deve ser evitado.

3.2.2 Colaboração, coordenação e *networking*

Como descrito na Seção 2.3.2, para que os ensaios clínicos sejam confiáveis, informativos, de alta qualidade e abordem perguntas relevantes, é preciso que todas as partes pertinentes se comuniquem e colaborem para compartilhar ideias e conhecimentos especializados, reduzir a duplicação e abordagens desalinhadas, desenvolver capacidades, maximizar o uso de recursos e aumentar a eficiência com eficácia. A necessidade de maior equidade na pesquisa clínica

também foi destacada pelo *CÓDIGO DE TRUST: Um código global de conduta para parcerias equitativas na pesquisa*, apoiado pela Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (100), e pelo documento de boas práticas da iniciativa de Aprimoramento do Suporte para Fortalecer a Efetividade dos Esforços de Capacidade Nacional (ESSENCE) e da Colaboração do Reino Unido em Pesquisa para o Desenvolvimento (UKCDR), uma iniciativa de capacitação em pesquisa (88).

Redes de pesquisa clínica e consórcios para doenças e áreas do conhecimento específicas podem desempenhar um papel crucial ao facilitar a coordenação entre as partes, acelerando a geração de evidências de alta qualidade e reduzindo o desperdício. Várias dessas redes foram identificadas por meio da consulta pública que a Secretaria da OMS realizou no final de 2022. Muitas dessas redes já existem em PARs, como a Rede de Infraestruturas Europeias de Investigação Clínica (ECRIN) (129), a rede de pesquisa clínica do Instituto Nacional de Investigação em Saúde e Atenção do Reino Unido (NIHR CRN) (130) e o consórcio pan-canadense Accelerating Clinical Trials (ACT) (131), que foi criado para facilitar, otimizar e acelerar ECRs de alta qualidade e alto impacto.

No entanto, também há uma grande quantidade de redes em outros ambientes. Em nível mundial, a Iniciativa de Pesquisa Clínica para a Saúde Global (CRIGH, na sigla em inglês) (132) e a The Global Health Network (TGHN) (133) visam otimizar os programas de pesquisa clínica, por exemplo, compartilhando métodos e processos, desenvolvendo normas e incentivando a cooperação internacional. Já a Rede Mundial de Pesquisa em Saúde da Mulher e da Criança (64) dedica-se a melhorar os desfechos de saúde materno-infantil e desenvolver a capacidade de pesquisa em ambientes com poucos recursos. A Aliança ARO para o Sudeste Asiático e Ásia Oriental (ARISE) (134) promove a pesquisa e o desenvolvimento clínicos na região asiática, e a Rede Indiana de Ensaios Clínicos e Educação (INTENT) (135) é um exemplo de como diferentes regiões podem trabalhar para desenvolver redes de ensaios clínicos independentes da doença. No Brasil, o Ministério da Saúde está estabelecendo uma rede nacional de pesquisa clínica, e a Região da África da OMS também tem

sido o foco de grandes atividades de *networking* e fortalecimento da capacidade de pesquisa, apoiadas por parcerias estratégicas internacionais, como a Agenda de Inovação entre União Africana e União Europeia (136). No entanto, muitas vezes os ensaios em outras regiões são prejudicados por grandes lacunas nessas redes, conforme identificado em partes da América Latina, no Caribe, na Europa Oriental, na Região do Mediterrâneo Oriental da OMS e em partes da Ásia, o que significa que mais colaborações e iniciativas precisam ser desenvolvidas para permitir que a cooperação mundial realmente atinja seu potencial.

A colaboração com organizações não governamentais também pode ser essencial para a realização de pesquisas em partes do mundo que são inacessíveis para pesquisas devido a conflitos ou por razões políticas.

Os Estados Membros são incentivados a cogitar o desenvolvimento de plataformas para facilitar a colaboração em seus países, como a manutenção de uma base de dados de todas as instituições nacionais de pesquisa clínica, para que pesquisadores, financiadores e outras partes que queiram fazer parceria com uma determinada instituição saibam quais são as capacidades existentes no país.

3.2.3 Uso de sistemas e normas comuns

O compartilhamento de dados pode ser extremamente valioso, por exemplo, no contexto de metanálises. Como descrito nas seções 2.1.7 e 2.1.8, **o uso de padrões de dados, modelos de protocolos aprovados** (por exemplo, incluindo itens padrão baseados naqueles descritos nas diretrizes SPIRIT, sigla em inglês para Elementos padronizados do protocolo: recomendações para ensaios intervencionistas) (137) **e desfechos básicos em comum podem permitir a coleta de dados que viabilizem uma junção mais eficiente de conjuntos de dados.** O compartilhamento de dados deve levar em conta as preocupações com a privacidade e a segurança dos dados, com a aplicação de medidas apropriadas de anonimização para remover qualquer informação identificável dos pacientes. Como mencionado na Seção 2.3.3, **o plano de gerenciamento e compartilhamento de dados deve ser elaborado conforme articulado na política da OMS sobre compartilhamento de**

dados de pesquisa, ou seja, deve ser efetivo, ético e equitativo (85).

3.2.4 Capacitação e mentoria

É necessário investir em educação e capacitação em todas as regiões por meio de pacotes de capacitação acessíveis (em termos práticos e financeiros) e adaptados à finalidade. É necessário ampliar a compreensão básica de todos os envolvidos em ensaios clínicos sobre os princípios metodológicos mais importantes de delineamento, implementação e apresentação dos resultados dos ensaios (incluindo abordagens proporcionais em função dos riscos e “qualidade desde o delineamento”), bem como as principais considerações éticas para ensaios clínicos. Isso deve ajudar a evitar a mentalidade de isolamento, reduzir a duplicação de esforços e minimizar mal-entendidos sobre as submissões de ensaios clínicos. A capacitação deve abordar todos os níveis da infraestrutura de ensaios clínicos, não apenas as unidades de ensaio clínico bem-estabelecidas; deve ser fornecida não apenas para os pesquisadores dos ensaios, mas também para pesquisadores em ambientes comunitários (de modo a empoderar pesquisadores e profissionais de saúde locais), grupos de ativismo ou participação de pacientes, coordenadores e gerentes de pesquisa, membros de CEPs e funcionários de agências reguladoras, bem como pesquisadores mais jovens (especialmente em ambientes com poucos recursos).

É preciso haver capacitação e investimento robustos em metodologia e capacidade estatística e gerenciamento de dados clínicos, a fim de desenvolver a capacidade de ensaios. Isso deve viabilizar estimativas apropriadas de tamanho amostral, favorecendo um número menor de ensaios maiores e bem planejados e oferecendo maior clareza sobre quando ensaios pequenos podem ser apropriados para situações específicas.

A capacitação personalizada e especializada, particularmente para lideranças locais em ensaios clínicos, é crucial, devido à atual predominância de ensaios internacionais liderados por países de alta renda. Sistemas formais e informais de aprendizagem entre pares e de mentoria, que permitem que centros menores se beneficiem de centros de excelência

nacionais ou regionais e que pesquisadores iniciantes aprendam com os mais experientes, devem ser incentivados para aumentar ainda mais a robustez e a efetividade da educação sobre ensaios clínicos. Esses sistemas possibilitam a transferência de habilidades e oportunidades de desenvolvimento profissional, em linha com os princípios de parcerias equitativas.

Outra necessidade premente é a promoção da compreensão e da adoção de desenhos inovadores nos ensaios clínicos, como desenhos de plataforma adaptativa e em *cluster*.

Será vital contar com uma estrutura reconhecida internacionalmente de ferramentas de capacitação baseada em competências e maturidade para avaliar o autodesenvolvimento a fim de viabilizar o desenvolvimento contínuo e a avaliação das necessidades de capacitação de todos os profissionais envolvidos na pesquisa clínica. Algumas dessas ferramentas já estão disponíveis em outros contextos. Por exemplo, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA trabalharam em colaboração com a OMS, a Rede Mundial de Grupos Técnicos Assessores Nacionais sobre Imunização (NITAG GNN) e o Grupo de Trabalho para a Saúde Mundial (TFGH) para desenvolver uma ferramenta de avaliação de maturidade para esses Grupos Técnicos Assessores (138, 139).

A compreensão do público em geral sobre os ensaios clínicos poderia ser promovida ao se incentivar a inclusão de conhecimentos básicos sobre ensaios clínicos nos currículos escolares nacionais.

3.2.5 Eficiência

Conforme descrito nas seções 1.4, 2.1.8 e 3.1, abandonar a mentalidade tradicional de aversão ao risco por meio da adoção de abordagens proporcionais aos riscos é essencial para melhorar a qualidade e a eficiência dos ensaios clínicos. Isso pode ser motivado por meio de educação e incentivos adequados para a adoção dessa metodologia.

3.2.6 Sustentabilidade

É absolutamente vital que qualquer investimento no ecossistema de ensaios clínicos seja feito somente

após uma avaliação da viabilidade financeira, equidade e sustentabilidade de longo prazo de qualquer sistema, infraestrutura e quadro de pessoal.

Também é necessário considerar cuidadosamente o impacto ambiental dos ensaios clínicos, envidando esforços para promover práticas responsáveis em relação ao clima e ao meio ambiente (140).

