

## **Capítulo 5**

### **Ensaio Clínico**

Carolline de Araújo Mariz

Irineu Pessoa

#### **Uma breve história**

Historicamente, os estudos de intervenção têm evoluído ao longo do tempo. Os primeiros relatos remontam ao Antigo Testamento e à data de 605 a.C. O primeiro capítulo do Livro de Daniel descreve um “ensaio clínico”. O Rei da Babilônia, Nabucodonosor, após conquistar Israel, ordenou que diversos jovens judeus fossem trazidos a seu palácio para servir por três anos e comessem apenas carne e vinho. Entre esses jovens, estava Daniel, que não queria desafiar a lei judaica ao comer a carne ou tomar o vinho servidos pelo Rei e pediu permissão para os jovens judeus comerem ervilhas e feijões (“legumes”) e beberem água ao invés de vinho. Passados dez dias, a aparência dos quatro rapazes era melhor e eles demonstravam estar mais saudáveis e fortes do que todos os jovens que se alimentavam da comida da mesa do Rei.

No século XVIII, James Lind, médico escocês da Marinha Britânica, ao tentar evitar o escorbuto, doença causada pela deficiência de vitamina C e, na época, responsável pela morte de vários marinheiros após longos períodos em alto mar, documentou a ingestão de sucos cítricos no tratamento do escorbuto, realizando o primeiro estudo controlado de que se tem notícia na Medicina (LIND, 1953).

Lind, durante uma viagem pelo canal da Mancha, resolveu testar em doze marinheiros, com sinais claros de escorbuto, 6 tipos de tratamento para a doença. Ao comparar os grupos, comprovou que àquele que recebeu duas laranjas e um limão por dia melhorou drasticamente da doença em uma semana e logo retomou o trabalho. Observou também, que uma outra dupla, apresentou discreta melhora ao receber um suprimento especial com cidra, que na época, a cidra não purificada, continha pequenas quantidades de ácido ascórbico, suficientes para melhorar a progressão da doença (LIND, 1953). Desta forma, James Lind tornou-se o primeiro na história da medicina, a correlacionar a alta morbidade e mortalidade dos marinheiros ingleses com a deficiência da vitamina C. Apesar disso, somente após 40 anos, o seu trabalho foi posto em prática, com a obrigatoriedade da ingestão diária de sumos de frutas cítricas pela Marinha Britânica (BARTHOLOMEW, 2002; TRÖHLER, 2005).

O século XIX foi marcado por uma série de eventos importantes que contribuíram para o desenvolvimento do que é hoje, o órgão *Food and Drug Administration* (FDA), uma agência do Departamento da Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, responsável pela regulamentação e supervisão da maioria dos produtos alimentares, medicamentos humanos e veterinários, equipamentos biológicos e médicos, cosméticos e alimentos para animais.

Foi na década de 1820 que o primeiro compêndio de medicamentos dos Estados Unidos, *US Pharmacopeia*, foi produzido, determinando os padrões para pontos fortes, pureza, qualidade e consistência dos medicamentos. Quase trinta anos após, o Ato de Importação de Medicamentos foi aprovado em resposta à morte de soldados norte-americanos em razão de quinina adulterada durante a guerra do México. Esse ato exigiu dos agentes alfandegários norte-americanos a inspeção e proibição da entrada de medicamentos adulterados de outros países. Paralelamente, a moralidade das observações experimentais despertava Claude Bernard, fisiologista francês, ao afirmar que “o princípio da moralidade médica” consistia em nunca causar dano ao ser humano, ainda que o resultado fosse altamente vantajoso para a ciência ou para a sociedade (BERNARD, 1957).

