

## **CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE**

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

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

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

Os objetivos do Estudo Terapêutico Piloto visam demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo, em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica. As pesquisas realizam-se em um número limitado (pequeno) de pessoas e frequentemente são seguidas de um estudo de administração. Deve ser possível, também, estabelecer-se as relações dose-resposta, com o objetivo de obter sólidos antecedentes para a descrição de estudos terapêuticos ampliados (Fase III).

#### **c - Fase III**

Estudo Terapêutico Ampliado

São estudos realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar:

- o resultado do risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo.
- de maneira global (geral) o valor terapêutico relativo.

Exploram-se nesta fase o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento e/ou especialidade medicinal, por exemplo: interações clinicamente relevantes, principais fatores modificatórios do efeito tais como idade etc.

#### **d - Fase IV**

São pesquisas realizadas depois de comercializado o produto e/ou especialidade medicinal.

Estas pesquisas são executadas com base nas características com que foi autorizado o medicamento e/ou especialidade medicinal. Geralmente são estudos de vigilância pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das já conhecidas, e as estratégias de tratamento.

Nas pesquisas de fase IV devem-se seguir as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às pesquisas de fases anteriores.

Depois que um medicamento e/ou especialidade medicinal tenha sido comercializado, as pesquisas clínicas desenvolvidas para explorar novas indicações, novos métodos de administração ou novas combinações (associações) etc. são consideradas como pesquisa de novo medicamento e/ou especialidade medicinal.

#### **e - Farmacocinética**

Em geral, são todas as modificações que um sistema biológico produz em um princípio ativo.

Operativamente, é o estudo da cinética (relação quantitativa entre a variável independente tempo e a variável dependente concentração) dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos medicamentos (princípios ativos e/ou seus metabolitos).

#### **f - Farmacodinâmica**

São todas as modificações que um princípio ativo produz em um sistema biológico. Do ponto de vista prático, é o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos medicamentos e seus mecanismos de ação.

#### **g - Margem de Segurança**

Indicador farmacodinâmico que expressa a diferença entre a dose tóxica (por exemplo DL 50) e a dose efetiva (por exemplo DE 50).

#### **h - Margem Terapêutica**

É a relação entre a dose máxima tolerada, ou também tóxica, e a dose terapêutica (Dose tóxica/dose terapêutica). Em farmacologia clínica se emprega como equivalente de Índice Terapêutico.

### **III - RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR**

**III.1** - Reafirma-se a responsabilidade indelegável e intransferível do pesquisador nos termos da Resolução 196/96. Da mesma forma reafirmam-se todas as responsabilidades previstas na referida Resolução, em particular a garantia de condições

**h** - Apresentar relatórios periódicos dentro de prazos estipulados pelo CEP havendo no mínimo, relatório semestral e relatório final.

**i** - Dar acesso aos resultados de exames e de tratamento ao médico do paciente e ou ao próprio paciente sempre que solicitado e ou indicado

**J** - Recomendar que a mesma pessoa não seja sujeito de pesquisa em novo projeto antes de decorrido um ano de sua participação em pesquisa anterior, a menos que possa haver benefício direto ao sujeito da pesquisa.

#### **IV - PROTOCOLO DE PESQUISA**

**IV.1** - O protocolo deve conter todos os itens referidos no Cap. VI da Resolução 196/96 e ainda as informações farmacológicas básicas adequadas à fase do projeto, em cumprimento da Res. GMC 129/96 - Mercosul - incluindo:

**a** - Especificação e fundamentação da fase de pesquisa clínica na qual se realizará o estudo, demonstrando que fases anteriores já foram cumpridas.

**b** - Descrição da substância farmacológica ou produto em investigação, incluindo a fórmula química e ou estrutural e um breve sumário das propriedades físicas, químicas e farmacêuticas relevantes. Quaisquer semelhanças estruturais com outros compostos conhecidos devem ser também mencionadas.

**c** - Apresentação detalhada da informação pré clínica necessária para justificar a fase do projeto, contendo relato dos estudos experimentais (materiais e métodos, animais utilizados, testes laboratoriais, dados referentes a farmacodinâmica, margem de segurança, margem terapêutica, farmacocinética e toxicologia, no caso de drogas, medicamentos ou vacinas). Os resultados pré clínicos devem ser acompanhados de uma discussão quanto à relevância dos achados em conexão com os efeitos

No caso de drogas com ação psicofarmacológica deve ser feita análise crítica quanto aos riscos eventuais de se criar dependência.

**IV.2 - Inclusão na pesquisa de sujeitos sadios:**

**a** - Justificar a necessidade de sua inclusão no projeto de pesquisa. analisar criticamente os riscos envolvidos.

**b** - Descrever as formas de recrutamento, não devendo haver situação de dependência.

**c** - No caso de drogas com ação psicofarmacológica, analisar criticamente os riscos de se criar dependência.

**V - ATRIBUIÇÕES DO CEP**

**V.1** - O CEP assumirá com o pesquisador a co-responsabilidade pela preservação de condutas eticamente corretas no projeto e no desenvolvimento da pesquisa, cabendo-lhe ainda:

**a** - Emitir parecer substanciado apreciando o embasamento científico e a adequação dos estudos das fases anteriores, inclusive pré-clínica, com ênfase na segurança, toxicidade, reações ou efeitos adversos, eficácia e resultados;

**b** - Aprovar a justificativa do uso de placebo e "washout";

**c** - Solicitar ao pesquisador principal os relatórios parciais e final, estabelecendo os prazos (no mínimo um relatório semestral) de acordo como as características da pesquisa. Cópias dos relatórios devem ser enviadas à SVS/MS.

**d** - No caso em que, para o recrutamento de sujeitos da pesquisa, se utilizem avisos em meios de comunicação, os mesmos deverão ser autorizados pelo CEP. Não se deverá indicar de forma implícita ou explícita, que o produto em investigação é eficaz e/ou seguro ou que é equivalente ou melhor que outros (em .001-0.-0. diagnósral) de0454r autorizados peomara0.00(den-0.orém 7 TD-6(6i.6-d )à 00COND,000[o àpias dos r04

**a** - Comunicar, por escrito, à CONEP os eventuais indícios de infrações de natureza ética que sejam observados ou detectados durante a execução dos projetos de pesquisa abrangidos pela presente Resolução.

**b** - Prestar, quando solicitado ou julgado pertinente, as informações necessárias para o pleno exercício das atribuições da CONEP.

**c** - Nos casos de pesquisas envolvendo situações para as quais não há tratamento consagrado (“uso humanitário” ou “por compaixão”) poderá vir a ser autorizada a liberação do produto, em caráter de emergência, desde que tenha havido aprovação pelo CEP, ratificada pela CONEP e pela SVS/MS.

**d** - Normatizar seus procedimentos operacionais internos, visando o efetivo controle sanitário dos produtos objeto de pesquisa clínica.

**CARLOS CÉSAR S. DE ALBUQUERQUE**

Ministro de Estado da Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 251, de 07 de Agosto de 1997, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

**CARLOS CÉSAR S. DE ALBUQUERQUE**

Presidente do Conselho Nacional de Saúde