

IMPLICAÇÕES ÉTICAS RELACIONADAS AOS ENSAIOS CLÍNICOS

ETHICAL IMPLICATIONS RELATED TO CLINICAL TRIALS

TATIANA ABREU EISENBERG^{1*}, EMILY VIEIRA LOUREIRO¹, ALBERTO ARDISSON DE AGUIAR¹,
CLAUDIA VIRLA AQUINO BRIZIDA¹, JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE SOUZA²

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS BH); 2. Professor Doutor, Disciplina Ética e Bioética do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS BH).

* Rua Lisboa, 05, Europeu, Caeté, Minas Gerais, Brasil. CEP: 34800-000. tatianaeseisenberg@gmail.com

Recebido em 04/03/2021. Aceito para publicação 14/06/2021

RESUMO

No contexto dos ensaios clínicos, pesquisas de intervenção realizadas em seres humanos, os princípios da Bioética tornam-se elementos-chave para a garantia de direitos dos participantes. Esses princípios consistem na garantia da autonomia do participante, em não causar danos, oferecer sempre o melhor e o que for justo pelos profissionais que guiam os estudos. O objetivo deste trabalho é discutir acerca dos aspectos negativos relacionados aos princípios da Bioética nos ensaios clínicos, além da relação da Bioética ao cenário atual de desenvolvimento de vacinas contra o vírus SARS-COV-2, frente a conjuntura da pandemia. Para isso, foi feita uma revisão da literatura, utilizando artigos das plataformas SciElo, PUBMED e *The New England Journal of Medicine*, além de pesquisas no portal do CREMESP, da resolução nº 09/2015 do Ministério da Saúde e do documento da ANVISA em conjunto com a OPAS/OMS. Consideraram-se artigos de 2009-2020, em inglês e português e, mediante pesquisa, foram escolhidos 7 artigos a partir da leitura de seus títulos e resumos, bem como os portais e documentos supracitados. Nesse contexto, nota-se a importância da realização adequada dos ensaios clínicos para que sejam garantidos medicamentos e vacinas de excelente qualidade à população-alvo desses estudos.

PALAVRAS-CHAVE: Ensaios clínicos, Bioética, fases de pesquisa, efeito placebo, Covid-19.

ABSTRACT

In the context of clinical trials, intervention research carried out on human beings, the principles of Bioethics become key elements for guaranteeing the rights of participants. These principles consist of guaranteeing the participant's autonomy - of not causing harm - always offering the best. In addition, what is fair to the professionals who guide the studies. The objective of this paper is to discuss the negative aspects related to the principles of Bioethics in clinical trials, in addition to the relationship of Bioethics to the current scenario of vaccine development against the SARS-COV-2 virus, in the face of the pandemic situation. For this, a literature review was carried out, using articles from the SciElo, PUBMED and *The New England Journal of Medicine* platforms, in addition to searches on the CREMESP portal, resolution No. 09/2015 of the Ministry of Health and the ANVISA document together with PAHO / WHO. Articles from 2009-2020 were considered, in English and Portuguese and, through research, 7 articles were chosen

from the reading of their titles and abstracts, as well as the aforementioned portals and documents. In this context, it is noted the importance of the proper conduct of clinical trials so that drugs and vaccines of excellent quality are guaranteed to the target population of these studies.

KEYWORDS: Clinical trials, bioethics, research phases, placebo effect, Covid-19.

1. INTRODUÇÃO

Os Ensaio clínicos são estudos experimentais, realizados em seres humanos e são os principais quando se trata do desenvolvimento de drogas e vacinas. Nesses estudos, os participantes são divididos em dois grupos, um grupo controle e um grupo intervenção, e geralmente são realizados em quatro fases, sendo que a última fase é feita durante a comercialização¹.

A Bioética é uma área de estudo fundamental no que tange a atuação dos profissionais da saúde e seus princípios devem guiar, também, a realização dos ensaios clínicos. Sabe-se que são quatro os princípios da Bioética: a autonomia, a beneficência, a não maleficência e a justiça e, podem ser feitas relações negativas dos ensaios clínicos com esses princípios da Bioética².