Outros fatos importantes impulsionaram as autoridades a adotarem medidas de segurança envolvendo a produção de novas ferramentas para o tratamento e a prevenção de doenças. A pesquisa biológica floresceu no mundo durante a transição entre os séculos XIX e XX. Nas Américas, a vacina inativada pelo calor para prevenir o *Vibrio Cholerae* em porcos foi criada pelos norte-americanos Theobald Smith e Edmund Salmon (SCHULTZ, 2008). Na Europa, o francês Louis Pasteur, desenvolveu a vacina para proteger as aves do *Vibrio Cholerae* e o alemão, Robert Koch, descobriu e isolou os patógenos que causam o antraz, a cólera, a tuberculose e a raiva. Também no laboratório de Koch, foi descoberto como produzir e isolar as antitoxinas diftérica e tetânica, usando modelos animais (KAPER; MORRIS; LEVINE, 1995; GHOSE, 2011). E assim, após ser testada em humanos, a antitoxina sérica reduziu a mortalidade atribuída à difteria na Europa. Logo, os Estados Unidos também começaram a produzir a toxina diftérica e, a partir daí, surgiram as discussões sobre a necessidade de regulamentar e controlar a qualidade desses produtos biológicos que eram operados sem supervisão (JUNOD, 2002).

Era nítida a interferência da ciência na vida do ser humano e esta tendência emitia sinais claros de expansão, porém, além de conhecimento e descobertas consagradas, o ser humano também estava exposto à aplicações de conhecimentos em fases iniciais, de

natureza experimental, o que nem sempre trazia benefícios, pois, se por um lado os novos avanços traziam uma melhora significativa para algumas doenças, por outro lado, os experimentos eram conduzidos de forma não controlada, trazendo riscos à saúde dos seres humanos. Infelizmente, precisaram acontecer algumas tragédias, a exemplo do Elixir de Sulfanilamida que causou mortes dolorosas em mais de 100 pessoas, a maioria crianças, após ter sido comercializado sem que a sua formulação tenha sido previamente testada para toxicidade (GEILING; CANNON, 1938; ROUTLEDGE, 1998).

Ainda no século XX, a tuberculose pulmonar caracterizava-se por altas taxas de mortalidade, sobretudo até o final dos anos 40, quando resolveu-se testar a eficácia da estreptomicina, descoberta em 1944, no tratamento da tuberculose (MACIEL, MENDES, GOMES et al., 2012). A ideia de se fazer um ensaio clínico surgiu pelo fato do fármaco ser raro, de alto custo e haver grande falta de recursos no pós-guerra, além do desastre que havia sido o uso de sais de ouro e da própria tuberculina, no tratamento da tuberculose. Existiam também, outros fatores que subsidiavam a condução de um ensaio clínico, a exemplo da imprevisibilidade da doença que tornava difícil verificar uma associação entre o efeito de um novo medicamento e a cura ou a melhora da doença, além da avaliação empírica envolvendo vários medicamentos utilizados previamente no tratamento da tuberculose, o que produziu erros graves e até morte (MONTEIRO, 1945; ZWERLING et al., 2011).

Diante deste cenário, considerou-se ético testar o medicamento em 55 pacientes com tuberculose e compará-los ao grupo controle que faria somente repouso no leito. Nascia, então, o primeiro ensaio clínico randomizado. A novidade da alocação aleatória dos participantes foi introduzida pelo estatístico Sir Austin Bradford Hill com a finalidade de ocultar a sequência de alocação dos responsáveis pela entrada dos voluntários no estudo. Após 6 meses de seguimento, foi possível avaliar de maneira não viesada, a eficácia da estreptomicina (HILL, 1937; YOSHIOKA, 1998).

Após o conhecimento dos abusos cometidos nos campos de concentração, durante a Segunda Guerra Mundial, com assassinatos, torturas e outros atos indignos nos experimentos científicos, medidas internacionais de controle sobre a experimentação com seres humanos foram criadas. O Código de Nuremberg resultou na elaboração de um conjunto de preceitos éticos para a pesquisa clínica, entre eles, a necessidade do consentimento voluntário do ser humano em participar do experimento. Infelizmente, durante os primeiros vinte anos de existência do documento, as diretrizes éticas de

Nuremberg não foram capazes de sensibilizar os médicos para o respeito necessário no uso de seres humanos em pesquisas clínicas (WANDILE; GHOOI, 2017).

