



Manual de Investigação do Cancro em África



ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
Escritório Regional para a África
Brazzaville • 2013



Manual de Investigação do Cancro em África

Director de Publicação: Timothy R. Rebbeck

Dados de Catalogação-na-Publicação da Biblioteca da OMS/AFRO

Manual de Investigação do Cancro em África

1. Neoplasmas – prevenção e controlo
 2. Investigação
 3. Manuais
- I. Organização Mundial da Saúde, Escritório Regional para a África

ISBN: 978 92 9023 221 6

(Classificação NLM: QZ 206)

© Escritório Regional da OMS para a África, 2013

As publicações da Organização Mundial da Saúde beneficiam da protecção prevista pelas disposições do Protocolo nº 2 da Convenção Universal dos Direitos de Autor. Reservados todos os direitos. Cópias desta publicação podem ser obtidas na Biblioteca do Escritório Regional da OMS para a África, Caixa Postal 6, Brazzaville, República do Congo (Tel.: +47 241 39100 ou +242 06 5081114; fax: + 47 24139501; E-mail: afrobooks@afro.who.int). Os pedidos de autorização para reproduzir ou traduzir esta publicação, quer seja para venda ou para distribuição não-comercial, devem ser enviados para o mesmo endereço.

As designações utilizadas e a apresentação dos dados nesta publicação não implicam, da parte do Secretariado da Organização Mundial da Saúde, qualquer tomada de posição quanto ao estatuto jurídico dos países, territórios, cidades ou zonas, ou das suas autoridades, nem quanto à demarcação das suas fronteiras ou limites. As linhas pontilhadas nos mapas representam fronteiras aproximadas, sobre as quais é possível que ainda não exista total acordo.

A menção de determinadas empresas e de certos produtos comerciais não implica que essas empresas e produtos sejam aprovados ou recomendados pela Organização Mundial da Saúde, preferencialmente a outros, de natureza semelhante, que não sejam mencionados. Salvo erro ou omissão, as marcas registadas são indicadas por uma letra maiúscula inicial.

A Organização Mundial da Saúde tomou as devidas precauções para verificar a informação contida nesta publicação. Todavia, o material publicado é distribuído sem qualquer tipo de garantia, nem explícita nem implícita. A responsabilidade pela interpretação e uso do referido material cabe exclusivamente ao leitor. Em caso algum, poderá a Organização Mundial da Saúde ser considerada responsável por prejuízos que decorram da sua utilização.

Impresso na República do Congo

ÍNDICE

Página

Prefácio	v
Antecedentes.....	vi
Agradecimentos	ix
SECÇÃO I: PREPARAR A INVESTIGAÇÃO	iv-63
Capítulo 1: Princípios básicos da investigação	1-6
Capítulo 2: Considerações sobre a carreira de investigação	7-16
Capítulo 3: Criação e manutenção de parcerias eficazes Norte-Sul, Sul-Sul e Sul-Sul-Norte.....	17-27
Capítulo 4: Conduta responsável na investigação.....	29-40
Capítulo 5: Processo de atribuição de bolsas	41-63
SECÇÃO II: REALIZAR A INVESTIGAÇÃO	65-158
Capítulo 6: Envolvimento da comunidade na investigação: princípios e melhores práticas em África.....	67-94
Capítulo 7: Bioamostras e biobancos	95-117
Capítulo 8 : Patologia.....	119-131
Capítulo 9: Gestão, análise e tratamento de dados	133-145
Capítulo 10: Ensaio clínicos	147-158
SECÇÃO III: COMUNICAR A INVESTIGAÇÃO	159-177
Capítulo 11: Advocacia da investigação: princípios e práticas	161-170
Capítulo 12: Divulgação da investigação.....	171-177
Apêndice: Autores colaboradores	179-181

JUNHO DE 2013

Esta publicação foi produzida para ser revista pelo Escritório Regional para a África, da Organização Mundial da Saúde, e foi preparada por especialistas no combate ao cancro, através da Organização Africana para a Investigação e Formação em Oncologia (AORTIC).

NOTA

As opiniões expressas nesta publicação são dos autores e não reflectem necessariamente as opiniões do Escritório Regional para a África, da Organização Mundial de Saúde.

Prefácio

O fardo do cancro em África e os seus custos estão a aumentar. Em apenas alguns anos, muitos países que enfrentam o fardo cada vez maior do cancro serão confrontados com custos de tratamento incomportáveis para a doença. A chave para reduzir o fardo do cancro em África é desenvolver a investigação das questões ligadas ao cancro no meio africano. Assim como os conhecimentos sobre o cancro e sua prevenção e tratamento deram uma grande contribuição para a redução do seu peso no mundo desenvolvido, também a África deverá criar conhecimentos para tratar dos problemas do cancro que são específicos do continente, de modo a melhorar a saúde dos africanos.

A investigação sobre o cancro constitui a base factual sobre a qual são construídas as estratégias de prevenção, controlo e tratamento. Sem dados de investigação é difícil, se não impossível, alcançar as metas das estratégias adequadas e orientadas de prevenção ou de tratamento, a utilização eficiente dos limitados recursos dos cuidados de saúde e a capacitação das pessoas e dos sistemas de saúde para integrem os conhecimentos da doença no seu comportamento. Desenvolver as competências dos investigadores do cancro e as infra-estruturas de investigação têm também a vantagem de estimular actividades educativas, sociais e económicas e, por conseguinte, prestar muitos benefícios à sociedade.

Este manual é o primeiro do género a abordar as necessidades e as oportunidades únicas dos investigadores do cancro na África Subsariana. Ao abarcar os temas fundamentais em qualquer investigação do cancro, mas numa perspectiva africana, o manual é uma ferramenta para os investigadores, a todos os níveis e de origens diferentes, elevarem o nível da investigação sobre o cancro que está a ser realizada em África. Deverá servir como guia para aqueles que querem desenvolver ou expandir carreiras em investigação em África. Este manual também pode ser utilizado por aqueles que estão em posição de promover a investigação em África, incluindo cientistas não africanos, agências governamentais e não governamentais e associações de militantes.

A preparação deste manual não teria sido possível sem o apoio e a contribuição da Organização Africana para a Investigação e Formação em Oncologia (AORTIC) e um grupo empenhado de pessoas. Felicito os autores pelo seu papel na criação deste documento histórico, que é uma contribuição importante para a redução do sofrimento e da morte provocada pelo cancro em África. Dirijo um agradecimento especial ao Professor Timothy R Rebbeck, da Universidade da Pensilvânia, em Filadélfia, que teve um papel importante na orientação deste volume, desde a sua concepção até à sua publicação. Gostaria também de agradecer aos meus colegas da OMS que contribuíram para este valioso trabalho.



Dr. Luís G Sambo
Director Regional
Escritório Regional da OMS para a África

Antecedentes

A África Subsariana enfrenta um fardo crescente de cancro. Até ao ano 2030, o cancro e outras doenças não transmissíveis poderão ultrapassar algumas doenças infecciosas enquanto principais causas de morte nesta zona de África. Para se fazer face a este fardo é necessária uma abordagem com múltiplas vertentes que inclua um melhor apoio financeiro e em termos de políticas, um melhor conhecimento sobre a situação do cancro na África Subsariana, sensibilização para o fardo do cancro, infra-estruturas clínicas de oncologia, melhores sistemas de saúde para o tratamento do cancro, e estratégias de prevenção e de luta contra a doença. Para se reduzir o fardo do cancro na África Subsariana, é fundamental desenvolver-se a investigação neste domínio para se poder abordar estes problemas no contexto africano. Na mesma medida em que o desenvolvimento dos conhecimentos sobre o cancro e a sua prevenção e tratamento contribuirá sobremaneira para reduzir o fardo do cancro no mundo desenvolvido, também África deve criar os conhecimentos necessários para fazer face aos problemas relativos ao cancro que são específicos ao continente africano, com vista a melhorar a saúde das populações africanas.

Concretizar este objectivo, contudo, não será fácil: exigirá a criação de recursos e infra-estruturas de investigação, assim como parcerias de colaboração em múltiplos países e disciplinas. Poderá também exigir novos métodos e abordagens que potenciem a situação particular à África Subsariana. É preciso alinhar a nova liderança, o pensamento crítico e os investimentos com a necessidade de melhorar os conhecimentos sobre o cancro na África Subsariana. Para além dos desafios, a investigação no domínio do cancro na África Subsariana tem também o potencial de providenciar uma perspectiva única sobre o cancro que não pode ser obtida em mais nenhuma parte do mundo. O exemplo do contributo singular de África para a identificação, compreensão e gestão do linfoma de Burkitt é apenas uma das formas como a ciência africana pode ter impacto à escala global.

Para se vencer a batalha contra o cancro em África e para que os cientistas africanos possam contribuir para a compreensão da prevenção e luta contra o cancro, à escala mundial, é preciso promover e formar um novo quadro de investigadores no continente africano. Este processo envolve várias etapas: elaborar ou aperfeiçoar os programas de formação em investigação; prestar orientação aos investigadores durante a fase de formação, a diversos níveis; desenvolver a infra-estrutura de investigação, incluindo laboratórios de experimentação científica real e laboratórios de modelagem computacional; criar vias académicas com instituições que permitirão aos investigadores trabalhar num ambiente mais propício à investigação; e criar modelos de recursos e financiamento sustentáveis que permitirão o desenvolvimento das capacidades para a investigação.

Ainda que estes objectivos não possam ser conseguidos rápida ou facilmente, este Manual para a Investigação do Cancro em África representa um pequeno passo na divulgação dos princípios de investigação do cancro aos cientistas africanos. Os capítulos destinam-se a servir de guia para quem quiser desenvolver ou expandir a sua carreira na área da investigação em África. Evidentemente, nem todos os tópicos pertinentes podem ser abordados neste manual. O objectivo deste volume é fornecer uma introdução para os investigadores, que poderão precisar de formação adicional e mais experiência para concretizar os seus objectivos no domínio da investigação. Este volume poderá também ser útil para quem se encontra numa posição de fomentar a investigação em África, incluindo cientistas não africanos, agências governamentais e não-governamentais e grupos de advocacia.

Professor Isaac Adewole

Vice-Chanceler, Universidade de Ibadan, Nigéria e

Presidente da Organização Africana para a Investigação e Formação em Cancro (AORTIC)

Verão de 2013

Agradecimentos

O Escritório Regional para a África da Organização Mundial de Saúde agradece a todos aqueles que contribuíram para a elaboração deste manual. Agradecemos em particular Timothy R. Rebbeck, Professor de Epidemiologia na Universidade de Pensilvânia, a Escola de Medicina Perelman em Filadélfia, EUA, que funcionou como editor-chefe, Isaac F Adewole, Vice-Reitor da Universidade de Ibadan e Presidente da AORTIC, e Katherine Toder, pelo seu importante apoio editorial e administrativo. Aos autores agradecemos os seus esforços de colaboração e a sua contribuição para este documento.

SECÇÃO I: PREPARAR A INVESTIGAÇÃO

Capítulo 1

Princípios básicos da investigação

Serigne M. Gueye e Timothy R. Rebbeck

Organização do capítulo

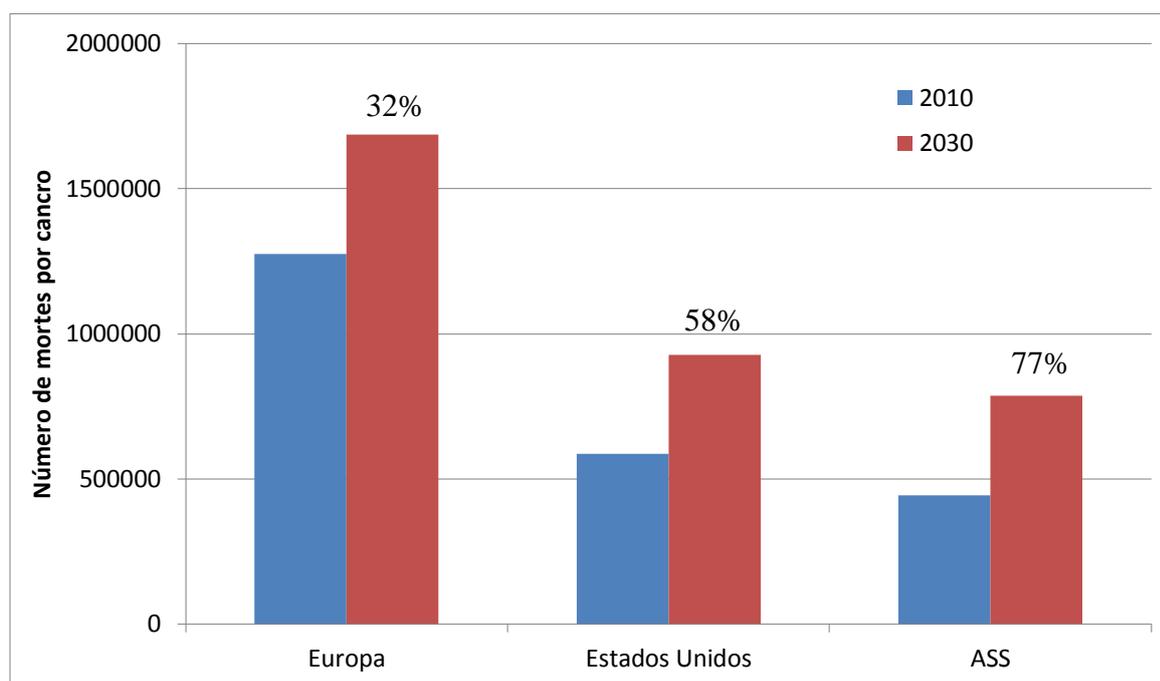
1. Porquê realizar a investigação do cancro em África?
2. “Semper aliquid novi Africam adferre” (A África sempre nos traz algo de novo)
3. Há uma abordagem “africana” para a investigação do cancro?
4. Princípios gerais de investigação do cancro em África
5. Sumário

1. Porquê realizar a investigação do cancro em África?

Em 1899, o cirurgião Roswell Park previu que o cancro ultrapassaria as doenças infecciosas comuns de então como doença mortífera para os americanos. Nessa altura, as pessoas não acreditavam que isso fosse realista, mas, em menos de trinta anos após essa previsão, o cancro só foi ultrapassado pelas doenças cardíacas como causa de morte na América. Hoje, vemos a mesma tendência em África. A Figura 1 apresenta a previsão do crescimento do fardo do cancro na África Subsariana entre 2010 e 2030, em comparação com a Europa e os Estados Unidos. Estes dados mostram que o número de mortes devidas ao cancro aumentará na África Subsariana numa taxa substancialmente maior que na Europa ou nos Estados Unidos. Há igualmente provas de que a incidência do cancro e a mortalidade não são devidamente divulgadas⁽¹⁾; por conseguinte, o número de mortes causadas pelo cancro em África é provavelmente mais elevado do que o apresentado na Figura 1.