No contexto do desenvolvimento de vacinas, também são feitos ensaios clínicos e os processos são caros e demorados. Porém, em um cenário de pandemia, há necessidade de encurtamento de prazos e aceleração dos processos, com sobreposição de fases. Diante disso, nota-se que a rapidez com que estão sendo desenvolvidas as vacinas contra o vírus SARS-COV-2, muitas vezes, dificulta a obtenção de dados consistentes em relação à segurança, pois não se sabe quais consequências essas vacinas podem causar à saúde da população, podendo haver uma relação negativa com os princípios da Bioética³.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão de literatura e para a sua realização, foram analisados artigos gratuitos publicados nas plataformas PUBMED, SciElo e *The New England Journal of Medicine*, do período 2009-2020. Os descritores utilizados foram

Ensaios clínicos, bioética, fases de pesquisa, efeito placebo e Covid-19 e os idiomas de preferência foram inglês e português. Após a leitura de títulos e resumos de 85 artigos encontrados, foram selecionados 7 para compor esse trabalho, considerando a relevância para o tema proposto.

Ademais, foram realizadas pesquisas no portal do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP) e foi utilizada a Resolução 09/2015 do Ministério da Saúde (MS). Além disso, foi utilizado o documento “Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para a criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância” da ANVISA em conjunto com a Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial de Saúde (OPAS/OMS). Assim, a revisão integrativa foi composta por 12 referências.

3. DESENVOLVIMENTO

Definição de ensaios clínicos

Os Ensaios clínicos são estudos experimentais realizados em seres humanos, de forma controlada e voluntária, têm como objetivo a análise e a avaliação da segurança e da eficácia das intervenções propostas e, a partir disso, determinar os possíveis efeitos dessa intervenção. Além disso, são estudos prospectivos, em que as intervenções são planejadas antes da realização do estudo e a exposição é controlada pelos pesquisadores. Os participantes selecionados de uma determinada população são divididos em dois grupos de forma randomizada, em que a alocação é feita sem critério, e em dupla ocultação, ou seja, pesquisador e participante não sabem qual a intervenção está sendo aplicada, isso para evitar presença de viés no estudo. Dessa forma, há a formação do grupo controle e do grupo intervenção. O primeiro poderá receber placebo ou uma intervenção já conhecida e disponibilizada no mercado e o segundo receberá a intervenção proposta pelo atual estudo. Essas intervenções podem ser tratamentos medicamentosos, programas de detecção ou testes diagnósticos, tratamentos para distúrbios físicos ou mentais e ensaios preventivos. Após a realização das intervenções, faz-se uma análise das variáveis de desfecho em cada grupo e avalia-se se houve sucesso ou insucesso em ambos os grupos separadamente¹.

Definição de efeito placebo

O efeito placebo é uma intervenção médica simulada que melhora a condição do paciente por mecanismos psicológicos e neurobiológicos subjacentes. Isso significa que, nos ensaios clínicos, os participantes que estão no grupo controle e recebem a intervenção placebo podem desenvolver esse efeito e ter como resultado a melhora de sua situação clínica sem ter propriamente um efeito terapêutico. Essa situação pode ser decorrente, por exemplo, de viés no ensaio clínico, como falhas no cegamento, em que o participante desconfia ou conhece a finalidade da terapêutica proposta e a partir disso começa a acreditar

nessa condição e como consequência tem-se a melhora de seu quadro sob uso do placebo, gerando um viés no estudo. Portanto, o desafio comum nos ensaios clínicos é evitar que o efeito placebo interfira nas conclusões das pesquisas, para que tenha apenas a medição da atividade intrínseca do tratamento proposto, ou seja, o sucesso ou insucesso do grupo intervenção⁴.