3.2.7 Inovação

Investir em inovação oferece uma oportunidade importante para os ensaios clínicos, algo que está sendo cada vez mais reconhecido por diversas partes interessadas, como instituições acadêmicas, órgãos reguladores, comitês de ética, financiadores e a indústria. A tecnologia digital, em especial a que possibilita a criação de sistemas eletrônicos de saúde econômicos e sustentáveis, é necessária para melhorar a eficiência e viabilizar a conectividade da pesquisa em longo prazo. Sempre que possível, os processos devem ser automatizados, para melhorar não apenas a rapidez, mas também a transparência dos ensaios clínicos. Esses sistemas também podem melhorar a qualidade do ensaio ao incorporar controles integrados para determinadas variáveis. O uso adequado da tecnologia facilitada pela inteligência artificial, como análise avançada de dados, automação e aplicativos móveis aprimorados, biossensores vestíveis e dispositivos conectados, oferece o potencial de melhorar a eficiência e expandir o escopo dos possíveis resultados. As ferramentas de pesquisa e os serviços de correspondência que usam inteligência artificial também podem ajudar a conectar pacientes a ensaios clínicos adequados de uma forma efetiva, uma etapa que poderia promover a equidade e a inclusão na saúde. Como os aplicativos de inteligência artificial avançam rapidamente, será essencial que o ecossistema de ensaios clínicos permita a incorporação das melhorias e eficiências que essa e outras tecnologias trarão. Para isso, será necessário dispor de uma abordagem ágil por parte dos pesquisadores e reguladores para viabilizar avanços e, ao mesmo tempo, mitigar riscos.

É necessário viabilizar uma maior exploração e adoção de desenhos de ensaios mais diversificados (como desenho de plataforma, adaptativo ou em *cluster*) que possam ser aplicados em ambientes

variados, bem como de desenhos descentralizados ou no ponto de atenção que possam ser incorporados ao atendimento de rotina (141).

O campo da farmacogenômica oferece o potencial para uma atenção mais personalizada, ao passo que técnicas de modelagem ou braços de controle sintéticos ou orientados por dados podem ajudar a viabilizar ensaios clínicos em determinados ambientes.

Esse tipo de inovação é vital, mas é preciso assegurar que englobe as principais considerações científicas e éticas para ensaios clínicos descritas na Seção 2.

3.2.8 Transparência

Como discutido na Seção 2.3.3, é crucial haver transparência em vários aspectos dos ensaios clínicos a fim de melhorar a eficiência, promover a confiança e facilitar um compartilhamento adequado de dados.

4. Conclusão

O técnico de laboratório Babikr processa amostras no laboratório do Centro de Tratamento de Cólera (CTC) em Gedarif, 23 de outubro de 2023.

© OMS / Ala Kheir



4. Conclusão

Os ensaios clínicos podem transformar a atenção à saúde e a qualidade de vida em todo o mundo.

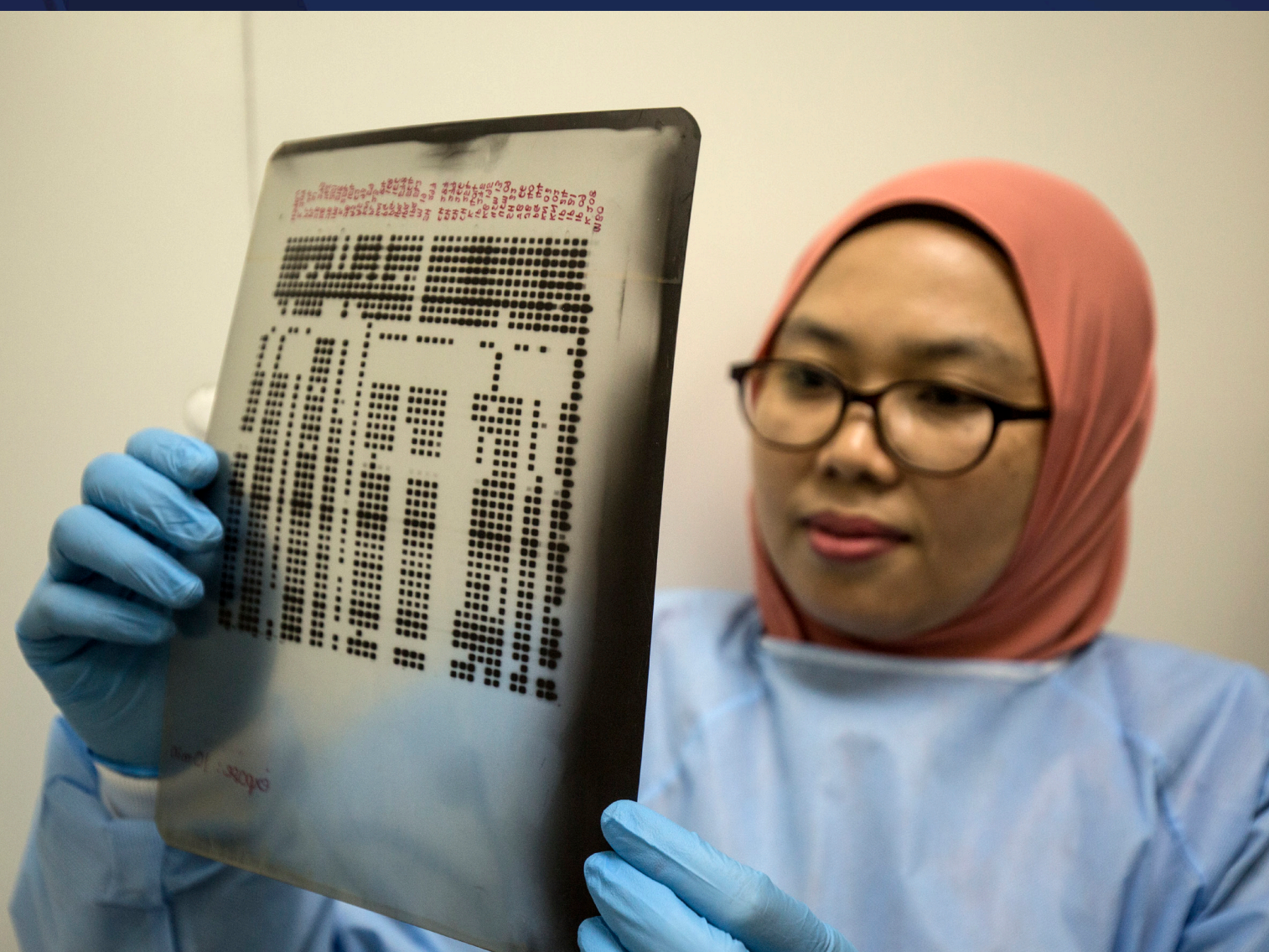
Para alcançar seu potencial, os ensaios clínicos precisam ser confiáveis, informativos, éticos e eficientes, respondendo a perguntas cientificamente importantes e pertinentes para as populações que se pretende beneficiar. Essa meta pode ser alcançada por meio da identificação de perguntas

de pesquisa pertinentes, delineamento, condução, monitoramento e auditoria de ensaios clínicos de forma proporcional em função dos riscos e fortalecimento do ecossistema mundial de ensaios clínicos. Essas etapas, por sua vez, exigem parcerias com os pacientes e suas comunidades, financiamento equitativo e sustentado e colaboração mundial.

Anexos

Uma técnica de laboratório observa a análise de espigotipagem para a investigação de conglomerados de tuberculose no Laboratório Nacional de Referência em TB.

© OMS / Ahmad Yusni



Anexo 1. Disposições para um financiamento e aprovação rápida de ensaios randomizados para gerar boas evidências durante emergências

Dada a possibilidade de grandes impactos sociais adversos em emergências de saúde, incluindo mortes ou sequelas de longo prazo em pessoas infectadas com uma doença emergente, é eticamente imperativo garantir que novas informações sejam geradas durante emergências de saúde pública. Pode haver poucos dados ou nenhum dado sobre a segurança e a efetividade de intervenções preventivas ou terapêuticas. Conforme destacado na Resolução WHA75.8 (2022), os ensaios clínicos sustentam a geração de informações confiáveis sobre a segurança e a eficácia das intervenções, tanto em tempos normais quanto em emergências.

Uma lição importante aprendida com a pandemia de COVID-19 é que, em tempos normais, devem ser desenvolvidos procedimentos de emergência para os ensaios clínicos que possam ser rapidamente ativados durante emergências a fim de facilitar uma resposta rápida em grande escala para atender às necessidades urgentes de saúde pública (142).

Portanto, um aspecto do fortalecimento dos ecossistemas de ensaios clínicos é a inclusão de disposições adequadas que viabilizem as seguintes atividades assim que uma emergência de saúde for declarada pela OMS ou pelas autoridades nacionais:

- acordo rápido sobre as prioridades de pesquisa, inclusive pesquisas que exigem ensaios clínicos;
- coordenação e colaboração das partes interessadas para viabilizar a concepção ou ativação de protocolos gerais aprovados preexistentes;
- início, condução e apresentação dos resultados de bons ensaios clínicos o mais rápido possível;
- tradução dos resultados em decisões de políticas pelos órgãos reguladores e autoridades de saúde pública.

Esses pontos exigem que os envolvidos em ensaios clínicos sigam boas práticas de financiamento e procedimentos regulatórios e éticos em emergências, incluindo a reafirmação das disposições em tempos normais que também se aplicam em emergências. Os principais pontos apresentados na Resolução WHA 75.8 em relação a isso são descritos a seguir.