Paralelamente ao grande aumento do cancro, a África continua a enfrentar uma crise em matéria de doenças transmissíveis. Há provas de diminuições substanciais de algumas doenças transmissíveis como o paludismo⁽²⁾ e, provavelmente, nos próximos 20 anos o cancro ultrapassará algumas dessas doenças como principal causa de morbilidade e mortalidade em África. Em 2005, o Banco Mundial estimou que as doenças crónicas eram responsáveis por quase tantas mortes quanto as doenças transmissíveis e, nos países de baixos e médios rendimentos, as doenças crónicas foram responsáveis pela maioria dos óbitos. A proporção da mortalidade devida às doenças crónicas aumentará, enquanto a das doenças transmissíveis baixará até 2030⁽³⁾. Embora as doenças crónicas, nomeadamente o cancro, sejam uma ameaça crescente para a saúde dos africanos, as doenças transmissíveis não desaparecerão e os decisores das políticas de saúde no continente terão de fazer importantes opções sobre a melhor forma de utilizar os recursos limitados para melhorar a saúde das suas populações.

Figura 1: Previsão das mortes por cancro em 2010 e 2030 como parte do total dos óbitos



Há uma série de razões para promover a investigação do cancro como uma actividade importante em África:

A afectação de recursos aos cuidados de saúde no meio africano exige dados para implementar, da melhor maneira, as estratégias de prevenção e tratamento do cancro;

Criar uma fundação de conhecimentos africanos específicos lança o trabalho de base para a tradução dos conhecimentos em importantes actividades clínicas e de saúde pública;

Os dados necessários para a tomada de decisões fundamentadas devem incluir conhecimentos fiáveis sobre a incidência do cancro e as taxas de mortalidade, opções de prevenção para cancros específicos e distribuição dos diferentes tipos e subtipos de cancro. Isso implica aumento de pessoal, aquisição de medicamentos e dispositivos e adopção de estratégias adequadas, com garantia de uma boa relação custo-eficácia no contexto de um sistema de saúde específico.

Para que cada um destes objectivos seja alcançado, é necessário fazer investigação no continente africano.

A investigação em África também fornece oportunidades para reforçar as capacidades numa série de outros sectores, aumentando as oportunidades de educação, desenvolvendo infra-estruturas e melhorando a auto-dependência de soluções africanas para problemas africanos. Como indicou a Dra. Wangari Maathai, fundadora do Movimento Green Belt e vencedora do Prémio Nobel da Paz, o desenvolvimento de recursos em África é problemático, quando os governos africanos e os indivíduos não são parceiros activos do desenvolvimento; a ajuda (contrariamente ao reforço das capacidades internas), pode induzir uma cultura de dependência e uma mentalidade de crise para com as doenças (tal como pode ser provocada pela ajuda médica de urgência vinda do estrangeiro) e pode enfatizar resultados imediatos na prevenção a longo prazo⁽⁴⁾. A investigação iniciada e conduzida em África pode proporcionar responsabilidade e apropriação do trabalho de investigação.

O que pode a África esperar da investigação africana sobre o cancro? As vantagens incluem a melhoria das infra-estruturas de investigação, trabalhadores formados, melhoria da capacidade clínica e dos dados que têm impacto na saúde da população local. Cada um destes aspectos é fundamental para melhorar a saúde em África.

2. “Semper aliquid novi Africam adferre”⁽⁵⁾ (A África sempre nos traz algo de novo)

Para além de melhorar a saúde dos africanos, conduzir a investigação em África tem o potencial de servir de base ao estudo do cancro e à sua prevenção e tratamento a nível mundial. Há precedentes que demonstram o papel fundamental que os africanos podem desempenhar em África e que contribuem para os conhecimentos sobre o cancro. A excelente investigação levada a cabo em África sobre o linfoma de Burkitt, uma entidade descrita pela primeira vez por Dennis Burkitt, cirurgião britânico no Hospital Mulago da Universidade Makerere, no Uganda^(6,7), contribuiu para a compreensão desta doença. A linhagem da célula linfoblásticoide RAJI (linfoma de Burkitt) foi identificada pelo Dr. BO Osunkoya⁽³⁾ do Departamento de Patologia da Universidade de Ibadan. Durante muitos anos, esta linhagem celular foi distribuída em todo o mundo e desempenhou um papel fundamental na compreensão do papel do EBV na génese do carcinoma e do linfoma. Além disso, a singularidade da manifestação e da história natural do cancro em África pode dar esclarecimentos sobre a etiologia e a prevenção da doença que não podem ser encontrados noutros sítios. Por conseguinte, a África tem potencial para expandir os conhecimentos sobre o cancro de várias formas.

3. Há uma abordagem “africana” para a investigação do cancro?

A Dr.^a Maathai, ela própria vítima de um cancro, indicou que o banco tradicional africano é composto por um assento e três pernas⁽⁴⁾:

A primeira perna representa o espaço democrático em que os direitos – sejam humanos, da mulher, das crianças ou do ambiente – são respeitados. A segunda perna simboliza a gestão sustentável e responsável dos recursos naturais, tanto para os que vivem hoje como para os vindouros, de uma forma justa e legítima, incluindo as pessoas marginalizadas da sociedade. A terceira perna representa as “culturas de paz”, que assumem a forma de equidade, respeito, compaixão, perdão, recompensa e justiça.

Tal como o banco africano é formado por um único bloco de madeira, cada perna ou pilar é reforçado por outros e formado a partir da mesma semente; portanto, as questões devem ser abordadas em conjunto e simultaneamente.

A ideia expressa nas palavras da Dr.^a Maathai apresenta um quadro em torno do qual a investigação do cancro pode ser realizada em África. A investigação pode ser a base em torno da qual a sociedade pode garantir direitos fundamentais de saúde humana e bem-estar e servir como uma base sustentável e científica para a utilização dos limitados recursos da saúde e prestação de cuidados à população, o que conduz à melhoria da capacidade para atingir uma “cultura de paz”.

Cada um destes pontos reconhece que é imperativo que a investigação para melhorar a saúde dos africanos seja iniciada e conduzida pelos africanos. A Dr.^a Maathai pergunta: “Por que é que são necessários especialistas estrangeiros, que trabalham para agências estrangeiras de desenvolvimento e são financiados por doadores estrangeiros, para convencer a maioria dos africanos de que devem levar a sério os problemas das doenças mortais mas que podem ser prevenidas?” (4). Ela observa ainda que para doenças como o paludismo “... vemos uma mentalidade

de crise que caracteriza muito da ajuda ao desenvolvimento, em vez de dar prioridade à prevenção, ao reforço dos sistemas de saúde e à implementação de políticas para melhorar a saúde básica dos africanos, o que os tornaria mais resilientes face às doenças que podem ser evitadas mas que, contudo, debilitam as pessoas” (4). Tendo em conta a epidemia do cancro em África, estas palavras exigem que os africanos assumam o fardo do cancro no continente e utilizem a investigação a todos os níveis, para facilitar a utilização adequada e eficiente dos limitados recursos destinados aos cuidados de saúde.

4. Princípios gerais para a investigação do cancro em África

O processo de formação de conhecimentos não é fundamentalmente diferente em África do que existe noutras partes do mundo, mas os requisitos específicos para a construção de uma base de conhecimentos podem ser únicos. A geração de conhecimentos sobre o cancro pode envolver uma série de fases:

- Enumeração do cancro: a enumeração exacta da incidência e da mortalidade do cancro ajuda a definir o âmbito do problema clínico e de saúde pública e identificar a necessidade de combater o cancro. Como indicado no livro, *The emperor of all maladies* (O imperador de todas as doenças), “... a ciência começa com a contagem. Para se compreender um fenómeno, um cientista deve primeiro descrevê-lo. Para o descrever objectivamente deve primeiro medi-lo”. (8).
- Epidemiologia descritiva e analítica: depois da apresentação de números e taxas, a investigação a ser realizada deve caracterizar a distribuição e as causas do cancro na população. Isso inclui a identificação dos factores (em princípio, modificáveis) que provocam o aparecimento dos cancros e, ao fazer isso, identificar os meios pelos quais o cancro pode ser controlado.
- Explicação de mecanismos: estudos epidemiológicos podem caracterizar as causas do cancro, e esta informação pode ser suficiente para identificar indivíduos em risco e propor estratégias de prevenção, mas a ciência fundamental é necessária para explicar o mecanismo destas associações e dar esclarecimentos que possam conduzir a novos tratamentos (incluindo medicamentos).
- Tradução: os conhecimentos básicos de epidemiologia e ciência só têm valor para a população se forem traduzidos em investigações clinicamente importantes que possam levar à prevenção ou cura de uma doença. Em seguida, a ciência resultante dessas investigações deve conduzir ao desenvolvimento e teste de novas intervenções (como medicamentos e dispositivos e estratégias de prevenção nas populações de risco. Os ensaios clínicos e comportamentais são parte importante deste processo.
- Implementação e avaliação: as estratégias desenvolvidas a partir da ciência básica e dos estudos epidemiológicos devem ser implementados na prática clínica e em sistemas e políticas de saúde pública. A ciência de implementação proporciona um quadro para este trabalho e deve incluir a análise de viabilidade e a relação custo-eficácia, bem como a avaliação corrente de programas e estratégias.

Ao analisar um projecto de investigação, o investigador tem muitos factores para avaliar e perguntas a fazer para cada fase do processo, antes de começar a investigação:

- Definir a pergunta de investigação: as perguntas são importantes, se contribuírem para a melhoria da saúde da comunidade e elucidarem questões de interesse para a comunidade que

estuda o cancro a nível mundial. Ao considerar a questão da investigação, deve pensar-se não apenas no projecto imediato, mas também se a investigação pode ocorrer no futuro.

- Identificar correctamente o tipo de estudo: que indivíduos ou organismos devem ser estudados para responder à questão da investigação? Que tipo – ensaio clínico, estudo de caso-controlo ou estudo de coorte – é necessário para responder à pergunta?
- Garantir que as questões éticas sejam devidamente analisadas: as aprovações são necessárias para as questões humanas ou animais, e se forem, qual o processo através do qual são garantidas?
- Desenvolver ou implementar instrumentos de medição adequados: os instrumentos de medida a utilizar devem ser compatíveis com a questão a ser tratada. Algumas vezes, é necessário o desenvolvimento e, possivelmente, a validação dos instrumentos. Essas medições podem incluir questionários ou experiências laboratoriais.
- Determinar a abordagem adequada de análise estatística: o que é preciso fazer para convencer os outros de que os resultados são significativos?
- Divulgar a investigação: como é que os outros vão avaliar e aprender com o seu trabalho?

Para a investigação do cancro no meio africano, podem ser necessárias considerações adicionais para garantir que a investigação possa ser implementada localmente. Isto é particularmente importante em ambientes sem grande experiência de investigação. Algumas dessas considerações são importantes para uma série de realizações em África, não apenas para investigação do cancro (9):

- Métrica do sucesso: ligar a investigação a objectivos e o cronograma a uma data fixa.
- Aceitação institucional: pedir a uma instituição local para ser parceira ou patrocinar a investigação ou um investigador. Isto pode exigir incentivos ou acordos para garantir que a instituição apoie a investigação de forma adequada.
- Aproveitar os recursos existentes: em muitas partes de África, os recursos e as infra-estruturas para a investigação já existem. É importante aproveitar os recursos existentes, em vez de começar a desenvolver novos recursos.
- Governança: procurar o envolvimento activo das principais partes interessadas na administração das instituições de investigação, para garantir a adequada gestão dos recursos e das infra-estruturas de investigação.
- Cadeia de abastecimento e compras: negociar o acesso a produtos e reagentes necessários, para além dos acordos existentes.
- Continuidade do pessoal: trabalhar para uma estrutura que permita o financiamento e a formação de indivíduos que possam garantir um posto para liderar o trabalho no período necessário.
- Capacidade de absorção: evitar estrangulamentos no fluxo da investigação, através do apoio nas fases e durante um longo período, para que o sistema tenha tempo de formar quadros qualificados, infra-estruturas e outros recursos-chave.

5. Resumo

O cancro representa um desafio importante e cada vez maior na saúde dos africanos, mas a investigação do cancro em África ainda é incipiente. São necessários investimentos substanciais e desenvolvimento para suprir as necessidades. É importante desenvolver uma abordagem para a investigação do cancro e para a tradução dos resultados da investigação

Referências

1. Rebbeck TR et al. Global patterns of prostate cancer incidence, aggressiveness, and mortality in men of African descent. 2013, *Prostate Cancer*.
2. WHO. *World malaria report*. Geneva, WHO, 2011.
3. Lopez AD et al. *Global burden of disease and risk factors*. New York, Oxford University Press, 2006.
4. Maathai W. *The challenge for Africa*. New York, Random House, 2009.
5. Elder PT. *Historia naturalis*.
6. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Surg*, 1958, 46(197):218–223.
7. Walusansa V, Okuku F, Orem J. Burkitt lymphoma in Uganda: the legacy of Denis Burkitt and an update on the disease status. *Br J Haematol*, 2012, 156(6):757–760.
8. Mukherjee S. *The emperor of all maladies: a biography of cancer*. New York, Scribner, 2010.
9. Moyo D. *Dead aid*. Vancouver & Toronto, Douglas and McIntyre, 2009.

Capítulo 2

Considerações sobre a carreira de investigação

Glenn Jones, Nathan Jones, Trishala Menon, Nina Mazze e Tina Madzima

Organização do capítulo

1. Introdução
2. Porquê fazer investigação?
3. Aptidão para fazer investigação
4. Como começar uma carreira de investigador
5. Como manter uma carreira de investigador
6. Como avaliar o sucesso?
7. Sumário

1. Introdução

Este capítulo trata dos factores que devem ser tidos em conta, quando se pensa fazer investigação ou seguir uma carreira de investigador. Há muitos tipos de investigação e cargos na investigação, por conseguinte um único capítulo não poderá tratar todos os aspectos importantes. Outros capítulos do manual centram-se nos tipos de investigação, gestão de dados, parcerias e redes, liderança e aconselhamento, financiamento e documentação dos progressos. Nós lidamos com uma lacuna estratégica e fundamental, que é o número reduzido de investigadores envolvidos na investigação clínica de vanguarda, em que devem ser obtidas provas locais importantes sobre a qualidade dos cuidados de saúde e a sua evolução. Este capítulo trata da necessidade de haver investigação, como abordar uma decisão pessoal de fazer investigação e como começar, manter e avaliar a carreira de investigador.

2. Porquê fazer investigação?

Desde o Iluminismo, na Europa e na América, o objectivo principal da medicina ocidental foi melhorar o bem-estar e reduzir o sofrimento das pessoas, através de um maior empirismo (1). Os objectivos mais importantes da investigação clínica são três: provar que os cuidados prestados são os adequados e da melhor qualidade, melhorar a qualidade dos cuidados de uma fase actualizada para uma fase sofisticada e avançar e transformar a qualidade dos cuidados através da inovação. O fluxo lógico de esforços vai desde identificar aspectos desconhecidos até conceber estudos, captar dados e seus contextos e partilhar conhecimentos e aplicá-los com sabedoria em proveito do homem. A este fluxo linear podem acrescentar-se laços recursivos dinâmicos de iterações que optimizem a qualidade dos cuidados e a avaliação de inovações pioneiras. A investigação biomédica é tipicamente quantitativa, porque se centra na classificação e na medida de relações causais e seus modificadores (2). Esta investigação pode ser dispendiosa e lenta, mas estudos de coorte bem concebidos, ensaios aleatórios e grandes registos estão a gerar resultados com impacto em todo o mundo. A investigação que gera evidências pode informar e, algumas vezes, determinar directamente as decisões do doente.