A condução de “ensaios clínicos” informais, envolvendo a talidomida, deixou mais de dez mil bebês na Europa e na África com graves defeitos, sendo o mais comum, a ausência ou o encurtamento dos membros (BEECHER, 1966). Por muito pouco, o medicamento não foi testado entre os norte-americanos, porém, diante de tamanha tragédia, o país publicou a Emenda de Kefauver-Harris, de 1962, que obrigou os fabricantes de medicamentos a oferecerem prova de eficácia de seus produtos através de ensaios clínicos adequados e bem controlados, antes da sua comercialização. Além disso, foram instituídos padrões mais rígidos de segurança com a obrigatoriedade do relato de efeitos adversos ao FDA e o consentimento informado dos participantes no experimento (FDA, NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1969; LIPSKY; SHARP, 2001).

O rápido reconhecimento da aplicação dos ensaios clínicos como padrão-ouro para testar novas terapêuticas evitando efeitos colaterais graves, fez com que esse tipo de estudo fosse adotado por todas as disciplinas médicas, ocupando posição de destaque na prática médica contemporânea (OLMOS et al., 2011). Atualmente, todos os Ensaios Clínicos conduzidos no mundo, devem ser registrados na Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos (ICTRP - *International Clinical Trials Registry Platform*), que desde sua implantação, em 29 de fevereiro de 2000, já registrou um total de 345.959 ensaios clínicos no mundo (OLIVEIRA; VIANA, 2019; CLINICAL TRIALS.GOV 2020).

### **Boas Práticas Clínicas**

Após escândalos sucessivos envolvendo experimentos na população norte-americana, a exemplo do caso *Tuskegee*, no Estado do Alabama, onde 400 negros com sífilis foram recrutados para participarem de uma pesquisa de história natural da doença e foram deixados sem tratamento (VEATCH, 1997) e do caso da injeção do vírus da hepatite em crianças com deficiência mental no Hospital Estadual de *Willowbrook*, em Nova York (KRUGMAN; GILES; HAMMOND, 1967), foi estabelecido o relatório de Belmont através da criação da *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*, e constituiu um marco importante na construção das Diretrizes da *International Conference on Harmonisation – Good Clinical Practice* (ICH-GCP) (WANDILE; GHOOI, 2017). Na época, o objetivo principal da Comissão foi identificar os princípios éticos “básicos” que deveriam conduzir a experimentação em

seres humanos: respeito às pessoas; beneficência e justiça (DOMINGUEZ-URBAN, 1997; WANDILE; GHOOI, 2017).

Posteriormente, um documento intitulado “Diretrizes Internacionais para Pesquisa Biomédica envolvendo Seres Humanos” foi publicado, visando ajudar os países em desenvolvimento a aplicar os princípios da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg. Em todo o mundo, muitas organizações e comitês publicaram vários documentos e diretrizes sobre o mesmo assunto, e uma decisão foi tomada para consolidar todas essas diretrizes em uma diretriz universal a ser usada globalmente – a Diretriz para boas práticas clínicas, aprovada em 1996 e implementada para ensaios clínicos a partir de 1997 (DOMINGUEZ-URBAN, 1997; WANDILE; GHOOI, 2017).

Boas Práticas Clínicas, do inglês, *Good Clinical Practice* (GCP) é um padrão de qualidade ética e científica internacional para projetar, conduzir, registrar e relatar ensaios que envolvam a participação de seres humanos. A conformidade com esta norma fornece garantia pública de que os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos do estudo estão protegidos, consistente com os princípios que têm sua origem na Declaração de Helsinque e que os dados dos ensaios clínicos são confiáveis. O objetivo deste Guia de BPC do ICH é estabelecer um padrão unificado para a União Europeia (EU), o Japão e os Estados Unidos para facilitar a aceitação mútua de dados clínicos pelas autoridades regulatórias em tais jurisdições. O guia foi desenvolvido levando em consideração as boas práticas clínicas atuais da União Europeia, Japão, e Estados Unidos, assim como aquelas da Austrália, Canadá, países nórdicos e a Organização Mundial de Saúde (OMS) (ANVISA, 2019).