A1.1 Financiamento de pesquisas durante emergências de saúde pública

A celebração de novos contratos de financiamento para pesquisadores em meio a uma emergência de saúde leva a atrasos no início de pesquisas prioritárias. Portanto, é preferível que haja acordos prévios para que a equipe possa ser rapidamente redistribuída para a condução de ensaios clínicos e outras pesquisas durante emergências. Convênios permanentes relacionados a redes e protocolos gerais previamente acordados com disposições para emergências podem acelerar muito os cronogramas.

Os financiadores devem incentivar o uso de protocolos padronizados para a coleta de dados que permitam a agregação dos dados de intervenções e desfechos dos ensaios durante a revisão das evidências. Os protocolos de ensaios clínicos devem ser bem delineados e implementados, conforme descrito na Seção 2.

Os financiadores devem exigir seu registro em um sistema de registro público de ensaios clínicos dentro da Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da OMS ou em outro registro que atenda às suas normas.

Os financiadores devem promover, conforme apropriado, medidas para facilitar a comunicação de resultados interpretáveis de ensaios clínicos, tanto positivos quanto negativos, em tempo hábil, em conformidade com a declaração conjunta da OMS sobre a divulgação pública de resultados de ensaios clínicos (incluindo o registro dos resultados em um sistema de registro de ensaios clínicos disponível publicamente dentro da Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos) e incentivar a publicação dos resultados do ensaio em tempo hábil, de preferência em uma publicação de acesso aberto.

Os financiadores devem promover um processo transparente de tradução dos resultados dos ensaios clínicos em diretrizes clínicas, quando apropriado, incluindo a comparação com intervenções existentes em termos de eficácia, com base em uma avaliação exaustiva.

Durante emergências de saúde pública de importância internacional, os financiadores devem explorar medidas para incentivar os pesquisadores a compartilhar, de maneira rápida e responsável, resultados interpretáveis de ensaios clínicos, inclusive negativos, com órgãos reguladores nacionais ou outras autoridades apropriadas, como a OMS. Isso visa apoiar a elaboração de diretrizes clínicas e da Lista de Uso Emergencial, facilitando a rápida tomada de decisões regulatórias e a adaptação emergencial de diretrizes clínicas e de saúde pública, conforme necessário, bem como a disseminação dos resultados, inclusive por meio de publicação pré-impressão.

A1.2 Apoio à tomada rápida de decisão por órgãos reguladores durante emergências

A Resolução WHA75.8 (2022) afirma que os Estados Membros devem, de acordo com seus marcos e contextos legais e regulatórios nacionais e regionais e conforme apropriado, apoiar mecanismos novos e existentes para facilitar uma rápida tomada de decisões regulatórias durante emergências de saúde pública de importância internacional, de modo que:

- (a) seja possível aprovar e conduzir rapidamente ensaios clínicos seguros, éticos e bem delineados; e
- (b) os dados dos ensaios clínicos possam ser avaliados rapidamente, por exemplo, por meio do procedimento da Lista de Uso Emergencial da OMS, e as intervenções de saúde consideradas seguras e efetivas possam ser rapidamente autorizadas.

Os órgãos reguladores, sejam eles voltados para a ética em pesquisa ou para a autorização de comercialização de medicamentos e produtos de saúde, só podem responder rapidamente em emergências se tiverem recursos e capacidade adequados. Portanto, é essencial que sejam fornecidos recursos para o pessoal qualificado dos órgãos reguladores, incluindo funcionários que se ocupam da ética em pesquisa. Essa área às vezes é negligenciada nas considerações sobre o fortalecimento da capacidade de pesquisa.

Os Estados Membros devem ter um processo de análise rápida por ARNs ou CEPs das submissões de ensaios clínicos no contexto de emergências de saúde. Os ensaios clínicos considerados prioritários em nível nacional devem ser analisados e aprovados por um único CEP no país, evitando um excesso de análises paralelas por vários CEPs no mesmo país. Além disso, o processo de análise rápida deve fornecer orientações sobre qual será o CEP único responsável pela supervisão no país.

A1.3 Orientações detalhadas da OMS para compartilhar o resultado das pesquisas

Durante emergências de saúde pública de importância internacional, devem ser exploradas medidas adicionais para incentivar os pesquisadores a acelerar o compartilhamento rápido e responsável dos resultados interpretáveis de ensaios clínicos (por exemplo, por meio de publicação pré-impressão) com órgãos reguladores nacionais ou outras autoridades competentes, incluindo a OMS, para o desenvolvimento de diretrizes clínicas e a inclusão na Lista de Uso Emergencial. Isso, por sua vez, apoiará a rápida tomada de decisões regulatórias e a adaptação emergencial de diretrizes clínicas e de saúde pública, conforme apropriado (121).

Anexo 2. Recomendações para Estados Membros, financiadores de pesquisa e pesquisadores

Estas recomendações referem-se a ensaios clínicos para qualquer doença ou problema de saúde e para qualquer finalidade (consulte a seção sobre o Escopo). As recomendações¹ listadas a seguir têm como objetivo permitir a realização de pesquisas clínicas com informações confiáveis e relevantes localmente em todos os contextos (inclusive em ambientes com recursos limitados), com um compartilhamento justo de responsabilidades, ônus e benefícios. As recomendações foram agrupadas por público-alvo, sendo divididas em recomendações de alto nível e recomendações específicas para cada tópico. Embora as recomendações para o próprio grupo do leitor sejam de seu interesse primário, as recomendações para os outros grupos podem ajudar a entender as perspectivas das outras partes interessadas e, assim, promover o sucesso do trabalho colaborativo.

A2.1 Recomendações de alto nível

A2.1.1 Para Estados Membros e autoridades reguladoras

Os públicos-alvo podem incluir ministérios pertinentes (como os relacionados à saúde ou à ciência), autoridades responsáveis pela regulamentação dos produtos de saúde e órgãos responsáveis pela análise científica e ética dos protocolos de pesquisa.

Caso os Estados Membros e as autoridades reguladoras queiram tomar medidas para criar um ambiente de pesquisa propício, devem considerar algumas ou todas as ações recomendadas listadas a seguir:

- (a) investir em um ambiente de pesquisa sustentável em termos de infraestrutura geral, segurança, infraestrutura de sistemas de saúde, equipamentos e recursos humanos e apoiar o estabelecimento ou a manutenção de centros e redes para realizar pesquisas clínicas;
- (b) buscar melhorar a eficiência das autoridades reguladoras e dos CEPs para a supervisão de ensaios clínicos, simplificar os procedimentos sempre que possível e apropriado e adotar uma abordagem proporcional que busque um equilíbrio entre o rigor da análise e os riscos apresentados pela pesquisa proposta;
- (c) criar incentivos e oportunidades para envolver e capacitar novos pesquisadores e para estabelecer e manter centros de pesquisa, além de informar os pesquisadores locais sobre as opções de financiamento para pesquisa clínica;
- (d) esclarecer as exigências regulatórias, evitando incertezas jurídicas, e harmonizá-las com os requisitos de outros países; identificar obstáculos desnecessários e reduzir a burocracia; encurtar os prazos para a análise ética e regulatória; e confiar nas decisões de outras autoridades sempre que possível;
- (e) estabelecer e aplicar regulamentos efetivos para a análise ética; garantir uma proteção adequada (o que não significa exclusão) de pessoas sub-representadas e em situação de vulnerabilidade na pesquisa, para não impossibilitar o potencial acesso dessas populações a intervenções seguras e efetivas;

¹ Adaptado das orientações do CIOMS: *Clinical research in resource-limited settings* (10). A OPAS também elaborou recomendações com base na experiência regional durante a pandemia de COVID-19 no documento *Catalisar a pesquisa ética em emergências* (142).

- (f) apoiar o estabelecimento de plataformas para que os pesquisadores interajam com representantes de pacientes e comunidades, por exemplo, conselhos consultivos comunitários; e solicitar e considerar planos formais de comunicação como parte das submissões de ensaios clínicos;
- (g) investir em um diálogo construtivo com as partes interessadas, como pacientes e comunidades, sobre prioridades e métodos de pesquisa para gerar evidências pertinentes, incluindo membros de populações sub-representadas, como crianças; e vincular os achados da pesquisa à implementação, conforme apropriado, nos sistemas nacionais de saúde para promover uma atenção à saúde baseada em evidências.

A2.1.2 Para pesquisadores

Este grupo pode incluir pesquisadores de instituições acadêmicas, do setor de saúde, de organizações representativas de pesquisa clínica e de entidades não comerciais.