O empirismo e a medicina baseada em evidências (MBE) foram entendidos por algumas pessoas nos países de baixos e médios rendimentos como sendo inerentes ao “Ocidente” na origem e natureza, ou como um luxo caro (3). Vemos alguma verdade nesta afirmação. Alguns proponentes da MBE afirmam vivamente que as evidências estão sempre a generalizar-se externamente quando oriundas de ensaios aleatórios ou meta-análises (4). Mais ainda, os dados da investigação local e regional são muito necessários nos países de baixos e médios rendimentos, incluindo todos os países de África. Os dados locais que respondem às questões de importância imediata são quase sempre melhores que os dados de um estudo ou experiência que vem de longe, feitos com populações estrangeiras e possivelmente com tecnologias desconhecidas, ou com medidas de resultados que podem depender do contexto, da cultura ou da linguagem. Uma teoria eficiente de opção médica (5) não requer uniformidade de prática clínica em todo o mundo mas antes dá resposta ao contexto. Contudo, exige um tratamento sério da investigação, a nível local ou noutros sítios. Procura uma opção informada pelos doentes e um consentimento real importante para as situações individuais (6).

Acreditamos que existem, verdadeiramente, muitas oportunidades para a investigação do cancro em África. Tendo em conta as mudanças da incidência do cancro e o ritmo insuficiente, no que diz respeito à adopção de novas tecnologias, como a utilização de equipamento de radiação ou métodos de planificação, há actualmente enormes heterogeneidades patológicas, clínicas e de tratamento nos países de baixos e médios rendimentos. A diversidade constitui um óptimo recurso para a investigação em associações estatísticas e causalidade, para compreender como os factores locais são importantes e a melhor forma de implementar a mudança, para otimizar a qualidade dos cuidados. A maior parte das questões relativas ao tratamento do cancro podem ser estudadas em África, quer actualmente quer num futuro próximo.

Os clínicos da linha da frente, como enfermeiros, terapeutas, físicos, assistentes sociais, nutricionistas, médicos e outros, produzem diariamente enormes quantidades de dados sobre os seus doentes. Se a recolha de dados ocorrer sem problemas durante a prática clínica de rotina, esses dados serão em maior quantidade e de melhor qualidade do que os recolhidos em períodos de estudo curtos. Ficarão a um custo inferior, que pode ser reduzido ainda mais, se os dados forem processados por via electrónica. Por conseguinte, as limitações de recursos em África não impedem a realização de um grande volume de investigação clínica. Normalmente, os estudos exigem mais tempo dos investigadores do que infra-estruturas académicas. Os clínicos podem ser organizados, intencionais e sistemáticos na sua abordagem dos dados, na investigação e na prestação de cuidados de qualidade. Cada clínico pode fazer parte de um fluxo de dados que trata de questões relevantes para a sua prática. Os dados da prática clínica e os estudos ou ensaios adicionais devem ser traduzidos em activos práticos (7,8) e representar mais-valias para o sistema de cuidados de saúde e para o empreendimento mais vasto da investigação, como publicações ou novos projectos de investigação. São necessários diferentes tipos de investigação clínica de vanguarda, para documentar e melhorar a qualidade dos cuidados dentro da prática local. Esta espécie de investigação é fundamental na medicina baseada em evidências (2) e é característica do trabalho de clínicos competentes (9).

3. Aptidão para fazer investigação

A decisão de fazer investigação ou de ter uma carreira totalmente dedicada à investigação é muito pessoal. O interesse e as competências podem ser mais importantes do que a oportunidade e o ambiente, uma vez que as oportunidades podem, muitas vezes, ser geradas e os contextos ambientais podem mudar. Antes de alguém se dedicar à investigação, é preciso pensar bem e avaliar a sua aptidão para fazer investigação na situação actual ou no futuro.

Em primeiro lugar, tem de “conhecer-se a si próprio”. Deve avaliar a sua filosofia, motivações, capacidades, eficácia, visão e personalidade, uma vez que estas estão relacionadas com o trabalho de investigação e outras tarefas em que pode passar o tempo. A sua filosofia inclui a sua opinião e a sua visão do mundo em questões como: O que é? O que posso saber? O que devo fazer? O que pode ser mudado? Como ocorre a mudança? Quem é responsável pela mudança? A investigação só é possível com determinado tipo de respostas a estas perguntas. As respostas ajudá-lo-ão a definir o significado de qualidade de cuidados de saúde. É necessário um nível elevado de motivação na investigação, para ultrapassar tempos difíceis, desapontamentos, impasses e conflitos. Experiências pessoais especiais, como a predisposição para o cancro ou a investigação, ajudam, mas é preciso uma verdadeira paixão para prosseguir a investigação. A capacidade de fazer boa investigação depende da formação, competências ou conhecimentos. Deve ser capaz de se considerar sempre um investigador, para visualizar o seu sucesso e ver-se a si próprio a contribuir para a sua profissão e a sua comunidade. Deve delinear a forma como a sua investigação se relaciona com as suas competências profissionais (9). Em relação à personalidade, um bom investigador tem curiosidade inata e gosta da descoberta. Indivíduos dotados perguntam com frequência como é que as coisas podem melhorar e, frequentemente, sugerem melhorias. Um bom investigador também precisa de se adaptar à incerteza, porque muitas vezes as análises podem ser inconclusivas ou de limitada interpretação ou aplicabilidade. De modo geral, a sua visão do mundo e as motivações configurarão a sua visão de investigação, enquanto a sua capacidade de trabalho árduo influenciará o seu ritmo de trabalho, a sua precisão e impacto.

Em segundo lugar, tem de conhecer o seu ambiente. Há muitas barreiras para a realização de uma boa investigação, nomeadamente: tempo insuficiente para ganhar conhecimentos e competências essenciais; aconselhamento, colaboração, recursos, pessoal, equipamento e materiais inadequados; acesso limitado aos doentes e seus dados; obstrução dos colegas clínicos para fazer a investigação; fraca gestão pessoal, institucional ou de equipa e fraco apoio administrativo para organizar a investigação; e, em resumo, prazos irrealistas que não deixem a mínima margem para erro, oportunidade ou contingência (10). Não se sinta desencorajado por mitos sobre quem pode fazer boa investigação. A limitação de infra-estruturas nem sempre é uma barreira à investigação porque um investigador pode, em alguns casos, trabalhar sozinho e alguns pequenos estudos precisam de poucas ou nenhuma infra-estruturas. Do mesmo modo, as limitações de formação e de experiência não devem ser obstáculo, porque pode expandir a sua capacidade de investigação de forma simples e rápida, fazendo a investigação e a aprendizagem “no contexto” (11). Pode fazer cursos em tempo parcial e em linha, ler literatura de investigação e trabalhar com conjuntos de dados retirados dos estudos indicados na literatura.

Em terceiro lugar, a sua análise pessoal deve incluir uma perspectiva temporal, o que envolve o estabelecimento de contingências para as actividades da sua vida pessoal, incluindo a reforma. O tempo que vai dedicar à investigação tem de acompanhar o horizonte temporal dos seus projectos, o âmbito da sua investigação, a sua carreira e a sua vida. Tem de decidir se está apto a fazer investigação à medida que envelhece ou singra na sua carreira. Mais importante, tem de ter a certeza de que a sua investigação e o seu ambiente apoiarão o seu autêntico ego e que não afectam a sua integridade, profissionalismo ou ética.

Escolher entre uma via totalmente clínica e uma via na qual a investigação será uma componente entre outras constitui aquilo que pode ser uma decisão irreversível. E o processo de tomada desta decisão é “económico” por natureza, o que quer dizer que há custos de oportunidade a serem considerados. O custo de se comprometer numa via pode significar que não pode seguir a outra via depois de algum tempo, devido a mudanças no seu ambiente ou na sua vida e na sua família. Se concluir que tem uma aptidão pessoal para a única via de investigação, então deve ser capaz de identificar a “semente” a partir daí. Se puder prever a segurança pessoal com um sólido progresso

no seu trabalho, então pode querer pagar custos directos e de oportunidade para ser um investigador e realizar todos os ganhos a partir das suas ideias e dados. Se a sua avaliação for correcta, está a tomar uma decisão informada no sentido de se tornar um investigador.

4. Como começar uma carreira de investigador

Em vez de começar a investigação com um plano vazio e muito simples (12), sugerimos que use algum tempo para tratar vários temas estratégicos, escrevendo um projecto de plano com várias páginas. Deve fixar objectivos razoáveis, definir a sua equipa e recursos, analisar os requisitos de tempo e calendarizá-los, descrever as estruturas administrativas e de governação locais para a sua investigação e determinar como é que trata do financiamento e dos factores académicos.

Em primeiro lugar, estabeleça objectivos com cronogramas. Objectivos para si e para a sua carreira podem ser formatados por listas publicadas de objectivos de investigação e competências necessárias (9). Os objectivos a curto prazo podem incluir a aprendizagem através de oportunidades auto-dirigidas, contextualizadas ou em rede (13) ou cursos formais, programas e formação de certificação. Isso irá prepará-lo para uma carreira mais académica. Se for um clínico a tratar de um grande número de doentes num curto espaço de tempo, isso irá expô-lo a várias situações que podem aperfeiçoar os seus conhecimentos em doenças e tratamentos. Este é um elemento essencial para muitos projectos de investigação. Quando começar a investigação deve escolher estudos oportunos que sejam mais pequenos, mais simples e mais rápidos de concluir. A conclusão e a publicação rápidas de um estudo são possíveis se conduzir a investigação onde há muitos doentes, se seleccionar novos métodos ou tecnologias que estão a ser introduzidas onde trabalha e procurar heterogeneidades fáceis de medir, se a capacidade estatística for elevada.

Em segundo lugar, determine os recursos de que precisa, mobilize-os e oriente-os para a sua investigação e carreira. O acesso a um fluxo suficiente de doentes é obrigatório. O seu tempo é outro recurso importante. Deve ser eficiente em todo o seu trabalho e aproveitar os períodos de tempo quase protegidos para se centrar na sua investigação. Evite tarefas aleatórias e sem disciplina que passam de actividades clínicas a actividades de investigação e reduza o número de mudanças previstas por dia e por semana. Não mude aquilo que já funciona bem por outras coisas que pode aproveitar. Retire da literatura disponível formas e processos de investigação e aprenda com outros investigadores, com os seus supervisores e orientadores. Seja implacável e realista ao prever o tempo que um estudo pode levar desde a concepção até à redacção. Mesmo pequenos estudos, como uma análise de coorte retrospectiva, sobre potenciais factores de sobrevivência podem levar 50 a 250 horas. Um estudo prospectivo de 100 doentes pode levar 400 a 800 horas. Formular sempre, pelo menos, duas perguntas a que o estudo deverá responder. O esforço adicional exigido é pouco, mas os resultados, tal como o número de produtos e futuras extensões do seu trabalho, serão multiplicados.

Em terceiro lugar, determine com quem vai trabalhar. Pense em colegas e pessoal afim, voluntários, estudantes e internos dos hospitais que estão a fazer cursos de investigação através para obtenção de créditos. Após definir a sua equipa, tem de otimizar o seu desempenho e sustentabilidade. Deve tratar de questões típicas de dinâmica de grupo, organização e gestão (14). Aprenda como dirigir a sua equipa. Conseguir as pessoas certas para a sua equipa, partilhar a sua visão e as suas tarefas, coordenar esforços e supervisionar actividades delegadas, são prioridades que irão tomar algum do seu tempo. Mas reunir as pessoas com competências, conhecimentos e tempo necessários, pode fazer avançar a sua investigação e a sua carreira mais depressa e para níveis mais elevados. As pessoas são “multiplicadores de forças” que efectivamente aumentam o tempo disponível para o trabalho, e a partir de pequenos estudos sem grande financiamento, com a equipa correcta pode conduzir um estudo mais alargado, acelerar um estudo até à conclusão ou levar a cabo vários estudos paralelos. Pode decidir trabalhar sozinho como um empresário da investigação ou agir como

um “empresário” no seio de uma organização (15). Como equipa de investigação de uma só pessoa deve controlar e ser responsável por todos os aspectos da sua investigação, o que lhe pode dar um maior controlo das ideias, dos métodos, do tempo, da qualidade dos dados e activos gerados.

Em quarto lugar, tem de se orientar com financiamento formal e requisitos académicos. Como uma simplificação razoável, a sua escolha deve acompanhar uma dimensão que tenha a abordagem minimalista, por um lado e a maximalista, por outro. A investigação que utiliza a abordagem minimalista pode ser menos dispendiosa, uma vez que é conduzida com uma estrutura circundante limitada, pode ser de risco limitado para os doentes, focar mais directamente os cuidados ao doente e ser de curta duração. Estes atributos aplicam-se a um investigador no meio empresarial ou no seio das empresas ou ainda numa pequena equipa de investigação. A sua agilidade é perfeita ao centrar-se na qualidade local dos cuidados de saúde, melhorando-a com dados locais, estudos clínicos translacionais para otimizar cuidados ou tecnologias, investigação sobre os serviços de saúde e análises económicas, bem como estudos psicossociais ou de apoio aos cuidados, tais como os utilizados na validação dos instrumentos de medição. Permite flexibilidade, conhecimentos mais profundos dos seus próprios dados e satisfação na realização de mudanças importantes para políticas e procedimentos clínicos. Contrariamente à abordagem minimalista, a abordagem maximalista pode ser dispendiosa; exige muita estrutura circundante associada a academias, agências de concessão de empréstimos e grupos formais de ensaios, levanta grandes riscos aos doentes, centra-se mais em perturbadoras alterações tecnológicas e clínicas e é de longa duração. Esta modalidade é essencial para a investigação básica em ciências e ensaios clínicos definitivos. Confere mais credibilidade e gera mais recursos e mais oportunidades de promoção e de duração. Poucos clínicos, ou mesmo investigadores a tempo inteiro, podem trabalhar nesta fase: as oportunidades são limitadas, tem de se atingir mais requisitos de educação formal, a obtenção de bolsas de investigação pode ser morosa e o sucesso não é garantido. Os investigadores académicos de sucesso passam a maior parte do seu tempo actuando como directores executivos - trabalhando no sistema, redigindo candidaturas a bolsas, editando documentos e relatórios, participando em comissões, tentando comercializar os produtos da investigação, e assim por diante. Precisamos de investigadores a esse nível, que possam conjugar os recursos humanos necessários com bolsas substanciais plurianuais. Isso permitirá enfrentar grandes projectos e os grandes desafios do nosso tempo. Contudo, a maior parte dos indivíduos interessados na investigação nunca se tornam nesses gigantes e nem aspiram a sê-lo.

Relativamente ao financiamento e às academias, as instituições académicas, as universidades, os grupos de ensaios e as agências financiadoras centram-se especialmente naqueles que estão apenas a começar ou naqueles que estão bem estabelecidos. As academias querem alguém que entre na carreira o mais cedo possível. O período de graça para ser um “jovem investigador” é geralmente de apenas cinco a sete anos, dez no máximo, desde o trabalho inicial ou nomeação académica. Algumas bolsas são disponíveis apenas aos verdadeiros iniciantes, portanto, tem de começar a tratar com as organizações de financiamento muito cedo. Outras bolsas tendem a contemplar aqueles que estão estabelecidos nas universidades ou instituições de investigação e que já têm um histórico afim. O resultado é que se escolher entrar na investigação lenta ou provisoriamente, mas sem interesse em bolsas ou nomeações académicas, provavelmente mais tarde terá dificuldade em obter um cargo académico ou bolsas. Se os seus objectivos de investigação a longo prazo exigem apoio sustentado em larga escala, então certamente terá de entrar directamente numa academia no início da sua carreira.