Desde a sua criação em 1990, a ICH evoluiu gradualmente, para responder à face cada vez mais global do desenvolvimento de medicamentos. A harmonização é alcançada através do desenvolvimento das Diretrizes da ICH por meio de um processo de consenso científico com especialistas em regulamentação e setor trabalhando lado a lado. A chave para o sucesso desse processo é o compromisso dos reguladores da ICH de implementar as Diretrizes finais (WANDILE; GHOOI, 2017).

**Existem 13 princípios fundamentais do ICH-GCP, os quais estão descritos a seguir (ANVISA, 2019):**

- “Ensaios clínicos devem ser conduzidos em conformidade com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque e de forma consistente com as BPC e a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).”

- “Antes que um ensaio seja iniciado, os riscos e inconveniências previsíveis devem ser ponderados em função do benefício esperado para cada participante do ensaio e para a sociedade. Um ensaio só deve ser iniciado e continuado se os benefícios esperados justificarem os riscos.”
- “Os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes do ensaio são as considerações mais importantes e devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.”
- “As informações clínicas e não clínicas disponíveis sobre um medicamento experimental devem ser adequadas para consubstanciar o ensaio clínico proposto”.
- “Ensaio clínico deve ser cientificamente robustos e descritos em um protocolo claro e detalhado.”
- “Um ensaio deve ser conduzido em conformidade com o protocolo que tenha recebido a aprovação prévia/parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/Comitê de Ética Independente (CEI).”
- “Os cuidados médicos concedidos ao participante e as decisões médicas tomadas em seu nome devem estar sempre sob responsabilidade de um médico qualificado ou, conforme o caso, de um dentista qualificado.”
- “Cada indivíduo envolvido com a condução de um ensaio deve ser academicamente qualificado, treinado, e com experiência para realizar sua(s) respectiva(s) tarefa(s).”
- “Consentimento livre e esclarecido deve ser obtido para cada participante antes da sua participação no ensaio clínico.”
- “Todas as informações do ensaio clínico devem ser registradas, manuseadas e arquivadas de uma forma que permita sua notificação, interpretação e verificação exatas.”
- “A confidencialidade dos registros que possam identificar os participantes deve ser protegida, respeitando as regras de privacidade e confidencialidade e em conformidade com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(is).”

- “Medicamentos experimentais devem ser fabricados, manuseados e armazenados em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) aplicáveis. Eles devem ser usados em conformidade com o protocolo aprovado.”
- “Devem ser implementados sistemas com procedimentos que garantam a qualidade de cada aspecto do ensaio.”

### **Considerações gerais**

Ensaio clínico é um tipo de estudo epidemiológico de intervenção, sistemático de um produto (fármaco, instrumento ou equipamento), a ser conduzido em seres humanos com a intenção de tratamento, prevenção ou diagnóstico de uma doença, objetivando descobrir ou confirmar efeitos farmacodinâmicos, clínicos e farmacológicos, além de reações adversas, absorção, distribuição, metabolismo e excreção do produto em investigação, subsidiando sua segurança e eficácia (LOUSANA, 2008; WHO, 2018).

Do ponto de vista epidemiológico, o ensaio clínico consiste na verificação das consequências empíricas de uma dada hipótese, realizada por meio de uma intervenção proposital, em um ambiente artificial controlado, ou seja, isento de influências não pertinentes à hipótese sob teste. A avaliação de efeitos isolados exige a comparação entre um grupo de participantes sujeitos à intervenção e um grupo controle, idealmente constituídos de forma aleatória (GREENLAND, 1990).

A alocação aleatória ou “randomização” constitui o principal método para minimizar o viés de seleção (CIOLINO et al., 2019), ou seja, permite a mesma probabilidade de determinada característica em ambos os grupos de intervenção e controle, semelhante a jogar “cara” ou “coroa” com uma moeda. Para tanto, é necessário assegurar que o método pelo qual a randomização dos participantes nos distintos grupos do ensaio clínico seja apropriada.