Os pesquisadores nacionais e internacionais têm a responsabilidade de agir de maneira responsável e transparente, criando confiança pública no valor da pesquisa clínica para as populações nas quais essa pesquisa é realizada. Portanto, devem:

- (a) compreender e respeitar o contexto local, por exemplo, aspectos sociais e culturais, sistemas de saúde, equipamentos e instalações laboratoriais, tecnologias de ensaios, capacidades científicas e administrativas, bem como a epidemiologia local e a genética das doenças da população;
- (b) buscar desenvolver capacidades de pesquisa sustentável em ambientes com recursos limitados;
- (c) garantir que o foco resida nas principais características de ensaios bem delineados e executados, conforme descrito na Seção 2 deste documento;
- (d) envolver os participantes e as comunidades locais do estudo durante toda a pesquisa, desde o estágio inicial da concepção do estudo, para garantir que a pesquisa aborde questões significativas para eles e cumpra altos padrões éticos (ajudando assim a gerar achados pertinentes e a facilitar sua tradução em benefícios para a saúde, justificando os ônus do estudo para a população local), sem desviar recursos dos sistemas de saúde locais já sobrecarregados;
- (e) planejar antecipadamente formas de se comunicar e interagir, em todas as fases da pesquisa clínica, com as partes interessadas da comunidade, como participantes, parceiros e familiares dos participantes, líderes comunitários, tradicionais e religiosos ou conselhos consultivos, e garantir a transparência quanto aos objetivos e interesses de todas as partes envolvidas;
- (f) garantir que qualquer projeto de pesquisa clínica tenha perguntas de pesquisa cientificamente justificadas, com desenhos de estudo e métodos de coleta de dados que sejam suficientemente eficientes e robustos para gerar evidências de alta qualidade e, quando for o caso, contribuir para revisões sistemáticas para apoiar políticas e diretrizes;
- (g) sempre que possível, integrar as atividades dos ensaios ao trabalho nos pontos de atenção para simplificar a condução dos ensaios;
- (h) considerar o uso de desenhos adaptativos inovadores de estudo e de novas tecnologias digitais (por exemplo, ensaios em casa, prontuários eletrônicos e inteligência artificial) quando esses métodos reduzirem a complexidade e a carga para os participantes e auxiliarem na geração de evidências confiáveis;

- (i) investir na integridade dos dados científicos, na transparência e na confidencialidade dos dados pessoais em todas as fases do planejamento, da condução e da implementação do estudo, inclusive na divulgação dos resultados do estudo e na elaboração de relatórios, levando em consideração as diretrizes pertinentes;
- (j) garantir a inclusão adequada de membros de populações sub-representadas, como crianças, gestantes e lactantes e pessoas idosas;
- (k) consultar ou realizar uma revisão dos dados e da literatura sobre o tópico de pesquisa proposto para identificar dados pertinentes para o ambiente de pesquisa previsto, de modo que qualquer pesquisa nova expanda o conhecimento existente. As capacidades de síntese de evidências são um aspecto essencial da pesquisa, tanto para uso antes quanto após a conclusão do estudo de pesquisa.

A2.1.3 Para organizações internacionais e financiadores

As organizações que iniciam e/ou financiam pesquisas têm uma influência significativa na definição de políticas e práticas. Elas também devem monitorar os recursos financeiros desembolsados e garantir um gerenciamento efetivo do orçamento e, quando necessário, desenvolver capacidades para fazê-lo. Esses grupos são incentivados a combinar recursos de forma sinérgica e apoiar o desenvolvimento e a manutenção das capacidades em pesquisa clínica por meio das seguintes estratégias recomendadas:

- (a) priorizar pesquisas que respondam definitivamente a perguntas importantes e que sejam pertinentes para o contexto específico e os sistemas de saúde das comunidades envolvidas;
- (b) apoiar políticas e coalizões multifuncionais (incluindo parcerias público-privadas ou parcerias para o desenvolvimento produtivo) que facilitem um ambiente propício para investir e participar em pesquisas clínicas locais que gerem informações de forma confiável;
- (c) apoiar o estabelecimento e a manutenção de sistemas e coalizões multinacionais, funcionais, eficientes e efetivos para a supervisão ética e regulatória de pesquisas clínicas;
- (d) educar, empoderar e apoiar organizações e comunidades de pacientes para aumentar a compreensão do valor da pesquisa clínica;
- (e) firmar acordos que incentivem fortemente a colaboração aberta e o compartilhamento de dados por meio de tecnologia da informação e registros eletrônicos de saúde, evitando a fragmentação dos esforços e da capacidade de pesquisa, e apoiar a disseminação das informações e dos resultados do estudo.

A2.2 Recomendações específicas para cada tópico

Nesta seção, os símbolos representam os seguintes grupos:



Estados Membros
e autoridades
reguladoras



Pesquisadores



Financiadores

A2.2.1 Criação de um ambiente propício para ensaios clínicos



Os Estados Membros são incentivados a criar um ambiente favorável para a pesquisa em saúde, incluindo ensaios clínicos, e a valorizar os benefícios que isso trará para a qualidade dos sistemas de saúde e dos profissionais, bem como para a saúde (e a situação econômica) da população atendida.



Os financiadores e pesquisadores devem trabalhar com as autoridades dos Estados Membros para facilitar a participação e a compreensão do público sobre o valor da pesquisa para a saúde, inclusive ensaios clínicos.



As agências internacionais e os agentes não estatais que fornecem ajuda em áreas de conflito devem estar abertos à necessidade de conduzir ou facilitar pesquisas que beneficiem as pessoas afetadas por conflitos e pela discriminação, mantendo-se imparciais e tendo o cuidado de apoiar e não prejudicar iniciativas de saúde locais pertinentes.



A comunidade mundial deve desenvolver e testar novos modelos que possam ser usados com sucesso na luta contra a corrupção na saúde mundial, e os financiadores devem apoiar esse esforço.



Todas as partes interessadas devem reduzir ativamente a burocracia desnecessária e garantir transparência — por meios que incluam a divulgação de conflitos de interesses — e a prestação de contas sobre suas operações, além de desenvolver capacidades de gerenciamento e contabilidade quando necessário.



Os ministérios da Saúde devem ter como objetivo fortalecer os processos regulatórios e melhorar a eficiência por meios que incluam a alocação de recursos financeiros adequados e o esclarecimento de incertezas legais. Devem-se incentivar acordos para a realização de ensaios clínicos, modelos uniformes compartilhados para acordos de transferência de materiais e dados e outros mecanismos que permitam aos pesquisadores atingir os objetivos do ensaio dentro dos prazos acordados, respeitando diretrizes nacionais.



Os pesquisadores devem melhorar sua comunicação com as comunidades locais, inclusive com os formuladores de políticas e os profissionais clínicos, sobre os possíveis benefícios da pesquisa clínica.

A2.2.2 Criação de infraestrutura e capacidade de pesquisa



Os Estados Membros, as organizações internacionais e os patrocinadores devem apoiar o desenvolvimento de estruturas locais de carreira em pesquisa, bem como esquemas de capacitação em ética de pesquisa, metodologia de pesquisa, análise estatística, prática de pesquisa e gerenciamento de dados clínicos.



Os Estados Membros, as organizações internacionais e os patrocinadores devem investir na criação e manutenção da infraestrutura laboratorial local, recursos de armazenamento de amostras e capacidade associada de pessoal para apoiar os ensaios clínicos sempre que possível. A participação em mecanismos de avaliação externa da qualidade deve ser incentivada e apoiada.



Pesquisadores e financiadores devem procurar trabalhar juntos e compartilhar experiências, métodos e recursos.



As autoridades reguladoras, os financiadores e os pesquisadores devem colaborar para estabelecer ou manter as redes existentes de pesquisa clínica.

A2.2.3 Fortalecimento do sistema de supervisão regulatória



As autoridades reguladoras devem considerar as orientações da OMS sobre os princípios e considerações de alto nível para boas práticas de cooperação regulatória na regulamentação de produtos médicos, especialmente em contextos de recursos limitados.



As autoridades reguladoras só devem exigir ensaios clínicos locais ou estabelecer outros requisitos especiais se houver justificativa científica.



Os Estados Membros e os financiadores devem alocar mais recursos financeiros e humanos para capacitação e educação contínua sobre as principais considerações científicas e éticas para ensaios clínicos de qualidade.

A2.2.4 Fortalecimento do sistema de supervisão ética



Ensaio clínicos de qualidade aplicam padrões baseados em princípios científicos e éticos fundamentais e focados em questões realmente importantes para o bem-estar dos participantes de pesquisa e para a confiabilidade dos resultados. Devem ser adotadas abordagens proporcionais baseadas em risco (consulte a Seção 2).

A2.2.5 Proteção dos participantes da pesquisa



Os pesquisadores devem alocar tempo e recursos adequados para as medidas e materiais necessários para obter o devido consentimento informado. As informações para o consentimento devem ser tão sucintas quanto possível. Opções inovadoras para obter o consentimento livre e esclarecido usando novas tecnologias, como modelos audiovisuais para garantir melhor compreensão ou consentimento eletrônico, devem ser consideradas quando apropriado. Em todos os estágios do ensaio clínico, informações pertinentes e de fácil compreensão devem ser compartilhadas com os participantes de pesquisa, com um equilíbrio cuidadoso entre o dever de informar e o risco de saturação de informações, levando em conta o contexto clínico. As informações devem ser fornecidas de maneira clara e em linguagem e formatos adequados para os públicos-alvo, evitando-se jargão jurídico ou técnico.



Os pacientes e as comunidades devem ser envolvidos para ajudar a obter contribuições valiosas para o delineamento e a condução dos ensaios clínicos e para a interpretação dos resultados e, assim, viabilizar medidas efetivas para proteger os direitos dos participantes da pesquisa.

A2.2.6 Evitar pesquisas exploratórias



O exercício de definição de prioridades em pesquisa clínica deve incluir os órgãos locais pertinentes, os pacientes e o público, devendo levar em consideração grupos sub-representados e pessoas em situações de vulnerabilidade. Antes de aprovar o estudo, as autoridades locais podem querer negociar com os patrocinadores como os benefícios serão compartilhados com a população local.



A análise ética deve considerar se há recursos suficientes disponíveis no centro de estudo para evitar qualquer impacto negativo na atenção de rotina aos pacientes.