Fases da pesquisa

O desenvolvimento de novos medicamentos e vacinas tem início com as pesquisas básicas de um novo composto, em seguida são realizados os testes pré-clínicos, posteriormente os ensaios clínicos, finalizando com o registro do medicamento e com a comercialização. Na fase de pesquisa pré-clínica são realizados testes de verificação da segurança e da eficácia do composto a partir do estudo da farmacocinética e da farmacodinâmica. Nessa fase, os testes são realizados em laboratório e em animais e são avaliadas a dose, a formulação inicial, a via de administração e a apresentação farmacêutica, pois são variáveis importantes que têm alto potencial de causar toxicidade e efeitos adversos se não forem avaliadas corretamente. Ao serem aprovados nessa fase, com comprovação da segurança e da eficácia, têm-se início os estudos em seres humanos, ou seja, as pesquisas clínicas, que são divididas em quatro fases. A primeira fase do ensaio clínico é realizada em um número pequeno de voluntários sadios, em torno de 20 a 100 indivíduos, que recebem doses crescentes da substância estudada para realização da análise de parâmetros farmacológicos como dose, posologia, absorção, biodisponibilidade, distribuição e eliminação da substância, com a finalidade de conhecer a tolerância e o metabolismo do medicamento. Já a segunda fase tem a participação de um número baixo de voluntários doentes ou com alguma condição clínica, entre 100 e 300 indivíduos e esses recebem uma determinada dose do medicamento para fazer a avaliação e determinação de uma dose ideal que tenha o melhor efeito terapêutico e o menor conjunto de efeitos adversos. Essa fase é importante para determinar a segurança e a eficácia da substância em curto prazo. A terceira fase das pesquisas clínicas tem uma abrangência maior e pode variar de dezenas a milhares de voluntários dependendo do estudo proposto. É uma fase fundamental para realizar a análise das contraindicações e do risco/benefício do princípio ativo em curto prazo, fazer comparações utilizando-se placebo ou outro tratamento referência, conhecer os cuidados necessários em sua utilização e as possíveis interações medicamentosas, estudar os efeitos adversos e os fatores modificadores do efeito terapêutico, como idade, sexo e raça. Nessa etapa tem-se a avaliação final do perfil de eficácia e de segurança do medicamento e, se comprovada, a substância pode ser registrada e comercializada. Já a quarta fase é uma etapa pós-comercialização fundamental para o estudo e a análise de efeitos adversos raros e em longo prazo, que podem não terem sido detectados nas três primeiras etapas,

pois o ensaio clínico tem um tempo de duração e um número determinado de participantes. Ademais, após a comercialização, o medicamento é disponibilizado para a população, atingindo um número maior de indivíduos e sua utilização pode ocorrer de forma prolongada, facilitando, assim, o estudo de efeitos secundários não detectados durante o ensaio clínico⁵.

Princípios da bioética

A bioética é uma área de estudo fundamental no que tange a atuação dos profissionais da saúde e por isso, o estudo e a realização de seus princípios são tão discutidos no contexto da relação médico-paciente. Os quatro princípios da bioética são: o respeito à autonomia, à não-maleficência, à beneficência e à justiça². O princípio da autonomia defende que a autonomia das pessoas seja respeitada, ou seja, a realização de seus objetivos não deve ser controlada nem limitada, desde que não interfira e/ou prejudique a vida de outras pessoas. Na área da saúde, esse princípio é fundamental na relação entre médico e paciente, uma vez que, após receber as informações da equipe médica a respeito dos recursos, dos tratamentos e dos resultados possíveis, o paciente tem direito de escolher o que é melhor e tomar decisões a respeito de sua saúde, desde que tenha entendimento da situação, compreensão dos processos a serem realizados, discernimento e consentimento informado. Além disso, nos ensaios clínicos, a autonomia do participante deve ser respeitada. Uma vez que são apresentadas as informações a esse indivíduo, ele assina o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), mas, se posteriormente desistir de participar, ele tem o direito de interromper sua participação no estudo, respeitando sua vontade. O princípio da não maleficência exige que não se cause dano ou mal às pessoas. Na área da saúde, esse princípio é fundamental e exige que os profissionais não prejudiquem intencionalmente os pacientes e que não causem dor ou sofrimento desnecessário. Nos ensaios clínicos a evidência desse princípio se dá frente à proibição de experimentos capazes de trazer danos aos participantes e à interrupção do estudo quando houver divergências significativas entre os resultados obtidos em cada grupo. Já o princípio da beneficência defende a realização do bem, independente de desejá-lo ou não, e na prática médica isso quer dizer que a equipe tem sempre que oferecer o melhor e agir de acordo com os interesses do paciente. Esse princípio gera conflitos na área médica pelas ações paternalistas, em que os profissionais da saúde realizam decisões sobre a condição clínica do paciente, por acreditar ser o melhor para ele, sem consultar as preferências do assistido, infringindo sua autonomia. O princípio da justiça defende o tratamento de forma justa e deve sempre oferecer a cada indivíduo o que for de sua necessidade. Esse princípio na área da saúde exige a atuação do médico de forma imparcial e sem discriminação do paciente pelos seus aspectos religiosos, sociais, culturais e/ou financeiros. Além disso, os benefícios