Certamente que há uma abordagem equilibrada entre as orientações minimalistas e maximalistas. Começando com as minimalistas, alguns investigadores continuam a desenvolver equipas significativas para realizar milhares de horas de investigação todos os anos, com o financiamento irregular e muitas vezes insignificante de fontes, como instituições de solidariedade públicas,

doadores individuais, empresas farmacêuticas, fundos para a educação em geral e investigação, donativos e património. Actualmente, é difícil encontrar um investigador sólido que utilize esta abordagem intermédia e pensamos que são necessários em grande número. As mudanças recentes na importância do financiamento, por exemplo as bolsas emergentes para a investigação translacional e transferência de conhecimentos, prémios às equipas que devem incluir áreas clínicas, bolsas para redes e consórcios e afins, indicam que a estrutura académica da investigação formal pode estar a mudar. Um quadro sólido de investigadores de nível médio, jovens, reunidos em rede e a trabalhar onde há pequenas infra-estruturas académicas, como acontece em muitas partes de África, será uma força importante por direito próprio, enquanto constitui igualmente uma ponte para o desenvolvimento de infra-estruturas de nível mais elevado.

Em quinto lugar, deve trabalhar ou criar um qualquer tipo de infra-estruturas, consistindo em sistemas adequados de governação, administração e gestão de dados (16). Tem de ter pelo menos dois tipos dessas infra-estruturas, um para a sua carreira e outro para a sua investigação. São fundamentais para ter sucesso, mas deve optar por sistemas leves e simplificados, para minimizar o impacto no seu tempo e nos seus recursos. A governação está relacionada com a capacidade de tornar a sua carreira e investigação num negócio, explicando como é que os seus planos e dados podem ser proveitosos para si e para a sua organização, e o modo como estão alinhados com requisitos externos de ética, regulamentos relativos à privacidade ou segurança e normas e agências de financiamento (7). Seja explícito sobre onde, quando e como a eficiência, a eficácia e o sucesso vão ser medidos. Quanto à sua carreira, deve documentar-se com dados de apoio sobre a forma como gasta o seu tempo. Reúna listas de referências, confira as suas ideias à medida que evoluem e mantenha o seu curriculum vitae actualizado. Mesmo pequenos estudos devem ter um plano de governação, administração e gestão de dados. Se tiver vários estudos ou projectos, veja como é que podem partilhar métodos. Esta espécie de paralelismo produz coerência, eficiência e sinergia entre os projectos. Em todos os seus estudos deve garantir a normalização de questionários, formulários de dados e processos de recolha e de gestão de dados (17). As suas funções administrativas devem projectar o seu plano de governação, entre os seus estudos e projectos, promover a mobilização de mapas de dados, utilizar políticas, procedimentos e materiais normalizados, tais como formulários e variáveis; garantir a atenção para manter a utilidade dos substratos da investigação, por exemplo a actualização de *software* e garantir a segurança e a protecção dos seus dados, por exemplo, limitando o acesso aos ficheiros e aplicando a conformidade com ética. A gestão profissional dos dados começa quando está a preparar a sua recolha, através da reunião de ficheiros finais limpos para análises estatísticas definitivas (7). Se estiver numa via académica, assegure-se de que compreende a gestão dos dados profissionais, administrativos e de gestão e as infra-estruturas de análise a que tem acesso e utilize-as com sabedoria.

5. Como manter uma carreira de investigador?

Para manter os seus esforços de investigação deve garantir um grande equilíbrio na sua vida profissional. Faça a gestão directa da “economia” – as complexidades e a dinâmica – dos seus projectos e actividades.

Certifique-se de que presta atenção à maneira como se gere a si próprio. Projecte uma visão positiva e o quadro geral. Alimente e reflecta sobre as suas motivações. Desenvolva os seus planos e o seu curriculum vitae como documentos vivos ou dinâmicos, o que significa actualizá-los continuamente, para que estejam sempre renovados e centrados na sua investigação. Exerça uma disciplina pessoal para se concentrar no trabalho e siga a sua calendarização. Faça uma curta lista de tarefas e, periodicamente, execute sessões de “limpeza” de projectos e métodos não produtivos. Introduza nos seus projectos revisões estratégicas em fases pré-determinadas. Regularmente, diga “não” a novos projectos para que o seu volume de trabalho seja realizável. Divida o trabalho e conceba o seu

plano para que haja eficiência e eficácia. Reduza a mudança de tarefas entre o serviço clínico e a investigação, porque as exigências clínicas afectam sempre os planos de investigação. Faça igualmente a gestão do seu correio electrónico e interrupções de outro tipo de comunicação electrónica atendendo-os em períodos estabelecidos. Trabalhe para reduzir os seus riscos de cansaço e para melhorar o envolvimento no trabalho. O envolvimento positivo no trabalho consiste em muita energia, emoção positiva e eficácia óbvia (18) em oposição a cinismo, ineficácia, falta de envolvimento, exaustão emocional e frustração. Os factores mais importantes são organizacionais e não questões pessoais. Garanta que o seu ritmo e intensidade de trabalho são razoáveis e que exerce algum controlo nas suas tarefas e fluxo de trabalho. Trabalhe para garantir que obtém uma adequada recompensa pelos seus esforços, tenha um sentido de comunidade e equipa, promova a justiça e alinhe o seu trabalho com os seus valores (19).

Ao dirigir outros terá necessidade de uma verdadeira abordagem de gestão e a literatura empresarial é uma grande ajuda neste sentido. Um risco real é que a intervenção pessoal pode filtrar aquilo que ouve ou atribui a outros. Pode haver problemas na qualidade dos dados ou nas relações e pode não identificar estes problemas a tempo de fazer correcções fáceis. Recomenda-se que estabeleça medidas e normas simples para os trabalhadores, para que possam fazer correcções à medida que introduzem ou trabalham com dados e para identificar questões que realmente devem chegar até si. À medida que a sua equipa cresce para integrar vários trabalhadores transforma-se numa organização e isso pode colocar os desafios de divisão, desintegração, conflito e caos (20). A liderança requer 5 a 15% do seu tempo para organizar a visão, realizar reuniões, resolver conflitos, promover relações, encorajar outros e desenvolver pessoas (21). Evite envolver-se em intrigas de bastidores. Trabalhar com pessoal remunerado significa maiores preocupações com orçamentos e recursos humanos.

6. Como avaliar o sucesso?

Se puder manter os seus esforços de investigação e concluir vários projectos ou ciclos de investigação, pode avaliar os seus progressos e sucessos sobre os critérios de domínio de competências, geração de produtos, reconhecimento e agilidade.

Dominar as competências tem a ver com a forma como faz a sua gestão pessoal, do seu trabalho e dos conflitos da sua vida profissional. Não deve deixar-se dominar pela ansiedade, stress emocional, exaustão, sobrecarga de trabalho nem entrar em depressão. Assegure-se de que os seus compromissos não afectam o seu profissionalismo, ética, autenticidade, influência ou relações. Pequenas concessões a pouco e pouco podem deformar o seu pensamento, comportamento e toda a trajectória, portanto preste atenção às implicações das decisões quando as toma e faça o seu seguimento. Os seus objectivos são tornar-se ainda mais profissional, autêntico e influente. Os seus orientadores podem fazer a validação externa do seu sucesso. As suas avaliações devem ser positivas encorajadoras e precisas.

Os produtos da sua investigação devem acumular-se a um ritmo razoável. Esses produtos incluem métodos bem estabelecidos, infra-estruturas, teorias, comunicações pessoais, publicações e meta-produtos, tais como instrumentos para médicos e outros investigadores. Deve preencher a métrica típica dos académicos; por exemplo, algumas das suas publicações devem ter um lugar de destaque na literatura.

O reconhecimento pode ser visto através de uma perspectiva em quatro fases, incluindo o reconhecimento interno, externo, informal e formal. Desenvolva um plano de comunicação explícito para si próprio e para a sua investigação. Utilize os novos métodos de comunicação electrónica, incluindo a Internet e a auto-publicação. Os seus pares clínicos devem começar a identificá-lo como

um académico, estatístico ou investigador local. Podem passar a tomada de decisão para si ou pedir a sua opinião sobre literatura ou a sua própria investigação. Pode tornar-se numa pessoa útil quando as coisas precisam de ser feitas e quando já demonstrou a sua competência. Mas seja claro naquilo que fizer e diga “não” vezes suficientes, para preservar a sua atenção e agilidade. Reconhecimentos mais formais podem vir sob a forma de tempo seguro e protegido para a investigação, mudança na remuneração, melhor avaliação de desempenho ou maior âmbito das suas tarefas ou de recursos para o ajudar no seu trabalho. Pode ser promovido, por exemplo, de trabalhador de dados a gestor de dados, ou de investigador a chefe da equipa ou unidade de investigação. Se estiver na área académica, as promoções na universidade ocorrerão de professor assistente, passando os escalões, até professor efectivo. O reconhecimento externo virá através da citação das suas publicações, alcançando uma grande influência na sua área, transformando-se num efectivo defensor da mudança, sendo convidado como participante ou apresentador em reuniões científicas, ganhando prémios e a atenção dos meios de comunicação social, transformando-se num cientista clínico, nomeado para conselhos consultivos e painéis nacionais, assinando contratos de livros, vendendo muitos exemplares dos seus livros e assim por diante. Tenha cuidado e garanta que está a dizer “sim” apenas àquilo que faz sentido para si, sua equipa e seus orientadores.

A agilidade é outra medida de sucesso. Pouca agilidade é uma dificuldade. Se for capaz de trazer a sua humanidade e trabalhar as dimensões em conjunto e com sucesso, ou até em sinergia, e se estiver mais confortável do que apenas eficiente técnica e economicamente, será capaz de planificar, acompanhar a mudança e estar pronto a aproveitar as excelentes oportunidades que aparecerem. Será igualmente capaz de contrariar eventos imprevistos e activar planos de contingência para resolver problemas. Agilidade para si deve incluir ser suficientemente livre para mudar de local se for do seu interesse. Se necessário ou desejável, deve ser capaz de parar a sua carreira de investigação e retirar-se quando quiser ou precisar, por exemplo, por razões familiares ou de saúde.

7. Resumo

Neste capítulo, abordamos os objectivos e a estrutura da investigação clínica e a dinâmica de uma carreira de investigador. O nosso objectivo é motivar e orientar os nossos leitores para realizarem a investigação ou mesmo fazerem a carreira de investigador. Todo o clínico deve mostrar curiosidade e interesse nas estruturas, processos e resultados dos cuidados de saúde (22). Muitos clínicos podem ser mais sistemáticos na sua observação e medida das doenças para resolver problemas desconhecidos e melhorar a prestação de cuidados. Cada um deve ajudar aqueles que estão a fazer ou a dirigir a investigação e alguns clínicos podem dirigir unidades e departamentos de investigação de grandes dimensões.

Lançamos um apelo a todos os recém-formados e já estabelecidos, bem como aos clínicos em funções, para pensarem seriamente em fazer algum grau de investigação. Mas só devem começar a investigação se a vossa auto-análise indicar que estão aptos a fazê-la no vosso meio. Devem estar dispostos a prosseguir aquilo que consideram ser as vantagens da vossa orientação científica escolhida, reconhecendo os custos da oportunidade.

A sua carreira de investigação inicial será algo mecânico – estabelecer objectivos, construir uma equipa, garantir o seu tempo, estabelecer estruturas adequadas da administração e gestão e aplicar multiplicadores. O factor mais premente em termos de tempo afecta o início da sua carreira de investigador e tem a ver com a necessidade ou não de procurar financiamento e de se transformar num investigador académico. Muitos investigadores não terão funções académicas completas, especialmente investigadores clínicos.

A investigação é uma actividade humana complexa difícil de avaliar. Dá respostas extraordinárias e gera novas e excitantes questões. Os prestadores de cuidados de saúde e os doentes devem esforçar-se para terem melhores decisões para a sua saúde e para a sua vida e a investigação que influencia essas decisões deve ser importante. O verdadeiro sucesso atingir o seu bem-estar, o bem-estar daqueles que conhece bem e ver os doentes a responderem positivamente à sua investigação. Os cuidados de saúde em África e em todo o mundo podem ser melhorados mais depressa, através de investigação relevante e de uma maior advocacia baseada em evidências.

Referências

1. Jones GW. Evidence-generating research and evidence-based medicine, data and context in statistics education: towards an evidence-based society. In: Reading C, ed. *Proceedings of the Eighth International Conference on Teaching Statistics*, Ljubljana, Slovenia. Voorburg, Netherlands, International Statistical Institute, 2010.
2. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*. Little Brown Company, USA, 1985.
3. Madzima TR et al. A successful clinical pilot registry of four radiation oncology practices in Africa and Ontario. *Central African J Medicine*, 2012, 49–56.
4. Devoto E, Kramer BS. Evidence-based approach to oncology. In: Chang AE et al. eds, *Oncology: an evidence-based approach*, USA, 2006:3–13.
5. Jones GW, Wright J. Paradigms found (on guidelines). *Can Med Assoc J.*, 1997, 156:642.
6. Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J.*, 1996, 312:71–72.
7. *The DAMA guide to the data management body of knowledge*. USA, Technics Publications LLC, 2009.
8. Buzachero VV et al. *Measuring ROI in healthcare: tools and techniques to measure the impact and ROI in healthcare improvement projects and programs*. McGraw-Hill, USA, 2013.
9. Danoff D, Frank JR. The CanMEDS initiative: implementing an outcomes-based framework of physician competencies. *Medical Teacher*, 2007, 29:642–647.
10. Roberts B. *Getting the most out of the research experience: what every researcher needs to know*. London, UK, Sage, 2007.
11. Madzima TR et al. A pilot course for training-in-context in statistics and research methods: radiation oncology. *African J Health Professions Education*, 2012, 4(2):102–106.
12. Ries E. *The lean startup: how today's entrepreneurs use continuous innovation to create radically successful businesses*. USA, Crown Business, 2011.
13. Jones GW. Research in radiation oncology, In: Rosenblatt E, Zubierretta E, eds. *Clinical research in radiation oncology* (in press, 2013).
14. Forsyth DR. *Group dynamics*, 5th ed. USA, Cengage Learning, 2009.
15. Croll A, Yoskovitz B. *Lean analytics—use data to build a better startup faster*. San Francisco, CA, O'Reilly Media, 2013.
16. Prokscha S. *Practical guide to clinical data management*, 3rd ed. CRC Press, Boca Raton, FL, 2012.
17. Green S et al. *Clinical trials in oncology*. 3rd ed. Boca Raton, FL, CRC Press, 2012.
18. Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. *Journal of Occupational Behaviour*, 1981, 2:99–113.
19. Maslach C, Leiter MP. *The truth about burnout—how organizations cause personal stress and what to do about it*. San Francisco, CA, Jossey-Bass, 1997.
20. Handy C. *Understanding organizations—a new edition of this landmark study*, 4th ed. London, UK, Penguin Books, 1993.
21. Maxwell JC. *Developing the leader within you*. Nashville, TN, Thomson Nelson Inc., 1993.
22. Donabedian A. *An introduction to quality assurance in health care*. USA, Oxford University Press, 2002.