Os projetos de pesquisa iniciados por patrocinadores de PARs devem ser aprovados por um CEP do país anfitrião, bem como pelo CEP do país de alta renda.



Devem ser tomadas medidas para não usar dois pesos e duas medidas na pesquisa e apoiar relações equitativas de pesquisa de longo prazo entre parceiros em PBMRs e PARs.

A2.2.7 Análise ética e desenvolvimento de capacidades



Os Estados Membros devem considerar a possibilidade de estabelecer estratégias para promover a harmonização e evitar a duplicação desnecessária de trabalho em regiões onde existam vários CEPs. As regiões ou países devem cogitar a possibilidade de contar com comitês nacionais ou CEPs conjuntos ou realizar revisões comuns para pesquisas multicêntricas.



Os Estados Membros, as organizações internacionais e os patrocinadores de projetos de pesquisa devem investir no desenvolvimento de capacidades dos CEPs em ambientes com recursos limitados, incluindo capacitação em pesquisa científica e nas principais considerações científicas e éticas para bons ensaios clínicos (conforme descrito na Seção 2), capacitação em análises rápidas e agilizadas e monitoramento e avaliação proporcionais em função dos riscos.

	A análise feita pelo CEP deve se basear no protocolo e em informações de apoio completas e atualizadas, além de determinar se o estudo clínico proposto é cientificamente sólido, justificado, proporcional e baseado nos riscos.
	Os CEPs devem examinar seus processos internos para reduzir a burocracia desnecessária, simplificar suas funções e harmonizar seus processos com os de outros CEPs do país ou da região. Fóruns regionais ou nacionais, bancos de dados ou registros devem ser incentivados a permitir a comunicação e a coordenação entre os CEPs.
  	Os CEPs devem ser empoderados para funcionar de maneira independente de qualquer pressão institucional ou externa ou conflito de interesses e para tomar decisões imparciais.
 	Iniciativas internacionais para fortalecer a análise ética, incluindo as iniciativas da OMS, devem ser apoiadas.
	As organizações internacionais, os patrocinadores e os financiadores devem se esforçar para reduzir a barreira de linguagem durante o desenvolvimento de capacidades, fornecendo documentos e organizando eventos em outros idiomas além do inglês.

A2.2.8 Envolvimento dos participantes e da comunidade

	Quando necessário, os pesquisadores devem educar os representantes da comunidade sobre o que é um ensaio clínico, como ele difere da atenção à saúde de rotina e as proteções específicas oferecidas aos participantes de pesquisa.
	Os pesquisadores devem desenvolver planos formais sobre como se comunicarão de maneira significativa com os participantes e a comunidade local ao longo de todo o ensaio clínico.
 	Comunidades em ambientes com recursos limitados devem ser empoderadas para negociar benefícios justos da pesquisa clínica. Essa atividade demandará o apoio de um CEP local efetivo e independente.

A2.2.9 Conceitualização e delineamento da pesquisa

 	Os financiadores e as instituições que realizam pesquisas devem reconhecer o valor das informações sobre a população do estudo e sua importância para a avaliação dos possíveis impactos e benefícios da pesquisa em saúde. O envolvimento da comunidade pode fornecer acesso a informações valiosas.
  	A pesquisa para atender às necessidades de saúde de crianças e mulheres, inclusive gestantes e lactantes, deve ser considerada a norma, a menos que haja uma justificativa válida para excluir esses grupos.
  	Devem ser feitos esforços para garantir que os ensaios clínicos recrutem populações tão diversas e inclusivas quanto possível.



Em ambientes com recursos limitados, tanto a pesquisa acadêmica quanto a patrocinada pela indústria devem se concentrar em perguntas de pesquisa pertinentes que ajudarão a atender a uma necessidade clara de saúde.



Os pesquisadores devem considerar o uso de desenhos de estudos e coleta de dados adaptativos, quando possível e apropriado.



Como regra geral, para minimizar a carga sobre a infraestrutura e a população local, a coleta de dados deve se concentrar nas variáveis que fornecem as informações científicas necessárias para o estudo.



Os protocolos de pesquisa devem ser adaptados, tanto quanto possível, à prática clínica local e a considerações culturais/sociais, por exemplo, em relação à frequência das visitas e à amostragem.



Os Estados Membros, as organizações internacionais e os patrocinadores devem apoiar a educação sobre metodologia de pesquisa e desenhos de estudo em ambientes com recursos limitados, bem como o desenvolvimento da infraestrutura necessária.

A2.2.10 Compartilhamento responsável de informações



Os pesquisadores devem minimizar o risco de reidentificação de participantes individuais a partir de qualquer dado que possa ser compartilhado fora do estudo e, como parte da obtenção do consentimento informado, devem esclarecer para os participantes de pesquisa os planos de compartilhamento de dados e qualquer risco de identificação dos dados.



As instituições de pesquisa acadêmica e os hospitais devem apoiar processos adequados de gerenciamento, análise e publicação dos dados e resultados da pesquisa clínica, buscando apoio para a redação e a tradução quando necessário.



No financiamento de pesquisas clínicas, os financiadores são incentivados a cobrir os custos das atividades relacionadas a dados.



Os financiadores e patrocinadores são incentivados a alocar recursos humanos exclusivos para fornecer informações objetivas e validadas e os resultados da pesquisa para participantes, profissionais clínicos, formuladores de políticas e comunidades antes, durante e depois da pesquisa, bem como para os meios de comunicação e o público em geral.

A2.2.11 Populações sub-representadas: mulheres em idade fértil



Mais pesquisas devem ser realizadas para atender às necessidades das mulheres em idade fértil, inclusive gestantes e lactantes. As diretrizes éticas do CIOMS emitidas em 2016 (14) defendem de maneira veemente a inclusão de mulheres em pesquisas, inclusive gestantes e lactantes. O fato de uma população ser fisiologicamente diferente nunca deve ser motivo para descartar sua participação em pesquisas clínicas cujos resultados possam ser benéficos para essa população, desde que todos os envolvidos na pesquisa estejam cientes dos riscos envolvidos e que haja salvaguardas adequadas e medidas de proteção à saúde.



Os pesquisadores e os CEPs devem garantir que o contexto cultural seja respeitado quando os estudos forem realizados com mulheres em idade fértil, inclusive gestantes e lactantes.



Deve-se considerar a possibilidade de estabelecer e usar registros de monitoramento da gravidez em PBMRs.

A2.2.12 Populações sub-representadas: crianças



Ensaio clínico com crianças devem ser cogitados desde o início em todos os estágios do desenvolvimento clínico.



São necessários ensaios clínicos com crianças em todo o espectro de ambientes de atenção à saúde, como hospitais e comunidades, inclusive em áreas remotas.



Mais estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos e estudos de formulação farmacêutica devem ser realizados para apoiar o desenvolvimento de medicamentos seguros e efetivos para crianças.



Os Estados Membros e os financiadores devem apoiar iniciativas para fortalecer a expertise regulatória em medicamentos pediátricos, bem como a expertise acadêmica e as competências para conduzir ensaios clínicos pediátricos.

A2.2.13 Populações sub-representadas: pessoas idosas e muito idosas



Ensaio clínico com pessoas idosas e muito idosas devem ser cogitados desde o início em todos os estágios do desenvolvimento clínico.



São necessários ensaios clínicos com pessoas idosas e muito idosas em todo o espectro de ambientes de atenção à saúde, como hospitais e comunidades, inclusive em áreas remotas.



Mais estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos e estudos de formulação farmacêutica devem ser realizados para apoiar o desenvolvimento de medicamentos seguros e efetivos para pessoas idosas e muito idosas.



Os Estados Membros e os financiadores devem apoiar iniciativas para fortalecer a expertise regulatória em medicamentos para pessoas idosas e muito idosas, bem como a expertise acadêmica e as competências para conduzir ensaios clínicos com pessoas idosas e muito idosas.

Referências

1. Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS). Council for International Organizations of Medical Sciences [consultado em 7 de fevereiro de 2024]. Genebra: CIOMS; 2025. Disponível em: <https://cioms.ch/>.
2. Colaboração para Ensaios Clínicos de Qualidade. Good clinical trials [consultado em 7 de fevereiro de 2024]. [local desconhecido]: Good Clinical Trials Collaborative; 2020. Disponível em: <https://www.goodtrials.org/>
3. Organização Mundial da Saúde. Fortalecimiento de los ensayos clínicos para proporcionar evidencias de alta calidad sobre las intervenciones de salud y mejorar la calidad y coordinación de las investigaciones [resolución WHA75.8]. In: 75.a Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, del 22 al 18 de mayo del 2022. Genebra: OMS; 2022. Disponível em: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA75-REC1/A75_REC1_Interactive_sp.pdf.
4. Organização Mundial da Saúde. The WHO strategy on research for health. Genebra: OMS; 2012. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/77935>.
5. Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH). International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [consultado em 31 de julho de 2024]. Genebra: ICH; [data não disponível]. Disponível em: <https://www.ich.org/>.
6. ICH. ICH Harmonised Guideline. General Considerations for Clinical Studies E8(R1). Genebra: ICH; 2021. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf.
7. ICH. ICH Harmonised Guideline. Good Clinical Practice (GCP) E6(R3). Genebra: ICH; 2023. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf.
8. ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9. Genebra: ICH; 1998. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf.
9. ICH. ICH Harmonised Guideline. Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials E9(R1). Genebra: ICH; 2019. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf.
10. Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS). Clinical research in resources-limited settings. A consensus by a CIOMS Working Group. Genebra: CIOMS; 2021. Disponível em: <https://cioms.ch/publications/product/clinical-research-in-low-resource-settings/>.
11. Good Clinical Trials Collaborative. Guidance for Good Randomized Clinical Trials. [local desconhecido]: Good Clinical Trials Collaborative; 2022. Disponível em: <https://www.goodtrials.org/the-guidance/guidance-overview/>.
12. Associação Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM: Principios éticos para las investigaciones médicas con participantes humanos. Helsinque: AMM; 2024. Disponível em: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.
13. Associação Médica Mundial. Declaración de la AMM sobre las consideraciones éticas de las bases de datos de salud y los biobancos. Taipei: AMM; 2016. Disponível em: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-la-amm-sobre-las-consideraciones-eticas-de-las-bases-de-datos-de-salud-y-los-biobancos/>.
14. Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) e Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Cuarta edición. Genebra e Washington, D.C.: CIOMS e OPAS; 2016. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34457/9789290360902-spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y>.
15. Woodcock J, LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. N Engl J Med. 2017;377:62-70. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1510062>.
16. Park JJH, Ford N, Xavier D, Ashorn P, Grais RF, Bhutta ZA, et al. Randomised trials at the level of the individual. Lancet Glob Health. 2021;9(5):e691-e700. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30540-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30540-4).
17. Clinical Trials Transformation Initiative. Master Protocol Studies. Durham: Clinical Trials Transformative Initiative; [data desconhecida]. Disponível em: <https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/novel-clinical-trial-designs/master-protocol-studies/>.

18. Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América. Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA). Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics. Guidance for Industry. Silver Spring: FDA; 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/120721/download>.
19. Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América. Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA). Conducting Clinical Trials With Decentralized Elements. Guidance for Industry, Investigators, and Other Interested Parties. Silver Spring: FDA; 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/167696/download>.
20. Califf RM, Cavazzoni P, Woodcock J. Benefits of Streamlined Point-of-Care Trial Designs: Lessons Learned From the UK RECOVERY Study. *JAMA Intern Med*. 2022;182(12):1243-1244. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.4810>.
21. Baigent C, Collins R, Peto R, Gray R, Parish S. Large-scale randomized evidence: Trials and meta-analyses of trials. In: J. Firth, C. Conlon, T. Cox, editores. *Oxford Textbook of Medicine*. 6.a ed. Oxford: Oxford Academic; 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/med/9780198746690.003.0010>.
22. Collins R, MacMahon S. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials. *Lancet*. 2001;357(9253):373-380. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03651-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03651-5).
23. MacMahon S, Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. *Lancet*. 2001;357(9254):455-462. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04017-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04017-4).
24. Bowman L, Baras A, Bombien R, Califf RM, Chen Z, Gale CP, et al. Understanding the use of observational and randomized data in cardiovascular medicine. *Eur Heart J*. 2020;41(27):2571-2578. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa020>.
25. Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. *N Engl J Med*. 2020;382(7):674-678. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMs1901642>.
26. Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos. Real-World Evidence [consultado em 7 de fevereiro de 2024]. Silver Spring: FDA; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>.
27. Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos. Framework for FDA's Real-World Evidence Program [consultado em 7 de fevereiro de 2024]. Silver Spring: FDA; 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/120060/download?attachment>.
28. Clinical Trials Transformation Initiative. Real-World Evidence [consultado em 7 de fevereiro de 2024]. Durham: Clinical Trials Transformative Initiative; [data desconhecida]. Disponível em: <https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/novel-clinical-trial-designs/real-world-data/>.
29. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016;375(22):2293-2297. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1603925>.
30. Agência Europeia de Medicamentos. Engagement Framework: EMA and patients, consumers and their organisations. Amsterdã: EMA; 2022. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/updated_engagement_framework_-_ema_and_patients_consumers_and_their_organisations_2022-en.pdf.
31. Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos. Real-World Evidence [consultado em 7 de fevereiro de 2024]. Silver Spring: FDA; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-fda-patient-engagement/fda-patient-engagement-partnerships>.
32. Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos. Patient Engagement Cluster [consultado em 7 de fevereiro de 2024]. Silver Spring: FDA; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-fda-patient-engagement/patient-engagement-cluster>.
33. Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos. Patient Engagement in the Design and Conduct of Medical Device Clinical Studies Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders [consultado em 7 de fevereiro de 2024]. Silver Spring: FDA; 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-engagement-design-and-conduct-medical-device-clinical-studies>.
34. Organização Mundial da Saúde. Good Participatory Practice (GPP) for COVID-19 clinical trials: a toolbox. Genebra: OMS; 2020. Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/science-division/research/blueprint-good-participatory-practice-for-covid-19-clinical-trials---a-toolbox.pdf?sfvrsn=ba08094c_10.
35. Haerry D, Landgraf C, Warner K, Hunter A, Klingmann I, May M, et al. EUPATI and Patients in Medicines Research and Development: Guidance for Patient Involvement in Regulatory Processes. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:230. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00230>.

36. Hunter A, Facey K, Thomas V, Haerry D, Warner K, Klingmann I, et al. EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development: Health Technology Assessment. *Front Med*. 2018; 5:231. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00231>.
37. Klingmann I, Heckenberg A, Warner K, Haerry D, Hunter A, May M, et al. EUPATI and Patients in Medicines Research and Development: Guidance for Patient Involvement in Ethical Review of Clinical Trials. *Front Med*. 2018;5:251. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00251>.
38. The James Lind Alliance (JLA). Priority Setting Partnerships [consultado em 7 de fevereiro de 2024]. Southampton: JLA; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.jla.nihr.ac.uk/>.
39. Park JJH, Grais RF, Taljaard M, Nakimuli-Mpungu E, Jehan F, Nachega JB, et al. Urgently seeking efficiency and sustainability of clinical trials in global health. *Lancet Glob Health*. 2021;9(5):e681-e690. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00046-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00046-9).
40. Grupo Banco Mundial. Datos. Población entre 0 y 14 años de edad (% del total) [consultado em 31 de julho de 2024]. Washington, D.C.: Grupo Banco Mundial; [data desconhecida]. Disponível em: https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.POP.0014.TO.ZS?contextual%20=max&end=2021&locations=XM&most_recent_value_desc=true&start=1960&view=chart.
41. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;134:178-189. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.01.010>.
42. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet*. 2009;374(9683):86-89. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60329-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60329-9).
43. Grainger MJ, Bolam FC, Stewart GB, Nilsen EB. Evidence synthesis for tackling research waste. *Nat Ecol Evol*. 2020;4(4):495-497. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41559-020-1162-3>.
44. Organização Mundial da Saúde. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP); ICTRP Registry Network; Primary Registries [consultado em 22 de fevereiro de 2024]. Genebra: OMS; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/primary-registries>.
45. Departamento de Saúde e Serviços Humanos, Institutos Nacionais de Saúde, Biblioteca Nacional de Medicina e Centro Nacional para Informações sobre Biotecnologia dos Estados Unidos. ClinicalTrials.gov [consultado em 26 de abril de 2024]. Washington, D.C.: Departamento de Saúde dos Estados Unidos; [data desconhecida]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
46. Landray MJ, Grandinetti C, Kramer JM, Morrison BW, Ball L, Sherman RE. Clinical Trials: Rethinking How We Ensure Quality. *Drug Inf J*. 2012;46(6):657-660. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0092861512464372>.
47. Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos. Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations - Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry [consultado em 7 de fevereiro de 2024]. Silver Spring: FDA; 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enhancing-diversity-clinical-trial-populations-eligibility-criteria-enrollment-practices-and-trial>.
48. Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América, FDA. Diversity Plans to Improve Enrollment of Participants from Underrepresented Racial and Ethnic Populations in Clinical Trials Guidance for Industry. Draft Guidance. Silver Spring: FDA; 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/157635/download>.
49. Instituto Nacional de Investigação em Saúde e Atenção do Reino Unido. Improving inclusion of under-served groups in clinical research: Guidance from INCLUDE project. Londres: NIHR; 2024. Disponível em: <https://www.nihr.ac.uk/documents/improving-inclusion-of-under-served-groups-in-clinical-research-guidance-from-include-project/25435>.
50. Organização Mundial da Saúde. Marco de la OMS para la participación significativa de las personas con enfermedades no transmisibles y afecciones de salud mental y neurológicas. Genebra: OMS; 2023. Disponível em: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240073074>.
51. Gray DM 2nd, Nolan TS, Gregory J, Joseph JJ. Diversity in clinical trials: an opportunity and imperative for community engagement. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(8):605-607. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00152-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00152-6).
52. Vousden N, Haynes R, Findlay S, Horby P, Landray M, Chappell L, et al. Facilitating participation in clinical trials during pregnancy. *BMJ*. 2023;380:e071278. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-071278>.
53. Krubiner CB, Faden RR, Karron RA, Little MO, Lyster AD, Abramson JS, et al. Pregnant women & vaccines against emerging epidemic threats: Ethics guidance for preparedness, research, and response. *Vaccine*. 2021;39(1):85-120. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.017>.