são distribuídos frente a diferentes critérios e compreendem necessidade, mérito, esforço, contribuição à sociedade ou a cada pessoa igualmente, visando abranger propriedades relevantes para a distribuição desses benefícios e encargos^{2,6}. Dessa forma, segundo Silva *et al.* (2017)⁷, é um desafio a aplicação desse princípio aos ensaios clínicos pela dificuldade em identificar os aspectos morais em cada situação e a individualidade, o que interfere no princípio da justiça, uma vez que esses aspectos são fundamentais para construção dos critérios de distribuição equitativa dos recursos, sem perder a perspectiva igualitarista.

4. DISCUSSÃO

Relação negativa dos ensaios clínicos com os princípios da bioética

Com o decorrer dos ensaios clínicos, podem ocorrer os chamados eventos adversos, que são sinais, sintomas ou doenças desfavoráveis e não intencionais associados ao uso do medicamento sob investigação. Os eventos adversos são considerados graves quando há qualquer um dos seguintes desfechos: óbito, ameaça à vida, incapacidade ou invalidez persistente ou significativa, exigência de internação hospitalar ou internação prolongada, anomalia congênita ou defeito de nascimento, suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio do medicamento ou evento clinicamente significativo⁸. Desse modo, nota-se que não há capacidade de previsibilidade desses efeitos adversos, podendo causar até consequências graves aos participantes dos estudos, o que fere principalmente os princípios da autonomia e da não maleficência, pois o participante, ao aceitar fazer parte do estudo, não tem total conhecimento do que pode ocorrer em seu organismo, interferindo em sua capacidade de decisão, e há a possibilidade de causar danos à sua saúde. Além disso, outro aspecto importante referente à autonomia é a comercialização de medicamentos sem a realização efetiva da fase IV, fase em que são identificados efeitos adversos raros e a longo prazo⁵. A monitorização da segurança pós-comercialização está relacionada ao sistema de farmacovigilância e de notificação das reações adversas a medicamentos, que é um sistema de notificação espontânea de reações adversas pelos profissionais de saúde e empresas farmacêuticas à autoridade regulatória nacional. Observa-se que esse sistema não possibilita determinar a relação direta da reação adversa ao produto em questão, dificultando a realização da fase IV das pesquisas clínicas⁹. Portanto, com a dificuldade em monitorizar a segurança dos medicamentos durante a comercialização, pode haver prejuízo à autonomia do paciente que está sob uso da droga, uma vez que ele não tem ciência do que essa substância pode causar em seu organismo e isso também interfere em sua capacidade de decisão.