Capítulo 3

Criação e manutenção de parcerias eficazes entre Norte-Sul, Sul-Sul e Sul-Sul-Norte

D Cristina Stefan e Ted Trimble

Organização do capítulo

1. Introdução
2. Obstáculos e dificuldades das iniciativas de colaboração na investigação Norte-Sul
3. Princípios para o êxito da colaboração Norte-Sul
4. Êxito das parcerias de investigação Norte-Sul em África
5. Situação das parcerias de investigação Sul-Sul em África
6. Conclusão

1. Introdução

A maior parte das economias do continente africano recai nas categorias de baixos e médios rendimentos per capita. Os recursos afectados à investigação em saúde são escassos, sendo também diminuto o investimento privado. No que se refere à capacidade científica, em 2002, só a África do Sul se encontrava entre “os países cientificamente proficientes” enquanto o Egipto era considerado como um “país cientificamente em desenvolvimento”. Todos os outros países no continente eram considerados como “cientificamente atrasados” ⁽¹⁾.

Em contraste, o fardo das doenças no continente é excessivo, como se pode ver pelos exemplos da dimensão do paludismo, da tuberculose, da subnutrição e da SIDA. Embora se tenham emancipado do colonialismo, as nações africanas mantêm relações económicas, científicas e culturais complexas com os respectivos países colonizadores. Depois da libertação, os países africanos tinham poucas opções e tiveram de ficar na dependência da capacidade de investigação desses países ricos em recursos e de utilizar os fundos disponibilizados por eles para lidarem com alguns dos problemas mais prementes da saúde em África. Isto foi auxiliado por aquilo que se designa por “síndrome pós-colonial”, um sentimento de culpa colectiva nas antigas potências coloniais. Além disso, o processo de globalização eliminou a restrição de doenças a determinadas áreas geográficas. Para dar apenas um exemplo, a anemia falciforme, encontrada antigamente sobretudo nas regiões africanas com paludismo endémico, tornou-se uma preocupação dos cuidados de saúde também no Reino Unido, nos Estados Unidos e no Brasil, devido à migração de africanos. Estas mudanças exigiam um investimento na investigação em saúde com uma perspectiva mundial.

Gradualmente, a colaboração na área da investigação entre os países ricos em recursos, identificados colectivamente como o “Norte”, e os países em desenvolvimento do “Sul”, passou de uma situação em que as instituições de investigação do norte tratavam dos problemas de investigação do sul, para uma situação em que os países do norte instalavam capacidade de investigação nos países do sul de quem eram parceiros e, finalmente, para uma situação de uma parceria mais equilibrada. Além disso, os governos no norte e no sul estão cada vez mais cientes da importância da investigação em saúde. O Apelo à Acção de Bamaco sobre a Investigação em Saúde,

feito durante o Fórum Ministerial Mundial sobre a Investigação em Saúde, em Novembro de 2008, recomendou que os países dedicassem, pelo menos, 2% dos seus orçamentos da saúde à investigação, que os doadores afectassem 5% dos seus orçamentos à investigação e que todos os países trabalhassem no sentido de fortalecerem as suas capacidades de investigação.

2. Obstáculos e dificuldades das iniciativas da colaboração na investigação Norte-Sul

Embora o objectivo último da colaboração em investigação entre o Norte e o Sul seja o de criar entidades de investigação independentes e fortes no sul, a via conducente a esta meta tem muitas vezes sido bastante espinhosa e sinuosa. Alguns dos padrões das relações entre as instituições parceiras da investigação têm sido criticadas por serem consideradas “semi-coloniais” ⁽²⁾. Entre eles encontra-se o modelo de “investigação postal” em que o contributo do parceiro do sul se limita sobretudo à colheita e envio de amostras biológicas para análises no Norte. Outro modelo, o da “investigação do tipo paraquedas”, consiste em enviar um investigador de uma instituição do Norte por um curto período para o local no sul, essencialmente para recolher amostras biológicas e dados clínicos para serem levados para análise no Norte. O “local anexado” é um modelo mais evoluído em que a investigação é feita por uma equipa do sul sob a direcção de quadros expatriados do Norte. Isto foi considerado como uma forma de garantir resultados de melhor qualidade e pode ter incluído a formação de académicos locais. O modelo de local anexado foi criticado porque uma parte substancial do orçamento foi utilizada para pagar os salários elevados dos quadros expatriados. Também se argumentou que, como os académicos locais participantes auferiam salários muito mais elevados do que os pagos pelas suas próprias instituições, sentiam-se motivados em obter um posto de trabalho permanente no parceiro do norte. Em última análise, a instituição do sul poderá ter beneficiado muito pouco do ponto de vista de infra-estruturas de investigação, retenção de quadros ou actividade independente e sustentada de investigação ⁽²⁾.

Escolha dos temas da investigação

Com a sua procura generalizada de cuidados de saúde, os países africanos têm de fazer investigação capaz de orientar as políticas de saúde e de melhorar os resultados na saúde. Como só 10% dos fundos de investigação são gastos nas doenças que constituem 90% do fardo mundial das doenças ⁽³⁾, as respostas para os problemas de saúde em África não podem ser encontradas em qualquer outro lugar: são os africanos que as têm de dar. Uma análise de projectos de investigação com colaboração entre o Norte e o Sul mostra que, no modelo de local anexado, deu-se, frequentemente, prioridade a ensaios clínicos de novas intervenções com pouca relevância para as políticas de saúde do país em causa. Esta tendência prevalece menos quando os colaboradores do sul participam no planeamento da investigação e na redacção da candidatura a subsídios. Além disso, a escolha do tema de investigação pode ser determinada em conjunto com as autoridades de saúde do país do sul, para assegurar que o resultado será integrado na política e, assim, contribuirá para melhorar o estado de saúde da população ^(4,5).

Questão linguística

As línguas inglesa, francesa e portuguesa são faladas por muitas populações em toda a África, embora não como primeira língua. A língua tem, em grande parte, regido a escolha das parceiras internacionais de investigação, com os países francófonos a preferirem a França e os anglófonos o Reino Unido e os Estados Unidos. Portugal e o Brasil estão a construir relações estreitas com os países africanos de língua portuguesa. O uso de uma língua comum facilita a formação de investigadores e outros técnicos de investigação pelo Norte e permite uma comunicação eficiente entre parceiros na equipa.

Há grandes desafios nas situações de colaboração em investigação ao serem elaborados os instrumentos de investigação como, por exemplo, as folhas de recolha de dados, os questionários e os formulários de consentimento informado. As tentativas de elaboração destes instrumentos pelo parceiro do norte sem consulta resultam, frequentemente, em confusão para os investigadores e participantes no estudo. A colaboração de investigadores do sul e de tradutores das línguas locais quando necessário é crucial para o sucesso desta fase ⁽⁶⁾.

Autoria e titularidade dos dados

Nas iniciativas de investigação entre o Norte e o Sul existem exemplos de comportamentos que poderiam ser classificados como abusivos, tais como a publicação de dados por investigadores do Norte sem reconhecimento do trabalho dos seus homólogos do sul, redacção de publicações no Norte sem partilha da sua autoria com o Sul e exploração das análises de dados feitas pelos cientistas do sul, sem qualquer menção aos autores ⁽⁷⁾. A redacção dos acordos de cooperação com a participação de ambas as partes deve contribuir para evitar uma conduta imprópria de qualquer delas. Esses acordos devem especificar de quem são os dados (que deverão pertencer a todos os investigadores) e definir o plano para a divulgação dos resultados a nível nacional e internacional, através da compilação de uma lista de artigos planeados, com os seus autores e respectivas funções, bem como o fornecimento de orientações para a proposta de novos artigos que vão sendo elaborados pelos membros do grupo ⁽⁸⁾. O envolvimento dos parceiros do sul na própria redacção dos artigos faz parte do processo de formação de capacidades e, como tal, deve ser considerado essencial.

Análises éticas

De uma maneira geral, aceita-se que os protocolos de investigação devem ser examinados por comissões de análise ética antes do início de um estudo, a fim de identificar e lidar com eventuais fontes de prejuízos para os sujeitos da investigação. Os projectos internacionais de parcerias na investigação exigem duas análises éticas: uma na instituição patrocinadora e a outra no país onde se realiza o estudo. Se não houver uma comissão de ética no país do Sul, dever-se-á proceder à sua criação, incluindo a formação dos participantes, e deve estabelecer-se um projecto preliminar antes de se iniciar a investigação pretendida.

As objecções levantadas pelo Sul contra a necessidade de uma dupla análise ética baseiam-se na sua percepção da universalidade dos princípios éticos que regem a investigação médica. Estes princípios foram formulados inicialmente pelo Tribunal Militar de Nuremberga (9) como reacção às atrocidades cometidas contra os prisioneiros dos campos de concentração durante a Segunda Guerra Mundial, sujeitos a procedimentos nocivos contra a sua vontade, em nome da “investigação médica”. Agências internacionais, tais como a Organização Mundial da Saúde (OMS) ⁽¹⁰⁾ e a Associação Médica Mundial ⁽¹¹⁾ desenvolveram e divulgaram princípios éticos para a investigação. Como a ética da investigação médica é universal, a exigência de uma dupla análise ética é, segundo os seus opositores, uma tentativa encapotada de impor a ideologia do Norte aos parceiros do Sul e um sinal de falta de fé na capacidade do Sul em realizar a sua própria monitorização ética. Vários estudos com avaliação da actividade das comissões de ética do Sul enumerados por Ravinetto et al. ⁽¹²⁾ revelaram precisamente a sua incapacidade de eliminar todos os abusos contra as pessoas sujeitas à investigação.

Efectivamente, nos países do norte, as análises éticas são exigidas não só pelas instituições de investigação, mas também pelos patrocinadores que precisam de uma garantia de que a investigação será realizada, em conformidade com os regulamentos dos países doadores. Esta análise não pode ser dispensada. De forma complementar, a análise ética no país do Sul pode conseguir fazer um melhor trabalho no tratamento de questões como a capacidade da instituição local para realizar a investigação, a adequação do consentimento informado, o envolvimento das comunidades onde se realizará a investigação e o reembolso proposto para os sujeitos do estudo ⁽¹²⁾.

Tanto o Norte como o Sul têm de trabalhar para garantir a análise ética atempada dos estudos, para que a investigação destinada a orientar as políticas públicas e a melhorar a saúde seja concluída tão rapidamente quanto possível.

Formação de capacidades no Sul

O grande objectivo da cooperação entre o Norte e o Sul consiste em desenvolver a capacidade de investigação do sul para que as suas instituições possam concorrer eficientemente a bolsas e obter resultados de qualidade que possam orientar as políticas nacionais de saúde. A estrutura para este processo é a criação de parcerias para a realização de projectos comuns de investigação.

O objectivo do desenvolvimento de capacidades tem duas grandes componentes: por um lado, a formação de investigadores e, por outro, o reforço das infra-estruturas, bem como das aptidões de gestão e administração de todo o pessoal ligado à investigação. Chandiwana (4) descreve a formação de investigadores no Blair Research Laboratory no Zimbabwe, durante o período de 20 anos de colaboração com o Laboratório Dinamarquês da Bilharziose. A formação começava com cursos de duas semanas sobre metodologia da investigação, durante os quais se identificavam os participantes interessados e aptos. Estes eram depois inscritos em programas de mestrado e doutoramento na Europa. A formação continuava, com a respectiva retenção dos quadros através de bolsas para pós doutoramento. Paralelamente a estas actividades, organizavam-se visitas recíprocas de cientistas, contribuindo, desta forma, para a manutenção de uma estreita colaboração entre as instituições e para estimular o ambiente científico. Nas actividades de formação de capacidades estava ainda incluída a tutoria em projectos de investigação.

Os fundos eram também gastos na construção de instituições e na transferência de tecnologia. Além do reforço das aptidões de gestão e administração do pessoal auxiliar, os fundos eram usados para complementar os salários dos investigadores, contribuindo, assim, para a retenção de especialistas altamente qualificados.

Um factor considerado negativo nos acordos de colaboração, como o que existe entre o Zimbabué e o Laboratório Dinamarquês da Bilharziose, é o facto da formação de cientistas se desenrolar essencialmente no Norte. É necessário desenvolver uma capacidade de investigação forte, independente, de nível mundial e competitiva no Sul, para que o Sul seja capaz de formar os seus cientistas no país respectivo (13). Simultaneamente, devemos reconhecer a importância do intercâmbio científico e intercâmbio de cientistas entre instituições de investigação, quer entre instituições do sul quer entre instituições do Sul e do Norte.

Resposta à fuga de cérebros

É evidente que muitos investigadores que participam em colaborações internacionais, quer entre instituições Norte-Sul, quer entre instituições Norte-Norte, não regressam aos seus países para trabalhar. Uma das causas da fuga de cérebros consiste nos salários generosos oferecidos a cientistas em organizações internacionais e que são consideravelmente mais elevados ao que eles poderiam ganhar no mundo académico nos seus países. A dimensão desta fuga de cérebros não é de modo nenhum negligenciável. No entanto, os factos mostram que a emigração não é um processo simples e que muitos cientistas, com o ambiente certo nas instituições dos seus países, prefeririam ficar junto das suas famílias nos seus países de origem ⁽¹⁴⁾.

Independentemente de quaisquer variantes nos ideais e expectativas individuais, o ambiente certo para os investigadores do Sul nos seus países deve consistir em determinados elementos críticos. O salário deve ser suficiente para permitir um estilo de vida decente e respeitável, bem como oportunidades de educação tanto para o investigador como para a sua família. Os rendimentos do investigador podem ser complementados, por exemplo, através de bolsas pós-doutoramento (4). O acordo de colaboração entre uma instituição do Norte e uma do Sul deve ter um prazo longo, sendo o ideal mais do que uma década, para dar tempo suficiente para se tratarem os temas escolhidos pelos cientistas e para permitir a produção de resultados substantivos. Visitas e contactos frequentes com outras instituições e a participação em fóruns internacionais permitiria aos investigadores do Sul ficarem ligados à comunidade científica mundial, fazerem o intercâmbio de ideias e iniciarem projectos novos. Deveria haver oportunidades de progressão na carreira nas instituições do Sul.

Uso equitativo e transparente de fundos

O desenvolvimento da capacidade de investigação, tanto do ponto de vista das aptidões como no das infra-estruturas, exige financiamento para cobertura dos custos de formação, salários, deslocações e alojamento dos cientistas e de outros técnicos a serem formados no estrangeiro, bem como de infra-estruturas para equipar laboratórios no Sul. Todas as bolsas tradicionais de investigação concedidas pelo Norte têm em linha de conta essa formação e as infra-estruturas, pelo que poderá haver concorrência entre os parceiros do Norte e do Sul sobre o financiamento para cobertura das necessidades de investigação. Além disto, a crise económica mundial teve o seu impacto sobre o financiamento da investigação. Um excerto de uma entrevista de investigação feita para um estudo de caso sobre a colaboração Norte-Sul retrata a situação tal como é vista pelo Norte: "... actualmente, lutamos nós mais do que eles para se conseguir financiamento. Gostaria de os ver a incluir-nos numa proposta por eles elaborada, pois há mais hipóteses das instituições do Sul conseguirem obter financiamento" ⁽¹⁵⁾.