54. Lyerly AD, Beigi R, Bekker LG, Chi BH, Cohn SE, Diallo DD, et al. Ending the evidence gap for pregnancy, HIV and co-infections: ethics guidance from the PHASES project. *J Int AIDS Soc.* 2021;24(1):e25846. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jia2.25846>.
55. ICH. ICH Final Concept Paper. E21: Inclusion of Pregnant and Breast-feeding Individuals in Clinical Trials. Genebra: ICH; 2023 [consultado em 22 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E21_Final_Concept_Paper_2023_1106_MCAapproved.pdf.
56. ICH. ICH Harmonised Guideline. Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11(R1). Genebra: ICH; 2017 [consultado em 7 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf.
57. Organização Mundial da Saúde. Fomento de la innovación y el acceso a medicamentos pediátricos de calidad, seguros, eficaces y asequibles [resolución WHA69.20]. 69.a Asamblea Mundial de la Salud, del 23 al 28 de mayo del 2016; Ginebra. Genebra: OMS; 2016. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/254601>.
58. Organização Pan-Americana da Saúde. Hoja de ruta para poner fin a la tuberculosis en niños y adolescentes. Segunda edición. Washington, D.C.: OPAS; 2020. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52187/9789275321348_spa.pdf.
59. Paediatric HIV Action Plan. High-Level Dialogue to Assess Progress on and Intensify Commitment To Scaling Up Prevention, Diagnosis and Treatment of Paediatric HIV and TB. Estado da Cidade do Vaticano: Paediatric HIV Action Plan; 2022. Disponível em: https://www.paediatricrivactionplan.org/_files/ugd/38bdf_e6a43bd0240440c5bfa9c488326ccbb8.pdf.
60. Organização Mundial da Saúde. WHO and other stakeholders join forces to accelerate access to effective paediatric HIV and tuberculosis diagnostics and medicines. Genebra: OMS; 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/20-11-2020-accelerate-access-to-effective-paediatric-hiv-and-tuberculosis-diagnostics-and-medicines>.
61. Organização Mundial da Saúde. Global Accelerator for Paediatric Formulations Network (GAP-f). Genebra: OMS; 2023. Disponível em: <https://www.who.int/initiatives/gap-f>.
62. Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos. Pediatric Research Equity Act (PREA). Silver Spring: FDA; 2024. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/pediatric-research-equity-act-prea#:~:text=PREA%20gives%20FDA%20the%20authority,pediatric%20labeling%20for%20the%20product>.
63. Agência Europeia de Medicamentos. EU Paediatric Regulation. Amsterdã: EMA; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/paediatric-medicines-overview/paediatric-regulation#:~:text=The%20Paediatric%20Regulation%20came%20into%20force%20in%20the,17%20years.%20%20Human%20Regulatory%20and%20procedural%20guidance%20Paediatrics>.
64. Global Network for Women's and Children's Health Research (Global Network). Disponível em: <https://globalnetwork.azurewebsites.net/>.
65. Cook JA, Julious SA, Sones W, Hampson LV, Hewitt C, Berlin JA, et al. DELTA2 guidance on choosing the target difference and undertaking and reporting the sample size calculation for a randomised controlled trial. *BMJ.* 2018;19(1):606. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj-2017-061800>.
66. Sloan JA, Dueck A, Qin R, Wu W, Atherton PJ, Novotny P, et al. Quality of Life: The Assessment, Analysis, and Interpretation of Patient-Reported Outcomes by Fayers, P. M. and Machin, D. *Biometrics.* 2008;64(3):996. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2008.01082_11.x.
67. Weintraub WS, Lüscher TF, Pocock S. The perils of surrogate endpoints. *Eur Heart J.* 2015;36(34):2212-2218. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv242>.
68. International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM). Disponível em: <https://www.ichom.org/>.
69. Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET). Disponível em: <https://www.comet-initiative.org/>.
70. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(9):1021-1034. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.018>.
71. Standardised Outcomes in Nephrology (SONG). [local desconhecido]: SONG; [data desconhecida]. Disponível em: <https://songinitiative.org/>.
72. International Alliance of Mental Health Research Funders (IAMHRF). Driving the adaption of common measures. Montreal: IAMHRF; [data desconhecida]. Disponível em: <https://iamhrf.org/projects/driving-adoption-common-measures>.
73. Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model (CDISC SDTM). Standards. Austin: CDISC SDTM; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.cdisc.org/standards/foundational/sdtm>.

74. Heidari S, Fernandez DGE, Coates A, Hosseinpour AR, Asma S, Farrar J, et al. WHO's adoption of SAGER guidelines and GATHER: setting standards for better science with sex and gender in mind. *Lancet*. 2024; 403:226-228. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02807-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02807-6).
75. Sterne JA, Davey Smith G. Sifting the evidence – what's wrong with significance tests? *BMJ*. 2001; 322(7280):226-231. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7280.226>.
76. Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN, et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(4):337-350. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0149-3>.
77. Wasserstein RL, Schirm AL, Lazar NA. Moving to a World Beyond “p < 0.05”. *Am Stat*. 2019;73 (sup1):1-19. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00031305.2019.1583913>.
78. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *Am Stat*. 2016;70(2):129-133. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1154108>.
79. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.
80. Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos. Use of Electronic Informed Consent in Clinical Investigations - Questions and Answers Guidance for Institutional Review Boards, Investigators, and Sponsors. 2016 [consultado em 8 de fevereiro de 2024]. Silver Spring: FDA; 2016. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-informed-consent-clinical-investigations-questions-and-answers>.
81. Crocker JC, Ricci-Cabello I, Parker A, Hirst JA, Chant A, Petit-Zeman S, et al. Impact of patient and public involvement on enrolment and retention in clinical trials: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;363:k4738. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4738>.
82. Organização Mundial da Saúde. Joint statement on public disclosure of results from clinical trials. 2017 [consultado em 8 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/18-05-2017-joint-statement-on-registration>.
83. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(8):834-840. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.02.002>.
84. Manyara AM, Davies P, Stewart D, Weir CJ, Young AE, Blazeby J, et al. Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial reports (CONSORT-Surrogate): extension checklist with explanation and elaboration. *BMJ*. 2024;386:e078524. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078524>.
85. Organização Pan-Americana da Saúde. Disponibilidad pública y reutilización de datos relacionados con la salud para fines de investigación. Política de la OMS y orientación sobre su aplicación. Washington, D.C.: OPAS; 2022. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56426>.
86. Organização Mundial da Saúde. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Genebra: OMS; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>.
87. Fleming TR, Sharples K, McCall J, Moore A, Rodgers A, Stewart R. Maintaining confidentiality of interim data to enhance trial integrity and credibility. *Clin Trials*. 2008;5:157-167. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1740774508089459>.
88. ESSENCE On Health Research (ESSENCE) e UK Collaborative on Development Research (UKCDR). Four Approaches to Supporting Equitable Research Partnerships. 2022. ESSENCE and UKCDR Good Practice Document [consultado em 27 de abril de 2024]. Disponível em: <https://tdr.who.int/publications/m/item/four-approaches-to-supporting-equitable-research-partnerships>.
89. Organização Pan-Americana da Saúde. Enfoque sistemático para realizar un ejercicio de establecimiento de prioridades de investigación. Orientación para el personal de la OMS. Washington, D.C.: OPAS; 2021. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53337>.
90. Organização Mundial da Saúde. WHO Council on the Economics of Health For All. Genebra: OMS; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.who.int/groups/who-council-on-the-economics-of-health-for-all>.
91. Organização Mundial da Saúde. Salud para todos: Transformar la economía para que proporcione lo que importa. Informe final del Consejo sobre los Aspectos Económicos de la Salud para Todos de la OMS. Washington, D.C.: OPAS; 2024. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/59577>.
92. GloPID-R Funders Living Roadmap for Clinical Trial Coordination 2023 [consultado em 27 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.glopid-r.org/wp-content/uploads/2023/05/glopid-r-funders-living-roadmap-for-clinical-trial-coordination.pdf>.