Os métodos determinísticos, a exemplo do número de registro hospitalar ou data de nascimento, embora apresentem algum elemento de aleatoriedade, não podem ser considerados totalmente aleatórios porque são previsíveis. A geração da sequência de alocação e a ocultação dessa sequência até que a alocação seja consumada são processos distintos, porém inter-relacionados, que compõem a randomização (MOHER; HOPEWELL; SCHULZ, 2010).

Um outro importante método utilizado em ensaios clínicos é o mascaramento sobre o tipo de intervenção aplicada entre os voluntários do estudo, onde uma ou mais partes (paciente, investigador e estatístico), não é informado quanto às designações para o tratamento.

Sabendo-se que o comportamento humano é altamente influenciado por diferentes opiniões e expectativas, podendo produzir distorções acerca da eficácia do produto investigado, torna-se essencial o mascaramento para dificultar algum viés de aferição ao longo do desenvolvimento clínico-laboratorial, sustentando assim, uma completa imparcialidade na avaliação dos resultados, sem comprometer o protocolo (LIM; IN, 2019).

Os resultados obtidos nos ensaios clínicos determinam o registro, a autorização e subsequente comercialização do medicamento. Dessa forma, há necessidade de padrões nacionais e internacionais para pesquisa clínica envolvendo medicamento, de modo a ser garantido o rigor metodológico do estudo (MOHER; HOPEWELL; SCHULZ, 2010). Além disso, objetivando salvaguardar a integridade física e psíquica dos sujeitos envolvidos, todos os ensaios clínicos conduzidos no mundo, devem seguir estritamente princípios éticos e científicos universais.

## **Fases Clínicas**

A condução de um ensaio clínico é usualmente classificada em quatro fases distintas, sucessivas e escalonadas, de acordo com o nível crescente de conhecimento que se tem sobre os efeitos de determinada substância em modelos celulares, animais e em seres humanos (WHO, 2020). Denominadas de 1 a 4, essas fases também se diferenciam pelos objetivos específicos de cada tipo de estudo, pelo tipo de delineamento utilizado e principalmente pelo número e características dos participantes (Quadro 3).

Para tanto, antes de dar início a estas fases, é necessária a aprovação do produto investigado em testes pré-clínicos que forneçam evidências *in vitro* e em animais de experimentação, sobre aspectos de segurança, antes da aplicação dessa droga em seres humanos (LOUSANA, 2008).

### Quadro 3 – Fases do Ensaio Clínico.

<b>Fases Clínicas</b>	
<b>Fase I</b>	Constitui a primeira das quatro fases de um estudo clínico e acontece quando o ser humano recebe pela primeira vez um novo produto medicamentoso. Envolve uma pequena população de voluntários saudáveis, com o objetivo de conhecer dados de segurança, perfil farmacocinético e farmacodinâmico.
<b>Fase II</b>	Após completar com sucesso o estudo fase I, o novo medicamento é investigado em um número limitado de pessoas quanto ao efeito e a sua segurança em curto prazo do tratamento. Também são estabelecidas as relações doses-resposta. Em geral, são estudos que avaliam efeitos substitutos e podem não envolver grupo controle. A randomização também pode ou não estar presente.
<b>Fase III</b>	Constitui a terceira e última fase pré-aprovação do novo medicamento. É conduzido em grandes e variados grupos de sujeitos voluntários, todos portadores da doença ou condição para qual a droga foi desenvolvida, com o objetivo de determinar dados de segurança e eficácia a curto e longo prazo. Nesta fase, são avaliadas as reações adversas mais frequentes e sua interação com determinados fatores, a exemplo da idade, sexo, álcool, dentre outros. Preferencialmente, devem usar desfechos clínicos, grupo controle, além de serem randomizados e duplo-cegos.
<b>Fase IV</b>	Realizada pós-comercialização do produto, visando estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e estratégia de tratamento. O número de pessoas envolvidas nesta fase é muito maior do que a envolvida nos estudos anteriores.