O parceiro do Sul é, frequentemente, excluído do exercício de controlo sobre a estrutura ou o uso do orçamento. Esses problemas podem ser evitados através do envolvimento da instituição do Sul na elaboração do orçamento, para que a despesa, para ambos os lados, seja calculada com realismo e para que seja claro o destino dos fundos. Ambas as instituições parceiras devem chegar a acordo sobre as despesas reais e deve haver relatórios financeiros periódicos redigidos pelos representantes dos dadores e disponibilizados a todas as partes envolvidas.

3. Princípios para o êxito da colaboração científica Norte-Sul

Não há quaisquer entidades reguladoras da cooperação científica internacional. Contudo, os princípios de uma parceria com sucesso já foram definidos e redefinidos muitas vezes por autores e organizações (2,16,17). Resumem-se, em seguida, os princípios para uma colaboração de sucesso Norte-Sul, adoptados por Stöckli et al. (7), e que têm a sua origem na Agência Suíça para o Desenvolvimento e Cooperação, componente da Academia Suíça de Ciências:

Definir a agenda em comum. Decidir em conjunto as questões, abordagens e métodos da investigação.

- Interagir com as partes interessadas. Quem vai utilizar os resultados? Governos? Outras organizações não governamentais? A colaboração com todos desde o início garantirá a relevância da investigação.
- Esclarecer responsabilidades. O trabalho deve ser dividido pelos parceiros conforme as aptidões e capacidades actuais e futuras adquiridas durante o processo. Algumas responsabilidades podem ser partilhadas como, por exemplo, a divulgação da investigação, a interacção com terceiros e as responsabilidades éticas.
- Assumir responsabilidades perante os beneficiários. A necessidade de prestar contas a financiadores é compreendida e aceite, mas a necessidade de prestar contas aos futuros beneficiários da investigação é uma exigência mais recente, embora não seja menos importante.
- Promover a aprendizagem mútua. A partilha de conhecimentos e de experiências entre os parceiros melhora a sua capacidade de produzirem resultados.
- Reforçar as capacidades. A transferência de conhecimentos, aptidões e tecnologia não é unidirecional do Norte para o Sul. Na parceria, há um enorme potencial para os cientistas do Norte adquirirem experiência profissional e aprenderem a interagir com diferentes meios, culturas e povos.
- Partilhar dados e redes. "... ambas as partes têm informações e relações que são cruciais para o sucesso do projecto de investigação em comum" (7). Deve ser negociado um sistema de incentivos para motivar a partilha. Qualquer das partes pode ter reticências em usar este tipo de partilha na colaboração, pois os dados e as redes têm poder.
- Divulgar resultados. Os resultados devem chegar a quem os possa explorar para melhorar a vida das pessoas ou produzir novos conhecimentos. Deve usar-se o meio de comunicação apropriado.
- Pôr em comum os lucros e os méritos. A autoria, o plano de publicações e os direitos de patentes devem ser objecto de acordo no início da fase de planeamento.
- Aplicar resultados. Isto exige que os resultados dos estudos sejam transformados em aplicações práticas, tais como os protocolos terapêuticos. Por outro lado, devem sensibilizar-se os beneficiários das aplicações para novos resultados para que os possam pôr em prática.
- Garantir resultados. Depois de concluído o projecto comum, é importante manter as infra-estruturas e as competências de investigação de cientistas e outros técnicos no Sul, quer através da colaboração Norte-Sul com novos projectos, quer desenvolvendo um projecto Sul-Sul.

4. Êxito das parcerias de investigação Norte-Sul em África

Há alguns casos duradouros de colaboração com sucesso que foram descritos na literatura e resultaram no desenvolvimento de carreiras de um número apreciável de cientistas do Sul que receberam formação, tanto em instituições académicas do Norte como na África do Sul e no Brasil, bem como numa produção científica considerável. Na África anglófona, os referidos casos incluem a colaboração do Laboratório Dinamarquês da Bilharziose com o Blair Research Laboratory e o Instituto de Formação em Investigação Biomédica do Zimbabué, durante mais de vinte anos no século passado ⁽⁴⁾, a colaboração também duradoura entre a Escola de Medicina Tropical de Londres e a Faculdade de Medicina da Universidade de Witwatersrand na África do Sul (15) e a parceria da Faculdade de Medicina da Universidade da Zâmbia com a Faculdade de Medicina do University College London (5). Algumas publicações da África francófona são fruto do trabalho do Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (Grupo Franco-Africano de Oncologia Pediátrica), iniciado em 2000, e que tem actualmente 12 "unidades-piloto" em todo o continente (18).

Além da aplicação na prática dos princípios de uma boa cooperação Norte-Sul, conforme se resume no artigo de Stöckli et al (2012), quais são os outros factores que contribuem para o sucesso destas iniciativas de colaboração? Uma característica especial do projecto da Universidade da Zâmbia e da Faculdade de Medicina da Universidade de Londres (UCLMS) é a de que se tratou de uma "parceria Sul-Norte dirigida por cientistas africanos" ⁽⁵⁾. O instituto do Sul definiu os seus próprios temas de investigação, em consulta com as autoridades de saúde do país, candidatou-se e geriu as bolsas, tendo o parceiro do Reino Unido desempenhado um papel de apoio. Desde o seu início em 1994 até 2010, o projecto recebeu mais de 20 milhões de euros em subsídios e produziu mais de 100 artigos. Os resultados de alguns dos estudos serviram para alterar as políticas mundiais da OMS sobre o tratamento da tuberculose (TB) e da associação da TB com VIH. Outras realizações foram a formação de quadros de investigação médica e de quadros auxiliares de investigação, o desenvolvimento de competências especializadas em ensaios clínicos e o desenvolvimento de infra-estruturas para a investigação de doenças infecciosas. Tudo isto foi possível porque o parceiro do Sul já tinha criado uma imagem de parceiro credível antes da colaboração com a UCLMS, por ter cumprido o seu papel durante a vigência de uma outra parceria com a Universidade do Texas, entre 1991 e 1994.

Outros elementos significativos podem ser inferidos da colaboração entre a Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres e a Universidade de Witwatersrand (15). Esta parceria durou mais de duas décadas e um elemento importante para o seu sucesso foi o das boas relações existentes entre os membros das duas instituições. Alguns dos académicos do parceiro do Sul, que concluíram os seus estudos na instituição de Londres, continuaram a manter contactos com ela. Outro elemento para os bons contactos foi o destacamento de um académico do Norte para a instituição do Sul por um período de dez anos. Ao longo dos anos, a parceria desenvolveu mecanismos de negociação de prioridades de investigação e de financiamento das actividades, para estabelecer o equilíbrio dos objectivos e interesses das instituições participantes. Outra característica importante foi o contributo do parceiro do Norte para a dinamização dos programas de doutoramento no Sul, na medida em que houve um número igual de cientistas que obtiveram os seus graus de doutoramento em Londres e em Joanesburgo.

Situação das parcerias de investigação Sul-Sul em África

A colaboração entre as instituições de investigação do Sul e do Norte resulta da necessidade dos países em desenvolvimento tratarem dos seus próprios problemas de saúde e, simultaneamente, consolidarem as suas próprias capacidades de investigação. Para esse fim, utilizam tanto os fundos de investigação como a capacidade de formação oferecidos pelo Norte. Haverá benefícios com a cooperação de dois países do sul que, na maior parte dos casos, têm ambos uma capacidade de

investigação insuficiente? Em que medida ocorre esta cooperação Sul-Sul no continente africano? A resposta à primeira pergunta é afirmativa. Os benefícios potenciais das parcerias Sul-Sul têm sido salientados por diversos estudiosos. A produção colectiva de investigação de alta qualidade contribuirá para a criação de um historial valioso e para o aumento do peso das instituições do Sul, nas suas relações com os centros de investigação e os doadores do Norte. Além disso, o Sul pode, em princípio, encontrar soluções mais adequadas para os seus problemas de saúde com base nos seus conhecimentos pormenorizados das condições locais. Por outro lado, a conjugação de recursos para a investigação não só permite a dimensão correcta dos técnicos e das infra-estruturas necessárias para os diversos projectos, mas pode também gerar melhores sinergias e evitar a duplicação de sistemas ou processos, resultando numa melhor produção a um custo inferior. Finalmente, a criação de oportunidades de investigação na medida certa no Sul contribuiria para a redução da fuga de cérebros que favorece o Norte (19).

Apesar dos compromissos expressos a nível intergovernamental como, por exemplo, o Protocolo sobre Ciência, Tecnologia e Inovação, adoptado em 2007 pela Comunidade de Desenvolvimento da África Austral (SADC), existe muito pouca colaboração Sul-Sul. Uma análise quantitativa das publicações provenientes da região da SADC em todas as áreas do conhecimento de 2005 a 2008 ilustra de forma convincente esta afirmação: só 3% das publicações tiveram como autores conjuntos cientistas dos países da Região.

Houve também uma cooperação apenas simbólica entre investigadores da SADC e os seus homólogos de países africanos não pertencentes à SADC, cobrindo uns meros 5% dos resultados. Comparativamente, quase metade (47%) dos artigos da SADC foram escritos em conjunto com cientistas do Norte. Das publicações com autores de equipas multinacionais africanas, cerca de 60% incluíram cientistas do Norte, o que mostra que muita da cooperação Sul-Sul foi, na realidade, dinamizada pelo Norte (20).

A produção científica da África do Sul representou 81% de todos os artigos da SADC publicados durante o período em estudo. Esta capacidade de investigação relativamente forte faz da África do Sul um parceiro atraente, para que a colaboração científica Sul-Sul desenvolva capacidades nos países vizinhos. Nesse caso, porque é que, nestes anos após o apartheid, a cooperação científica interafricana não cresceu vertiginosamente? A explicação tem a ver com a falta de fundos: os orçamentos para a investigação nos países do Sul continuam a ser inadequados e o dinheiro doado tem, frequentemente, sido insuficiente para o tipo de parceria que resulta na formação de capacidades de investigação, para além das fronteiras dos países doadores. É preciso estar envolvido um doador do Norte ou do Sul que esteja preparado para apoiar essas parcerias Sul-Sul. A forte capacidade de investigação no Brasil e na Índia faz com que estes países sejam parceiros potencialmente fortes dos investigadores africanos, particularmente na África lusófona e na África Oriental, respectivamente. Em alternativa, uma instituição de investigação do Norte poderia ser incluída no consórcio para constituição de uma colaboração “Sul-Sul-Norte” em que uma grande parte da formação em investigação e supervisão de projectos comuns seria feita pela África do Sul, Brasil ou Índia, com orientação e assistência do Norte, se necessário. Há vantagens óbvias neste tipo de organização para ambos os parceiros do Sul, incluindo a proximidade relativa do país de formação e o de residência dos formandos, facilitando as deslocações e o contacto com a instituição de origem e, possivelmente, reduzindo o risco dos investigadores abandonarem as suas instituições para ficarem na instituição que os acolhe. Por outro lado, a formação poderá estar mais próxima do tipo de fardo de patologias e infra-estruturas do país de origem do formando (21).

5. Conclusão

Um factor associado à globalização é o de que as doenças já não estão confinadas a determinada área geográfica. Isto significa que o investimento em investigação oferece um benefício universal. Além disso, há uma vantagem óbvia em realizar investigação em locais onde abundam as doenças. É o caso dos países sem recursos, a maior parte dos quais tem fardos de doença excepcionalmente elevados. Estas doenças precisam de ser controladas, caso se pretenda que estes países participem de forma significativa na economia mundial. Esta é a base das parcerias de investigação Norte-Sul iniciadas em África. Contudo, a bem da equidade e do benefício mútuo, estas parcerias têm de ser estruturas de acordo com orientações criadas especificamente para evitar a grande quantidade de problemas ocorridos em participações semelhantes no passado. Um conjunto de orientações é o fornecido pela Agência Suíça para o Desenvolvimento e Cooperação (17). O futuro assistirá ao aparecimento de parcerias Sul-Sul para o desenvolvimento da capacidade de investigação em África, com o apoio apropriado de governos africanos e doadores do Norte e do Sul.

Referências

1. Narváez-Berthelemot N et al. Science in Africa: an overview of mainstream scientific output. *Scientometrics*, 2002, 54(2):229–241.
2. Costello A, Zumla A. Moving to research partnerships in developing countries. *BMJ*, 2000, 321(7264):827–829.
3. Global Forum for Health Research. *The 10/90 report on health research*. Genève, Forum mondial pour la recherche en santé, 2000.
4. Chandiwana S, Ornbjerg N. Review of North-South and South-South cooperation and conditions necessary to sustain research capability in developing countries. *J Health Popul Nutr*. 2003, 21(3):288–297.
5. Zumla A et al. Trials and tribulations of an African-led research and capacity development programme: the case for EDCTP investments. *Tropical Medicine & International Health*, 2010, 15(4):489–494.
6. Casale MAJ, Flicker S, Nixon SA. Fieldwork challenges: lessons learned from a North-South public health research partnership. *Health Promotion Practice*, 2011, 12(5):734–743.
7. Rakowski C. The ugly scholar: neocolonialism and ethical issues in international research. *The American Sociologist*, 24(1993):69–86
8. Jentsch B, Pilley C. Research relationships between the south and the north: Cinderella and the ugly sisters? *Social Science & Medicine*, 2003, 57(10):1957–1967.
9. Nuremberg military tribunal. The Nuremberg code. 1996, *JAMA* 276:1691.
10. *Operational guidelines for ethics committees that review biomedical research*. Geneva (<http://apps.who.int/tdr/svc/publications/training-guideline-publications/operationalguidelines-ethics-biomedical-research>, consulté le 11 décembre 2012).
11. *Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and last amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>, consulté le 20 janvier 2011).
12. Ravinetto R et al. Double ethical review of North–South collaborative research: hidden paternalism or real partnership? *Trop Med Int Health*, 2011, 16(4):527–30.
13. Mons B, Klasen E, van Kessel R, Nchinda T. Partnership between south and north crystallizes around malaria. *Science*, 1998, 279(5350):498–499.
14. Gozde Z. North–South collaboration helps researchers stay home. *University World News* 2012, 94 (<http://www.universityworldnews.com>, consulté le 11 décembre 2012)
15. Mayhew SH, Doherty J, Pitayarangsarit S. Developing health systems research capacities through North–South partnership: an evaluation of collaboration with South Africa and Thailand. *Health Res Policy Syst*. 2008, 6:8.
16. Gaillard JF. North–South research partnership: is collaboration possible between unequal partners? *Knowledge and Policy*, 1994, 7(2):31–33.
17. Stöckli B, Wiesmann U, Lys J-A. *A guide for transboundary research partnerships: 11 principles*. Bern, Switzerland, Swiss Commission for Research Partnerships with Developing Countries (KFPE), 2012.
18. Lemerle J et al. Treatment of childhood cancer in Africa: action of the Franco-African Childhood Cancer Group. *Med Trop.*, 2007, 67:497–504.