Em relação ao princípio da justiça, que é oferecer a cada paciente o que lhe é devido, diversos aspectos podem ser relacionados⁵. A burocracia e os longos prazos para a aprovação de ensaios clínicos no Brasil

são um entrave para o acesso da população ao medicamento estudado, o que fere o princípio da justiça, pois, muitas vezes, não se oferece o melhor tratamento aos pacientes que necessitam, porque o medicamento testado e comprovadamente eficaz ainda não foi regularizado no país¹⁰. Observa-se, também, que os interesses financeiros de muitas indústrias farmacêuticas e empresas que patrocinam esse tipo de estudo sobrepõem-se às reais necessidades em saúde da população, o que pode ser prejudicial a pacientes com doenças raras, por exemplo, porque não há muito interesse em desenvolver estudos para essas doenças devido à menor lucratividade associada⁷. Isso fere o princípio da justiça, pois não é oferecido o justo a todos os pacientes, porque o interesse financeiro impede a realização de estudos que poderiam ser úteis para a saúde de forma geral. Ademais, é importante salientar que há disparidades entre os estudos realizados em países pobres e ricos, com a utilização, por exemplo, de placebo em países pobres mesmo que já existam medicações comprovadamente eficazes em países ricos para tratar as condições em teste. Isso fere a justiça no âmbito do acesso às medicações por pacientes provenientes de locais com menor desenvolvimento¹¹. Por fim, cabe salientar que, em estudos internacionais que envolvem países com diferenças econômicas, se não houver transferência de tecnologias dos países com maior poder aquisitivo, não haverá continuidade da pesquisa nos países mais pobres e o tratamento não será oferecido à população, aspecto pertinente no contexto da justiça⁷.

Em uma análise comparativa realizada por Bataglia *et al.* (2020)¹⁰, foi demonstrado que a não exigência de rastreabilidade pela legislação brasileira constituiu uma implicação importante, principalmente no que se refere aos princípios de beneficência e não maleficência. A rastreabilidade relaciona-se à capacidade da autoridade sanitária, no caso do Brasil, a ANVISA, de rastrear e localizar todos os medicamentos utilizados nos ensaios clínicos. Como ela não é exigida no país, há maior dificuldade na gestão eficaz das pesquisas clínicas, o que pode estar relacionado a malefícios ocasionados à saúde dos participantes. Além disso, nesse mesmo estudo, evidenciou-se que no Brasil há prazo relativamente curto para o armazenamento de arquivos relativos aos ensaios clínicos, e, em se

tratando de estudos longos e com possíveis efeitos adversos a longo prazo, torna-se mais difícil a garantia da beneficência e da não maleficência à população.

Associação dos ensaios clínicos com o cenário do Covid-19

O processo de desenvolvimento de vacinas em um cenário não pandêmico é geralmente demorado, pois contemplam-se todas as fases dos ensaios clínicos, há envolvimento de vários testes e variáveis, é caro e exige tempo para a análise dos dados obtidos. Porém, em um cenário de pandemia, há uma demanda extremamente elevada pelas vacinas e requer-se rapidez para sua produção e comercialização, o que muitas vezes culmina na incapacidade da avaliação dos riscos a curto e, principalmente, a longo prazo.

Na Figura 1, há a comparação entre os dois cenários, mostrando como ocorre o desenvolvimento de vacina no modelo tradicional, que dura muitos anos, com realização inicialmente de testes pré-clínicos (laboratoriais e em animais) e depois das três fases de testes clínicos, havendo a comercialização somente na fase de licenciamento (após a terceira fase de testes clínicos). Mostra-se, também, como é o desenvolvimento de vacinas no cenário de pandemia, em que fases são sobrepostas e o período de tempo é menor. Nesse contexto, os testes pré-clínicos são feitos paralelamente aos testes clínicos e os testes de segurança e eficácia são feitos paralelamente à produção em larga escala, aspectos que elevam o risco, porque etapas são realizadas sem a constatação de um resultado bem sucedido de outra etapa³.