Todas essas fases são necessárias para a aprovação da nova medicação pelo FDA, nos Estados Unidos, e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil, para posterior liberação e disponibilização para uso geral.

## **Regulamentação – RDC 09/2015**

Atualmente a resolução vigente que regula os ensaios clínicos no Brasil é a RDC nº 09/2015, que dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil, através de um modelo de regulação harmonizado com as principais agências internacionais, considerando os aspectos de submissão de documentação técnica e boas práticas clínicas, assim como oferece maior qualidade e eficiência administrativa para a avaliação de ensaios clínicos no âmbito da Anvisa (BRASIL, 2015).

Em seu art. 2º, é informado: “Esta Resolução é aplicável a todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro”. Ademais, em seu parágrafo único, é acrescentado que “Ensaio clínico com medicamentos registrados no Brasil devem seguir todas as disposições desta Resolução quando fornecerem subsídios para: I – nova indicação terapêutica; II – nova via de administração; III – nova concentração; IV – nova forma farmacêutica; V – ampliação de uso; VI – nova posologia; VII – novas associações; ou VIII – qualquer alteração pós-registro que requeira dados clínicos, incluindo renovação de registro” (BRASIL, 2015).

## **Referências**

ANVISA. Adendo Integrado ao E6(R1): Guia de Boas Práticas Clínicas – E6(R2). Versão traduzida para o português – Novembro, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015**. Brasília, DF, 2015.

BALLENTINE, C. Sulfanilimide Disaster. Office of Public Affairs, Food and Drug Administration. **FDA Consumer Magazine**, 1981.

BARTHOLOMEW, M. James Lind's Treatise of the Scurvy (1753). **Postgrad Med J.**, Nov., v.78, n.925, p.695–696., 2002. doi: 10.1136/pmj.78.925.695

BEECHER, H.K. Ethics and clinical research. **The New England Journal of Medicine**. jun., v. 274, n. 24, p.1354-1360, 1966.

BERNARD, C. An introduction to the study of experimental medicine. New York: **Dover**, 1957. p.101.(Original publicado em 1852).

CIOLINO, J.D., PALAC, H.L., YANG, A., VACA, M., BELLI, H.M.. Ideal vs. real: a systematic review on handling covariates in randomized controlled trials. **BMC Med Res Methodol**. v.19, n.1, p.136, 2019. doi:10.1186/s12874-019-0787-8

DOMINGUEZ-URBAN, I. Harmonization in the Regulation of Pharmaceutical Research and Human Rights: The Need to Think Globally. **Cornell International Law Journal**. v. 30, n.2 , Article 1, 1997.

GEILING, E.M.K.; CANNON, P.R. Pathologic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning: a clinical and experimental correlation: final report. **JAMA**. v.111, n.10, p.919-26, 1938. doi:10.1001/jama.1938.72790360005007

GHOSE, A.C. Lessons from cholera & *Vibrio cholerae*. **Indian J Med Res.**, v.133, n.2, p.164-170, 2011.

GREENLAND, S. Randomization, statistics, and causal inference. **Epidemiology**. v.1,n.6, p. 421-29, 1990. doi:10.1097/00001648-199011000-00003

HILL, A.B. Principles of medical statistics: the aim of the statistical method. **Lancet**. v.1, p. 41 -3, 1937.

**International Standards for Clinical Trial Registries** – Version 3.0. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

KAPER, J.B.; MORRIS, J.G.; LEVINE, M.M. Cholera. **Clinical Microbiology Reviews**, Jan., v.8, n.1, p.48-86, 1995; DOI: 10.1128/CMR.8.1.48.

KRUGMAN, S., GILES, J.P., HAMMOND, J. Infectious Hepatitis: Evidence for Two Distinctive Clinical, Epidemiological, and Immunological Types of Infection. **JAMA**. v.200, n.5, p.365–373, 1967. doi:10.1001/jama.1967.03120180053006.