19. Ohiorhenuan JFE, Rath A. The history and urgency of South-South cooperation in science and technology. *Cooperation South*, 2000, 1:6–28. Publication by the Special Unit for Technical Cooperation among Developing Countries (TCDC), Programme des Nations Unies pour le développement, New York.
20. Boshoff N. South–South research collaboration of countries in the Southern African Development Community (SADC). *Scientometrics*, 2010, 84:481–503.
21. Stefan DC, Shalongo S, Ribeiro R. Twinning in pediatric oncology—an African experience. *S Afr Med J.*, 2011, 102(1):28–29.

Conduta responsável na investigação

Michelle O Forson, Adeyinka Gladys Falusi, Rebecca S. Gieseke e Christopher Olusola Olopade

Organização do capítulo

1. Introdução e antecedentes
2. Planeamento de estudos sobre a ética na investigação
3. Aprovação ética, conselhos de revisão institucional e comissões de ética
4. Conflito de interesses
5. Autoria responsável
6. Má conduta científica
7. Conclusão: resumo de recomendações

1. Introdução e antecedentes

A investigação está a aumentar em África e o continente representa mais de 40% dos locais de estudos e ensaios clínicos situados fora dos Estados Unidos e de outras nações industrializadas. Nos países de rendimentos baixos e médios, o número de estudos clínicos patrocinados a partir do exterior duplicou nos últimos anos, o que sugere que este aumento não é, muitas vezes, dinamizado localmente. Há muitos factores essencialmente não éticos que motivaram a transferência da investigação para países de rendimentos baixos e médios, incluindo o facto de terem poucas normas reguladoras, a oportunidade de um rápido acréscimo de participantes e um custo mais baixo da realização dos estudos e da introdução de fármacos no mercado. É necessário que o aumento da investigação no mundo em desenvolvimento seja acompanhado de uma compreensão dos princípios de conduta responsável em investigação, para garantir que os avanços nos cuidados de saúde são partilhados e conseguidos sem exploração das pessoas envolvidas.

Pode definir-se conduta responsável da investigação como a prática da investigação científica com integridade. Envolve o conhecimento e a aplicação de normas profissionais e princípios éticos estabelecidos no desempenho de todas as actividades relacionadas com a investigação científica. As orientações para a prática ética na investigação incluem a honestidade intelectual, o respeito pela dignidade humana, o consentimento livre e informado, a privacidade e a confidencialidade, a justiça e a inclusão, bem como a comparação dos riscos, minimizando os danos e maximizando os benefícios para os voluntários sujeitos à investigação. Quando não se cumprem as regras da prática ética na investigação, existe o risco de má conduta na investigação. A má conduta na investigação é definida como a invenção, falsificação ou plágio das propostas, realização ou análise da investigação ou na apresentação dos resultados da investigação (1). Em 2012, Fang *et al.* (2) verificaram que, dos mais de 2.000 artigos indexados pela PubMed, 67,4% foram retirados devido a má conduta, e quase metade (43,3%) devido a fraude ou a suspeita de fraude. Outros tipos de má conduta incluem a duplicação de publicações (14,2%) e o plágio (9,8%).

Em África, especificamente, muitos ensaios clínicos têm sido objecto de controvérsia ou fracassaram devido a deficiências éticas ou morais. Três exemplos disto são os estudos sobre a prevenção da transmissão vertical do VIH (PTV), patrocinados pelos Institutos Nacionais de Saúde (INS) e os Centros de Controlo de Doenças (CDC), o ensaio do Trovan pela Pfizer na Nigéria e o ensaio do Tenofovir na Nigéria, no Camboja e nos Camarões. Os estudos da PTV distribuíam aleatoriamente as mulheres seropositivas em dois grupos, um dos quais foi tratado com AZT, de um preço mais acessível, mas numa quantidade inferior à dose considerada eficaz (3), e o outro grupo tomou um placebo, apesar de haver um tratamento comprovadamente eficaz para a situação. Este caso demonstra os dois pesos e duas medidas na conduta da investigação, as controvérsias sobre os placebos e os diferentes níveis de cuidados entre os países em desenvolvimento e os desenvolvidos. A utilização ética de placebos só pode ocorrer em casos em que não existam tratamentos aprovados para uma patologia, em que não há acordo sobre se o tratamento-padrão é melhor do que o placebo (equilíbrio clínico), se o risco adicional do uso de placebo for mínimo e se a não utilização da terapêutica-padrão não levar a uma lesão grave ou permanente ou se se prevê que o estudo resulta em benefícios generalizados e que o uso do placebo implica riscos mínimos para a pessoa.

No ensaio nigeriano do Trovan, a Pfizer administrou Trovan a crianças durante o surto de meningite em Cano, em 1996 (4). Este estudo cometeu diversas violações do ponto de vista ético: (a) o Trovan não tinha sido aprovado para o tratamento de meningite; (b) não se tinha obtido o consentimento informado dos participantes no estudo nem dos seus pais ou tutores; (c) o investigador principal falsificou a aprovação do conselho de revisão institucional (IRB) para realizar o estudo pois não tinha conseguido essa aprovação, porque o hospital em questão não tinha uma comissão de ética; e (d) foram administradas doses de Trovan inferiores às recomendadas para se poder abranger o número de crianças no ensaio. As consequências desta má conduta grosseira foram graves: 200 das crianças a quem foi administrado o fármaco perderam a audição, a visão ou a capacidade de andar. Os registos de outras 300 crianças desapareceram, quando se iniciou a investigação da má conduta. A Pfizer acabou por indemnizar o governo nigeriano em 75 milhões de dólares.

O ensaio do Tenofovir na Nigéria, no Camboja e nos Camarões, apoiado pela *Family Health International*, teve de ser interrompido em todos os locais, devido a uma controvérsia sobre o controlo da qualidade, deficiente cumprimento dos requisitos laboratoriais, o facto da maior parte dos profissionais do sexo recrutados não estarem cientes dos riscos que a sua participação implicava e de que não seriam prestados cuidados de saúde se os participantes contraíssem o VIH durante o ensaio (5). O Tenofovir é um agente profilático anti-retroviral contra o VIH utilizado com frequência por profissionais do sexo.

Embora, geralmente, se aceite que a investigação em saúde nas nações africanas é necessária para promover a equidade na saúde entre os países industrializados e os não industrializados, o planeamento e a execução dessa investigação deve ser orientada pelos princípios fundamentais da dignidade humana e da ética. Embora não seja imposta por lei, a adesão às orientações internacionais como, por exemplo, o Código de Nuremberga, o Relatório Belmont e a Declaração de Helsínquia (7, 8, 9), é indispensável para que qualquer trabalho de investigação seja aceite como credível por outros cientistas. Estas normas têm também de ser cumpridas caso se pretenda que qualquer estudo seja aceite para publicação em revistas respeitáveis. Para se promover a justiça na investigação e a protecção de populações vulneráveis, tem de haver salvaguardas especiais para impedir a coacção e a exploração selectiva dos pobres (10). Quando se faz o planeamento da investigação em países de rendimentos baixos e médios, tem de se dar uma atenção especial às motivações e aos objectivos da investigação, à criação de comissões de ética, à promoção de autoria responsável, à notificação de conflitos de interesses e ao desencorajamento de má conduta científica, tanto pelos investigadores locais como pelos patrocinadores externos.

2. Planeamento de estudos sobre a ética na investigação

Há muitas questões éticas associadas às motivações e objectivos da investigação clínica nos países em desenvolvimento, nomeadamente as que estão relacionadas com o uso de placebos, a definição dos padrões de cuidados e a determinação dos benefícios para os sujeitos dos ensaios, em comparação com a população em geral. Quando se deparam com questões éticas complexas, os investigadores devem apoiar estudos que promovam a justiça e não explorem as populações locais. No planeamento de um estudo de investigação em países de rendimentos baixos ou médios, devem cumprir-se as seguintes condições para que haja a certeza de que o estudo obedece a normas de ética:

- O estudo deve ser relevante para as necessidades de cuidados de saúde da população local e do país. Por exemplo, antes de se iniciar o estudo, devem ser discutidas as questões relacionadas com o fornecimento de medicamentos ensaiados depois de terminado o estudo.
- Tem de existir um conselho de revisão institucional, um conselho de revisão ética (ERB) ou uma comissão de revisão ética (ERC) no local da investigação no país.
- Os protocolos de investigação devem ser analisados e aprovados pelo comissão funcional local de ética.
- Os participantes devem ser expostos a um risco ou dano mínimo e deverão de ser informados antecipadamente sobre esses riscos.
- Os participantes na investigação devem receber uma compensação adequada pela sua participação como, por exemplo, o pagamento dos dias em que faltaram ao trabalho.
- Devem ser divulgados quaisquer conflitos de interesses e o projecto deve ser submetido a uma revisão independente para reduzir a ocorrência de eventuais desvios.
- A privacidade, a segurança e o direito dos doentes à desistência têm de ser permanentemente respeitados.
- Os objectivos globais da investigação devem ser distributivos, benéficos e não maléficos.

Nos países de baixos e médios rendimentos, deve dar-se atenção especial à comunidade do estudo. O enorme montante equivalente a 90% da despesa mundial em investigação na saúde é destinado a doenças que afectam apenas 10% da população mundial (11). Este desequilíbrio mostra a importância de aumentar a capacidade de investigação nos países não industrializados, bem como de dirigir as iniciativas de investigação para patologias que afligem a população local. Se a população dos participantes na investigação e o seu governo não puderem pagar as terapêuticas caras que estão a ser ensaiadas por investigadores dos países industrializados, o estudo é considerado como não sendo ético. Embora seja necessário encorajar as empresas farmacêuticas a incluir países não industrializados em ensaios multicentrados, deve considerar-se como não ético que os benefícios dos ensaios de possíveis fármacos sejam destinados a pessoas não incluídas nos ensaios, enquanto os participantes dos estudos são expostos aos riscos dos estudos iniciais sem terem a possibilidade de partilhar os benefícios futuros. Por exemplo, a SmithKline realizou um estudo sobre uma vacina da hepatite A em crianças, na Tailândia, tendo como intenção primária o desenvolvimento de uma vacina para viajantes estrangeiros. Os documentos sobre direitos internacionais, como a Declaração de Helsínquia, exigem que um investigador faça uma avaliação séria do fardo de riscos previsíveis para as pessoas e os compare com os benefícios previsíveis para os participantes individuais, seguidamente para a comunidade envolvida na investigação e, por fim, para as outras comunidades em geral (9). É este o padrão ético para a comparação dos riscos individuais com os benefícios para a sociedade.

Antes do início de qualquer ensaio, os investigadores também deverão participar em reuniões de discussão para decidir o que será devido aos participantes e à comunidade depois de concluído o ensaio. Os padrões éticos exigem que todos os voluntários tenham acesso à intervenção mais comprovada da investigação no fim do estudo (9). Os investigadores têm de determinar como é que estes benefícios serão distribuídos, até que ponto e a quem, isto é, por exemplo, se será a comunidade em geral ou apenas os participantes. Têm também de considerar a que custo e durante quanto tempo é que a intervenção está disponível. Estas questões concretas precisam de ser discutidas, ser objecto de um acordo e documentadas no protocolo da investigação.

3. Aprovação ética, conselhos de revisão institucional e comissões de ética

Até 25% dos ensaios clínicos nos países em desenvolvimento não estão sujeitos a uma revisão ética apropriada (12). Os conselhos de revisão institucional ou as comissões de ética na investigação são responsáveis pela revisão de protocolos e por garantir que há equilíbrio entre os riscos e os benefícios para os participantes. Estes grupos têm a responsabilidade de garantir a existência dos mecanismos certos durante todo o estudo, a fim de proteger os participantes contra a coacção e outros erros éticos. Por outro lado também se verificou que os conselhos de revisão financiados adequadamente e totalmente funcionais aumentam as iniciativas produtivas de investigação em regiões com escassez de recursos (13).

Um inquérito realizado, em 2003, pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em Estados-Membros africanos verificou que, dos 28 países que responderam, 3% não tinham comissões nacionais de ética, mas uma maioria dos locais tinha outros mecanismos para analisar as propostas de estudo apresentadas (14). Em 1999, o grupo de investigação de doenças tropicais da OMS realizou dois seminários para análise da situação da revisão ética em África, na Ásia e no Pacífico Ocidental e identificou vários pontos fracos (15):

- não havia procedimentos para a revisão de protocolos e de formulários de consentimento informado
- havia falta de membros qualificados nos conselhos de revisão institucional
- os recursos e o financiamento eram insuficientes
- não havia sistemas de monitorização da investigação em curso
- as reuniões dos conselhos de revisão institucional não tinham quórum
- os órgãos de revisão não tinham autonomia.

Estes pontos fracos contribuíram para a negligência na aplicação dos padrões éticos e para o descuido na aplicação dos regulamentos. Além disso, alguns governos nos países em desenvolvimento consideram ser desnecessária a revisão ética das propostas de investigação por comissões de ética (16) e, muitas vezes, é um único funcionário superior do governo e não uma comissão que concede a aprovação da investigação. Isto gera uma situação com um elevado potencial de parcialidade e corrupção.

Os países em desenvolvimento devem ser ajudados na criação de sistemas fiáveis e operacionais de revisão da bioética aos níveis nacional, regional, distrital e institucional. A comissão de ética em investigação deve ter uma constituição diversificada, com médicos, cientistas e outros técnicos, como, por exemplo, enfermeiros, advogados, especialistas em ética e membros do clero. Um estudo da OMS (17) observou que muitos dos conselhos de revisão institucional ou muitas das comissões de ética na investigação eram desproporcionalmente constituídos por médicos e funcionários governamentais, o que não representa a população em geral. É importante que sejam incluídos

leigos qualificados de diferentes idades e sexos, para que haja uma representação dos valores culturais e morais da comunidade local (18).

Os ensaios patrocinados externamente têm a condição adicional de uma revisão dupla dos protocolos de investigação pelo país patrocinador e no local onde o estudo será realizado. Contudo, a decisão primordial e definitiva será tomada pelo conselho de revisão no local do estudo. Isto pode ser benéfico, pois a competência do conselho de revisão institucional é combinada com o conhecimento que o conselho de revisão local tem do próprio local, para que haja a conciliação das condições reguladoras com as circunstâncias socioculturais.

É necessário melhorar a formação em ética da investigação dos membros do conselho de revisão institucional. Num estudo que envolveu 12 países subsarianos, 38% dos conselhos de revisão declararam não ter recebido qualquer formação em ética da investigação e 92% dos inquiridos disseram ter tido uma formação insuficiente para poderem proceder adequadamente à revisão e monitorização dos ensaios clínicos (17). As falhas mais identificadas na formação foram o conhecimento dos planos dos estudos científicos, a avaliação de riscos, as fases dos ensaios clínicos, a monitorização dos ensaios clínicos aprovados e o tratamento do acesso aos benefícios após o ensaio. Em situações de baixos recursos, sobretudo em África, há cada vez mais oportunidades para a formação de membros de conselhos de revisão institucional, para ajudar a colmatar estas falhas de conhecimentos. Estas oportunidades variam entre os cursos com base na Internet e bolsas de longa duração (17). Há também uma necessidade premente de se reivindicar a inclusão de cursos sobre a investigação e a ética médica, em cursos de graduação médica, para todos os profissionais de cuidados de saúde em países não industrializados em que os doentes são mais vulneráveis à exploração e estão menos cientes dos seus direitos legais (19).