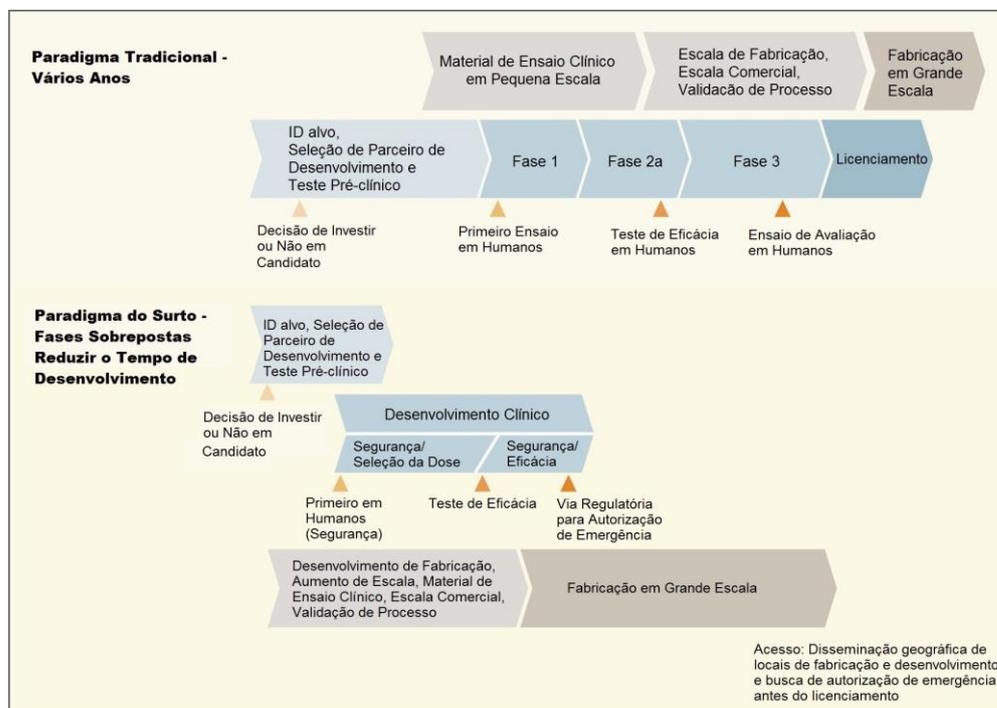


Figura 1. Diferença entre o desenvolvimento de vacinas tradicionais e desenvolvimento usando um paradigma pandêmico. **Fonte:** LURIE *et al.*, 2020³.

Diante do cenário pandêmico, observa-se que há entraves importantes, como a dificuldade de acesso a material para a produção de vacinas em escala mundial, pois a demanda é extremamente elevada e a indústria muitas vezes não consegue produzir insumos suficientes. É um questionamento importante se a rapidez da produção pode interferir na qualidade da vacina. Há também a questão do benefício dos países ricos em detrimento dos países pobres, porque os primeiros possuem maior poder aquisitivo, podendo comprar as vacinas de forma mais rápida. Sabe-se também que não há uma entidade global de verificação da aquisição e distribuição das vacinas em larga escala. Ademais, estão sendo priorizados estudos de eficácia em detrimento de estudos de segurança, o que mostra a possibilidade da ampliação da fabricação para níveis comerciais antes que dados substanciais de segurança estejam disponíveis³.

Relação negativa do desenvolvimento de vacinas com a bioética

Segundo Deming *et al.* (2020)¹², foi proposto um modelo chamado Modelo de Infecção Humana Controlada (MIHC) com o intuito de acelerar o desenvolvimento de vacinas, em que indivíduos saudáveis seriam infectados propositalmente com o vírus SARS-COV-2 a fim de estudar a patogênese, caracterizar a resposta imune e elucidar a eficácia de vacinas ou terapêuticas. Essa proposta contrapõe-se à atual realidade, pois pretende-se infectar pessoas saudáveis com um vírus em um mundo que carece de um tratamento confiável para o Covid-19. As considerações éticas a respeito do MIHC envolvem os princípios da autonomia, da beneficência e da não maleficência, uma vez que não são garantidas ao participante todas as informações para que ele possa tomar uma decisão consciente sobre sua participação no estudo. Isso, pois não se sabe a proporção e quais os efeitos desse modelo pode causar em longo prazo, além de haver riscos de disseminação do vírus em questão para a comunidade, gerando danos ao participante, aos familiares e à população.