93. Aliança Global para Doenças Crônicas (GACD). Global Alliance for Chronic Diseases [consultado em 7 de fevereiro de 2024]. Londres: GACD; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.gacd.org/>.
94. Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR). Global Coordination of Antimicrobial Resistance Research [consultado em 7 de fevereiro de 2024]. Estocolmo: JPIAMR; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.jpiamr.eu/>.
95. Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness (GloPID-R) [consultado em 7 de fevereiro de 2024]. Lyon (França) e Oxford (Reino Unido): GloPID-R; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.glopid-r.org/>.
96. Parceria entre a Europa e os Países em Desenvolvimento para a Realização de Ensaio Clínicos (EDCTP). European and Developing Countries Clinical Trials Partnership [consultado em 7 de fevereiro de 2024]. Haia (Reino dos Países Baixos) e Cidade do Cabo (África do Sul): EDCTP; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.edctp.org/>.
97. Ensuring Value in Research (EViR) [consultado em 7 de fevereiro de 2024]. Haia: EViR; [data desconhecida]. Disponível em: <https://evir.org/>.
98. Innovative Medicines Initiative (IMI). From IMI to IHI [consultado em 28 de fevereiro de 2024]. Bruxelas: IHI; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.ih.europa.eu/about-ih/imi-ih/>.
99. Organização Mundial da Saúde. Global Observatory on Health R&D [consultado em 1º de fevereiro de 2024]. Genebra: OMS; [data desconhecida]. Disponível em: (<https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development#:~:text=Global%20Observatory%20on%20Health%20R%26D%20The%20Global%20Observatory,R%26D%20and%20decision-making%20related%20to%3A%20health%20R%26D%20gaps>).
100. The TRUST Code – A Global Code of Conduct for Equitable Research Partnerships [consultado em 7 de fevereiro de 2014]. Disponível em: https://www.globalcodeofconduct.org/wp-content/uploads/2023/06/The_TRUST_Code.pdf.
101. Organização Mundial da Saúde. Evidence, policy, impact: WHO guide for evidence-informed decision-making. Genebra: OMS; 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039872>.
102. Organização Mundial da Saúde. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Genebra: OMS; 2015. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf?sequence=1 [Recomendaciones de la OMS sobre las intervenciones para mejorar los resultados del parto prematuro: Resumen]. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/204623/WHO_RHR_15.22_spa.pdf?sequence=1.
103. Organização Mundial da Saúde. WHO recommendations on antenatal corticosteroids for improving preterm birth outcomes. Genebra: OMS; 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240057296>.
104. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Syst Rev. 2017; Issue 3: Art. No.: CD004454. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>.
105. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Syst Rev 2020, Issue 12. Art. No.: CD004454. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>.
106. Organização Pan-Americana da Saúde. Herramienta mundial de la OMS para la evaluación de los sistemas regulatorios nacionales de productos médicos. Revisión VI, versión 1. Washington, D.C.: OPAS; 2020. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52851/OPSHSSMT200001_spa.pdf.
107. Organização Mundial da Saúde. WHO tool for benchmarking ethics oversight of health-related research with human participants. Genebra: OMS; 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240076426>.
108. Organização Pan-Americana da Saúde. Indicadores para el fortalecimiento de los sistemas nacionales de ética de la investigación. Washington, D.C.: OPAS; 2021. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54868>.
109. Organização Pan-Americana da Saúde. Herramienta para la acreditación de los comités de ética de la investigación. Washington, D.C.: OPAS; 2024. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/58783/9789275328408_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y.
110. Agência Europeia de Medicamentos. Sistema de Información de Ensayos Clínicos. Amsterdã: EMA; [data desconhecida]. Disponível em: <https://euclinicaltrials.eu/about-this-website/?lang=es>.
111. Agência Europeia de Medicamentos. Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU): for better clinical trials that address patients' needs. Amsterdã: EMA; 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu-better-clinical-trials-address-patients-needs>.
112. Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido. NHS Health Research Authority Integrated Research Application System. Londres: NHS; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.hra.nhs.uk/about-us/committees-and-services/integrated-research-application-system/>.

113. Fórum Africano de Regulamentação de Vacinas (AVAREF) [consultado em 31 de julho de 2024]. Adis Abeba: AVAREF; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.afro.who.int/health-topics/immunization/avaref>.
114. The SIDFER-FERCAP Foundation [consultado em 31 de julho de 2024]. Bangkok: SIDFER-FERCAP; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.sidcer-fercap.org/pages/home.php>.
115. Programa Especial do UNICEF/PNUD/Banco Mundial/OMS para Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais. TDR [consultado em 31 de julho de 2024]. Genebra: TDR; [ano não disponível]. Disponível em: <https://tdr.who.int/>.
116. Coalizão Internacional das Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA). International Coalition of Medicines Regulatory Authorities. Ottawa: ICMRA; [data desconhecida]. Disponível em: <https://icmra.info/drupal/en/home> [consultado em 1º de agosto de 2024].
117. Organização Mundial da Saúde. Guidance for research ethics committees for rapid review of research during public health emergencies. Genebra: OMS; 2002. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006218>.
118. Organização Pan-Americana da Saúde. Orientación y estrategias para agilizar la revisión y supervisión éticas de investigaciones relacionadas con COVID-19. Washington, D.C.: OPAS; 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52090>.
119. Organização Pan-Americana da Saúde. Modelo y pautas operativas para la revisión y supervisión éticas de las investigaciones relacionadas con COVID-19. Washington, D.C.: OPAS; 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52087>.
120. Fórum Africano de Regulamentação de Vacinas (AVAREF). Strategy and Guidance for Emergency Preparedness. Adis Abeba: AVAREF; 2020. Disponível em: https://www.afro.who.int/sites/default/files/2020-05/AVAREF_Guidance_Emergency_Preparedness_May2020.pdf.
121. Organização Mundial da Saúde. WHO R&D Blueprint for Epidemics. Genebra: OMS; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.who.int/teams/blueprint/who-r-and-d-blueprint-for-epidemics>.
122. Governo dos Estados Unidos da América. Preparing U.S. Clinical Trials Infrastructure for Emergencies: A White House Virtual Roundtable Discussion. 6 de janeiro de 2023. Washington, D.C.: Governo dos Estados Unidos da América; 2023. Disponível em: <https://bidenwhitehouse.archives.gov/ostp/news-updates/2023/01/06/preparing-u-s-clinical-trials-infrastructure-for-emergencies-a-white-house-virtual-roundtable-discussion/#:~:text=The%20recently%20updated%20National%20Biodefense,of%20the%20population%20during%20a>.
123. Governo do Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte. 100 Days Mission to respond to future pandemic threats. Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte: Grupo dos Sete (G7); 2021. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/60c20a14e90e07438ee5748f/100_Days_Mission_to_respond_to_future_pandemic_threats__3_.pdf.
124. Iniciativa Trajetórias de Vida Saudável (HeLTI). Healthy Life Trajectories Initiative. [local desconhecido]: HeLTI; [data desconhecida]. Disponível em: <https://helti.org/>.
125. Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, Njuguna P, Dahlke C, Fernandes JF, et al. Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe. *N Engl J Med*. 2016; 374(17):1647-1660. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502924>.
126. Grenham A, Villafana T. Vaccine development and trials in low and lower-middle income countries: Key issues, advances and future opportunities. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13: 2192-2199. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1356495>.
127. The Global Health Network Global Health Training Centre. TDR Global Competency Framework for Clinical Research. Oxford: The Global Health Network Global Health Training Centre; [ano não disponível]. Disponível em: <https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/pds/core-competency-framework/>.
128. The Global Health Network. Using the TDR Global Competency Framework for Clinical Research: A set of tools to help develop clinical researchers. Competency Dictionary. Disponível em: https://media.tghn.org/medialibrary/2016/11/TDR_Framework_Competency_Dictionary.pdf; consultado em 8 de fevereiro de 2024).
129. European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN). Paris: ECRIN; [ano não disponível]. Disponível em: <https://ecrin.org/>.
130. National Institute for Health and Care Research Clinical Research Network (NIHR CRN). Research Delivery Network [consultado em 7 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.nihr.ac.uk/explore-nihr/support/clinical-research-network.htm>.
131. Accelerating Clinical Trials (ACT) [consultado em 8 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://act-aec.ca/>.
132. Clinical Research Initiative for Global Health (CRIGH) [consultado em 8 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://crigh.org/>.

133. The Global Health Network (TGHN). Disponível em: <https://tghn.org/>.
134. ARO Alliance for ASEAN and East Asia (ARISE) [consultado em 8 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://arise.ncgm.go.jp/en/>.
135. Indian Clinical Trial And Education Network (INTENT). Disponível em: <https://intent.icmr.org.in/index.html> (consultado em 8 de fevereiro de 2024).
136. Global Gateway. The African Union-European Union Innovation Agenda. Final Version, 19 July 2023 (Following the Working Document published on 14 February 2022) [consultado em 8 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/system/files/2023-07/ec_rtd_au-eu-innovation-agenda-final-version.pdf.
137. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158:200-207. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583>.
138. Organização Mundial da Saúde. National Immunization Technical Advisory Groups (NITAGs). Genebra: OMS; [data desconhecida]. Disponível em: <https://www.who.int/europe/groups/national-immunization-technical-advisory-groups>.
139. National Immunization Technical Advisory Group (NITAG). Maturity Assessment Tool (NMAT) [consultado em 8 de fevereiro de 2024]. Paris: NITAG; [data não disponível]. Disponível em: https://www.nitag-resource.org/external/nmat/index.html#.
140. The Academy of Medical Sciences. Enabling greener biomedical research. FORUM workshop on Wednesday 15 March 2023 [consultado em 29 de fevereiro de 2024]. Londres: The Academy of Medical Sciences; 2023. Disponível em: <https://acmedsci.ac.uk/file-download/61695123>.
141. E. Vayena, A. Blasimme, J. Sugarman. Decentralised clinical trials: ethical opportunities and challenges. *Lancet Digit Health*. 2023;5(6):e390-e394. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(23\)00052-3](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(23)00052-3).
142. Organização Pan-Americana da Saúde. Catalizar la investigación ética en emergencias. Orientación ética, lecciones aprendidas de la pandemia de COVID-19 y agenda pendiente. Washington, D.C.: OPAS; 2022. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56104>.

Este documento foi desenvolvido como parte da implementação da resolução WHA 75.8 da Assembleia Mundial da Saúde sobre o fortalecimento dos ensaios clínicos para fornecer evidências de alta qualidade sobre intervenções de saúde e melhorar a qualidade e a coordenação da pesquisa. As orientações visam melhorar a eficiência dos ensaios clínicos, reduzir o desperdício de pesquisa e promover a realização de ensaios clínicos de impacto, tanto em resposta a problemas de saúde rotineiros quanto em emergências de saúde. Depois de apresentar uma introdução, as orientações abordam considerações sobre ensaios clínicos bem projetados e bem executados e propõem maneiras de fortalecer o ecossistema de ensaios clínicos, incluindo o desenvolvimento de capacidades. Por fim, são apresentadas recomendações para os Estados Membros, financiadores de pesquisa e pesquisadores.

OPAS

www.paho.org



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
Região das Américas



9 789275 729731