LIM, C.Y., IN, J. Randomization in clinical studies [published correction appears in Korean J Anesthesiol. 2019 Aug;72(4):396]. **Korean J Anesthesiol.** v.72, n.3, p.221-232, 2019. doi:10.4097/kja.19049

LIND, J.A. **Treatise on the scurvy.** ed. C.P. Stewart; D. Guthrie. 1953. Edinburgh: Edinburgh University Press.

LIPSKY, M. S.; SHARP, L. K. From idea to market: The drug approval process. **J Am Board Fam Med.**, v. 14, n. 5, 2001.

LOUSANA, G. **Boas Práticas Clínicas nos Centros de Pesquisa.** 2ª ed. Rio de Janeiro. Editora Revinter, 2008.

MACIEL, M. S. et al. A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. **Rev Bras Clin Med**, v.10, n.3, p.226-30, 2012.

MOHER, D., HOPEWELL, S., SCHULZ, K.F., et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [published correction appears in J Clin Epidemiol. 2012 Mar;65(3):351]. **J Clin Epidemiol.** v.63, n.8, p.e1-e37, 2010. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.03.004

MONTEIRO, E. Nota sobre Tuberculinas. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 42, n. 1, p. 1-10, 1945.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Drug Efficacy Study: Final Report to the Commissioner of Food and Drugs** - Food and Drug Administration. Washington, DC: The National Academies Press, 1969. <https://doi.org/10.17226/24615>.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). ClinicalTrials.gov. Disponível em: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) . Acesso em: 16 Jul. 2020.

OLIVEIRA, R.R.; VIANA, ALd'A. Global expansion of clinical trials: innovation and interaction. **Cad. Saúde Pública.** v.35, n.11, p.e00063518, 2019. doi: 10.1590/0102-311X00063518.

OLMOS, R.D.; MARTINS, H.S.; LOTUFO, P.A.; BENSEÑOR, I.M. Ensaios Clínicos – Princípios Teóricos. In.: BENSEÑOR, I.M; LOTUFO, P.A. Epidemiologia: Abordagem prática. 2ª ed., cap. 10, p. 182-215. São Paulo: **Sarvier**, 2011.

ROUTLEDGE P. 150 years of pharmacovigilance. **Lancet**. Apr., v. 351, n.9110, p.1200-1, 1998. doi: 10.1016/S0140-6736(98)03148-1.

SCHULTZ M. Theobald Smith. **Emerg Infect Dis**. v.14, n.12, p.1940-1942, 2008. doi: 10.3201 / eid1412.081188.

TRÖHLER U. Lind and scurvy: 1747 to 1795. **J R Soc Med**. v.98, n.11, p.519-522, 2005.[published correction appears in J R Soc Med. 2006 Jan;99(1):45]. doi:10.1258/jrsm.98.11.519.

US Food and Drug Administration. **Milestones in U.S. Food and Drug Law History**. Disponível em: < <https://www.fda.gov/about-fda/fdas-evolving-regulatory-powers/milestones-us-food-and-drug-law-history>> Acesso em: 16 Jul. 2020.

VEATCH RM. Medical ethics. 2 nd. Boston: **Jones and Bartlett Publishers**, p.37,1997.

WANDILE, P., GHOOI, R. A Role of ICH- GCP in Clinical Trial Conduct. **J Clin Res Bioeth**, v.8, p.1000297, 2017. doi:10.4172/2155-9627.1000297.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Clinical Trials. Disponível em: < <https://www.who.int/health-topics/clinical-trials>> Acesso em: 22 Jun. 2020.

YOSHIOKA A. Use of randomisation in the Medical Research Council's clinical trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis in the 1940s. **BMJ**. v.317, n.7167, p.1220-1223, 1998. doi:10.1136/bmj.317.7167.1220.

ZWERLING, A. et al. The BCG World Atlas: A Database of Global BCG Vaccination Policies and Practices. **PLoS Med.**, v. 8, n. 3, p. e1001012, 2011