Observa-se, também, que os estudos de eficácia sendo realizados em detrimento da segurança e a possibilidade de comercialização paralela à verificação de segurança apresentam implicações éticas relacionadas à beneficência e não maleficência, uma vez que não se sabe quais consequências essa aceleração das etapas dos testes pode trazer³.

5. CONCLUSÃO

Diante do exposto neste trabalho, conclui-se que os ensaios clínicos são fundamentais para o desenvolvimento de novas drogas e vacinas, sendo essencial sua relação com os princípios da Bioética, uma vez que são estudos realizados em seres humanos e devem ser garantidos os direitos de cada participante. O atual cenário de pandemia suscitou debates acerca da Bioética, já que a aceleração das fases de pesquisa pode interferir na garantia da qualidade e segurança dos

estudos e das novas vacinas que virão a ser disponibilizadas mundialmente. Portanto, observa-se a importância da realização adequada desses estudos para a garantia de produtos seguros e é necessária a realização de mais estudos para que haja comprovação efetiva da seguridade dessas vacinas para a população.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Souza RF. O que é um estudo clínico randomizado? Medicina (Ribeirão Preto Online) [Internet]. 2009 Mar 30 [cited 2020 Dec 3];42(1):3. Available from: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/199>
- [2] CREMESP. Centro de Bioética [Internet]. Bioetica.org.br. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <http://www.bioetica.org.br/?siteAcao=BioeticaParalniciantes&id=25>
- [3] Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020 May 21 [cited 2020 Dec 3];382(21):1969–73. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2005630>
- [4] Swapna Munnangi, Joshua Henrina Sundjaja, Karampal Singh, Anterpreet Dua, Angus LD. Placebo Effect [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513296/>
- [5] Adami ER, Chemin MRC, França BHS. Aspectos éticos e bioéticos da pesquisa clínica no Brasil. Estudos de Biologia [Internet]. 2014 Nov 28 [cited 2020 Dec 3];36. Available from: <https://periodicos.pucpr.br/index.php/estudosdebiologia/article/view/22811>
- [6] PETRY, F.B. Florianópolis, v.3, n.1, p.87-92, Jun 2004. Resenha. BEAUCHAMP, T.L. & CHILDRESS, J.F. Princípios de Ética Biomédica. (4 ed.) São Paulo: Edições Loyola, 2002.
- [7] Silva CF da, Ventura M, Castro CGSO de. Perspectivas bioéticas sobre justiça nos ensaios clínicos. Revista Bioética [Internet]. 2016 Aug [cited 2020 Dec 3];24(2):292–303. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-80422016000200292
- [8] Ministério da Saúde -MS Agência Nacional de Vigilância Sanitária -ANVISA [Internet]. [cited 2020 Dec 3]. Available from: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6
- [9] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Monitorização da segurança dos medicamentos. Organização Mundial da Saúde – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.
- [10] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Monitorização da segurança dos medicamentos. Organização Mundial da Saúde – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.
- [11] Bataglia W, Alves FS, De-Carli E. Análise comparativa de políticas de regulamentação de ensaios clínicos. Revista Panamericana de Salud Pública [Internet]. 2020 Jan 6 [cited 2020 Dec 3];44:1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6943883/>
- [12] Gestão da Assistência Farmacêutica UnA-SUS Especialização a distância [Internet]. [cited 2020 Dec 3]. Available from:

https://moodle.ufsc.br/pluginfile.php/1373449/mod_resource/content/1/Modulo_Optativo_unidade_1_revisado.pdf

- [13] Deming ME, Michael NL, Robb M, Cohen MS, Neuzil KM. Accelerating Development of SARS-CoV-2 Vaccines — The Role for Controlled Human Infection Models. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Sep 3 [cited 2020 Dec 3];383(10):e63. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2020076>