A revisão ética dos protocolos de investigação e a posterior monitorização do estudo exige pessoal e recursos adequados, bem como uma extensa formação em ética para os membros da equipa de revisão. As comissões de revisão devem ser independentes e constituídas por pessoas com formação em ciências, estatística, ética e direito, bem como por representantes da comunidade para darem voz aos valores sociais, às prioridades e preocupações dos potenciais participantes.

4. Conflitos de interesses

Mesmo que exista um conselho de revisão institucional ou uma comissão de ética, os investigadores devem estar cientes de potenciais violações éticas durante todo o estudo de investigação. Existe conflito de interesses quando os investigadores ou as suas instituições, famílias, analistas ou editores têm relações financeiras ou pessoais que podem influenciar inadequadamente a conduta profissional do investigador. Os conflitos de interesses podem também incluir motivações para se atingir prestígio pessoal ou a aquisição de acções numa empresa ligada ao estudo (20).

A irregularidade financeira é o tipo mais habitual de conflito de interesses e resulta frequentemente da interacção de médicos com as empresas farmacêuticas ou outros patrocinadores da investigação. Se não forem declaradas ou controladas, as interacções com empresas externas podem ter impacto sobre as decisões clínicas dos médicos. Por exemplo, os investigadores que recebem uma remuneração das empresas farmacêuticas são mais vulneráveis a terem uma visão tendenciosa no apoio à segurança e eficácia dos fármacos produzidos por essas empresas (21,22). Portanto, os investigadores clínicos têm a responsabilidade de se certificarem de que os acordos de investigação não interferem no acesso independente aos dados e na sua análise e têm a liberdade de elaborar e publicar manuscritos dos resultados (23). Os membros dos conselhos de revisão têm sempre de declarar qualquer conflito de interesses e manter esta informação actualizada, durante o período de participação em conselhos de revisão. Os conflitos de interesses não se limitam aos investigadores individuais ou aos membros dos conselhos de revisão, mas podem também ocorrer ao nível

institucional como, por exemplo, em associação com a propriedade de uma patente que pode resultar num rendimento de um valor excepcional se o estudo for um sucesso.

Os conflitos de interesses são comuns e não são considerados antiéticos se forem abertamente declarados. Infelizmente, os conflitos de interesses não declarados constituem violações éticas comuns. Uma meta-análise de conflitos de interesses, em 1998, mostrou que dos 69 autores observados 63% reconheceram conflito de interesses financeiros, mas só 3% os declararam (21). Além disso, só 29% dos estudos sobre o cancro publicados em revistas de grande impacto divulgaram um conflito de interesses (24). Para que haja uma gestão adequada de conflitos num estudo, os investigadores e os membros das comissões devem começar por declarar fontes potenciais de conflito, antes de serem autorizados a participar na análise do protocolo de investigação ou de participarem no conselho de revisão que dará a aprovação à investigação proposta. Para lidar com um possível conflito, um indivíduo tem de começar por conhecer as possíveis violações da ética e considerar as consequências da sua não divulgação. A revisão de um protocolo com declaração de conflito de interesses pelo conselho de revisão institucional deve conter um plano para gestão dos conflitos. Muitas vezes, os conselhos de revisão exigem que sejam efectuadas alterações no protocolo de investigação para se minimizar o conflito de interesses. Mas, podem determinar que a influência ou os deveres do investigador associado ao segmento conflituoso do projecto sejam limitados, que se renuncie ao artigo que é a fonte do conflito de interesses como, por exemplo, alienando acções ou propondo a demissão do investigador. Se estas opções não foram viáveis, o investigador poderá ser impedido de participar ou ser substituído por um que não tenha esse impedimento. As instituições, tais como os centros académicos e os hospitais escolares, terão de dar orientações institucionais formais e manter uma comissão de conflito de interesses para sua aplicação. Devem ter também acções anuais de formação para todo o corpo docente, investigadores e alunos, a fim de garantir o conhecimento e cumprimento dessas políticas.

Os conflitos não resolvidos prejudicam a confiança dos doentes e do público, bem como a integridade científica de um estudo. Os investigadores clínicos devem minimizar os conflitos, demonstrando empenho nas suas principais responsabilidades e evitando ou reduzindo ao mínimo as consultas bolsistas e de grandes investimentos em títulos de empresas farmacêuticas, empresas biotecnológicas ou dos seus agentes. Para evitar conflitos e garantir a transparência, os títulos que possam ser fonte potencial de conflito de interesses podem ser colocados num fundo cego, devendo os cargos de consultor ou de assessor ser declarados a todas as partes envolvidas. Os investigadores devem garantir que as suas actividades externas ou os seus interesses financeiros não interferem no empenho essencial, no bem-estar dos doentes e na investigação ética para efeitos do avanço dos conhecimentos médicos.

5. Autoria responsável

Um estudo sobre má conduta feito com investigadores nigerianos mostrou que os litígios sobre autoria constituem um grande problema ético (25). A autoria é muito valorizada nos meios académicos e a motivação do prestígio pode, por vezes, levar a comportamentos pouco éticos. Um autor é considerado como alguém que deu um contributo intelectual substancial a um estudo publicado (26). Os autores que escrevem sobre uma investigação devem ser capazes de identificar quem é que nas suas equipas é responsável por cada aspecto do texto e confiar na sua própria capacidade e integridade. Há três critérios específicos a cumprir para se receber o crédito da autoria (23):

- contribuir substancialmente para a concepção e desenho do estudo, bem como para a aquisição, análise e interpretação dos dados

- redigir o artigo sobre a investigação ou revê-lo quanto ao seu conteúdo intelectual for importante
- aprovar a versão final do artigo a ser publicado.

Os investigadores e os autores devem estar cientes de que a aquisição de fundos, a recolha de dados e o apoio geral de grupos de investigação, só por si não constituem autoria. Muitos escândalos relacionados com má conduta em investigação resultam de autorias honorárias ou “autoria de favor”, concedidas muitas vezes em troca da autoria de outro artigo ou como uma homenagem a um director de departamento. Há muitos exemplos de autores séniores ou supervisores, sem qualquer conhecimento dos pormenores de um estudo, que tiveram graves dissabores por aceitarem a autoria de um artigo sobre investigação (27). As pessoas que não preenchem os critérios de autor podem ser reconhecidas no capítulo dos agradecimentos ou como pessoas que deram o seu contributo. Isto inclui pessoas que se limitaram a dar ajuda técnica ou redaccional ou que eram directores do departamento. Os grupos de pessoas que contribuíram desta forma podem ser referidos numa lista de “investigadores clínicos” ou como “investigadores participantes”, sendo as suas funções ou contributos descritos com algum pormenor (23). Tem também de se dar reconhecimento ao apoio financeiro e material.

Os ensaios multicentrados que exigem colaboração têm, frequentemente, dificuldades na atribuição das autorias. Para evitar esses problemas, o grupo de investigação deve discutir e resolver as questões da autoria, incluindo a ordem de apresentação dos autores, antes do início e no decurso do estudo (28). Há muitos métodos para determinar a autoria, incluindo o uso de um sistema de pontuação, em que a ordem dos autores se baseia nos seus contributos individuais. Outro método consiste em aderir a funções, orientações ou acordos organizados previamente e estabelecidos entre o investigador principal e os colaboradores numa fase inicial do estudo.

Depois de identificados os autores, compete a estes, individualmente ou em grupo, garantir a integridade e a análise rigorosa dos dados. Todos os autores são responsáveis por garantirem que as suas investigações estão em conformidade com as orientações internacionais para os resultados poderem ser publicados. A omissão da rejeição de resultados negativos ou inconclusivos será considerada como má conduta científica.

6. Má conduta científica

Um Painel Britânico de Consenso, reunido em 1999, definiu a má conduta científica como “o comportamento, intencional ou não, de um investigador que não cumpre as boas normas éticas e científicas” (29). A má conduta científica impede o progresso dos conhecimentos médicos e aumenta a carga de riscos para os participantes no estudo. As formas de má conduta ou desonestidade científica incluem a invenção ou falsificação de dados, o plágio, a autoria-fantasma ou favorecimento e a falta de declaração de conflito de interesses, assim como o comprometimento com uma parte com interesse nos resultados da investigação (1,30). Estas são infracções graves que geram a desconfiança na profissão, prejudicam a integridade da investigação e impedem os progressos científicos. Os investigadores clínicos têm de se lembrar de que o tratamento de milhões de doentes é influenciado pela validade científica e pelo rigor das informações obtidas com os ensaios clínicos.

Infelizmente, a má conduta científica parece ser bastante habitual nos países em desenvolvimento. Um inquérito feito a investigadores na Nigéria mostrou que 68,9% deles admitiam ter tido, pelo menos, uma forma de má conduta científica, 42% dos quais tinham falsificado dados e tinham estado envolvidos em plágios. Estes investigadores atribuíram a sua má conduta às inadequações que julgavam existir nas regras e orientações institucionais (25). Isto salienta a importância de se estabelecerem códigos de boas práticas científicas e de se criarem conselhos de revisão para investigação de alegações que surgem em instituições de investigação.

Todos os membros da comunidade académica têm uma responsabilidade importante pela comunicação de suspeitas de má conduta em investigação. Este processo pode ser promovido se as instituições aumentarem a protecção dos denunciadores. Além disso, os investigadores, as instituições ou os patrocinadores acusados de má conduta ou de violação das orientações éticas devem ser investigados pela comissão de ética para a investigação e denunciados à agência nacional competente, às instituições patrocinadoras e às entidades financiadoras. As consequências de má conduta comprovada em investigação variam entre um processo judicial, sobretudo nos casos de falsificação ou de plágio, e a restituição como, por exemplo, a obrigação de apresentar um pedido público de desculpas ou a devolução de dinheiro que tenha sido recebido (31). Outras penalidades podem incluir a desqualificação de prestação de serviço em comissões consultivas ou de revisão por pares, a proibição de realização de investigação e o despedimento.

7. Conclusão: resumo das recomendações

Na sua forma mais básica, a conduta ética na investigação tem as suas raízes nos imperativos do valor da investigação para a sociedade, a comunidade de acolhimento, a validade científica, a selecção justa dos temas com um rácio favorável de risco-benefício e uma profunda revisão independente. Ao determinar como interpretar as diferentes orientações éticas, os investigadores da saúde precisam de estar cientes de que a investigação internacional se destina a aumentar os conhecimentos médicos colectivos e deve proteger tanto as populações dos países industrializados, como as dos países não industrializados.

Existem muitas opções que se podem instituir para melhorar a conduta ética da investigação em África e noutras regiões de baixos rendimentos. Em primeiro lugar, os investigadores da saúde têm de assumir a responsabilidade de garantir a protecção dos direitos dos participantes nos ensaios. Têm também de se comprometer a cumprir o protocolo de investigação, realizando a investigação pessoalmente, informando os doentes de que os fármacos estão a ser utilizados para fins experimentais, garantindo o consentimento informado, relatando eventos adversos e quaisquer alterações no protocolo do estudo ou quaisquer problemas inesperados (9,32). Estas regras podem ser adaptadas pelas agências governamentais em regiões de poucos recursos, para garantir a responsabilização e um sentido de responsabilidade moral. Deverá também incluir-se um curso de ética na investigação dentro da licenciatura para os estudantes de medicina e de áreas similares, para fomentar o amadurecimento de futuros profissionais de investigação médica mais “cientes da ética”.

Uma vez que as estimativas indicam que mais de 80% das comissões ou os conselhos de revisão ética em países de baixos e médios rendimentos têm uma categoria abaixo do normal, a criação de conselhos de revisão em instituições locais deve constituir uma alta prioridade para esses países. Mas uma comissão local de revisão pode ainda precisar de apoio de conselhos de revisão de instituições patrocinadoras externas, nomeadamente para tratamento de questões controversas e para a selecção e formação dos seus membros. Até que a comissão de ética seja criada e esteja totalmente funcional no local, uma comunicação feita com regularidade entre os patrocinadores e os conselhos institucionais de revisão fornecerá a educação tão necessária e ajudará o conselho institucional local a formar capacidades em ética na investigação. Isto permitirá que se abram vias para que os patrocinadores externos possam adquirir conhecimentos sobre a legislação e regulamentação do país em que se vai realizar o estudo. Os conselhos de revisão eficientes exigem membros que tenham recebido formação em princípios éticos e que estejam envolvidos em acções de formação contínua para actualização dos seus conhecimentos (33). Os cursos *online* têm sido sugeridos como meio acessível e comprovado de educação de investigadores locais (34) e seriam também benéficos para os patrocinadores internacionais. Um projecto-piloto na Nigéria está a avaliar o uso de educação à distância para desenvolvimento de orientações nacionais de ética (34). Esse modelo utiliza um módulo *online* para a educação em ética, com base no Código Nacional de Ética na Investigação em Saúde, desenvolvido e validado na página do CITI na Internet. Este método

de formação à distância e acessível pode ser adoptado por outros países que procuram expandir as suas actividades de investigação.

O respeito, a dignidade e o bem-estar dos participantes na investigação devem começar pelas autoridades políticas e científicas africanas. Estas têm de reconhecer a necessidade da conduta ética na investigação como um elemento essencial para a melhoria dos cuidados de saúde. Nesta conformidade, cada país deve ter um conjunto de regras e de regulamentos para orientação da investigação em seres humanos, com base em directrizes reconhecidas internacionalmente, que podem ser adaptadas às normas culturais e tradicionais. Os representantes da comunidade devem estar envolvidos no aconselhamento sobre as aplicações socioculturais dos direitos da investigação internacional, bem como nas diversas fases do planeamento e da execução da investigação. Este envolvimento promoverá um sentimento de propriedade por parte da comunidade local, sensibilizando-a para a necessidade da investigação e de um melhor entendimento da investigação, bem como para melhorar a participação na investigação e a aceitação dos seus resultados. Isso garantirá a divulgação eficaz da informação sanitária, a criação de documentos adequados sobre o consentimento informado em linguagem simples compreendida pela comunidade e um recrutamento, retenção e seguimento eficaz dos envolvidos no estudo. Os representantes da comunidade devem ser pessoas oriundas da população do estudo e que compreendem a legislação e os valores culturais locais, tais como as características religiosas e o papel do género (35). Os investigadores locais têm de levar a sério a responsabilidade da salvaguarda das suas comunidades e começar a exigir o cumprimento de elevadas normas éticas. Para conseguirem isto, precisam de receber formação em ética e direitos humanos, no que se refere à saúde e investigação nas línguas locais. A conduta ética da investigação deve ser considerada como um valor para a estrutura da sociedade no seu todo.

A globalização da investigação deve ter como objectivo minimizar a disparidade na saúde entre países desenvolvidos e países em desenvolvimento. Os participantes na investigação em África e noutras regiões com poucos recursos são frequentemente mais vulneráveis à exploração, devido à combinação de pobreza com a iliteracia e com a inacessibilidade a cuidados de saúde. Para evitar a exploração, os ensaios realizados nessas regiões devem ser dirigidos às necessidades locais de saúde das populações dessa região. Algumas formas básicas de garantir isso são a redução dos incentivos que aumentam a pressão sobre os possíveis participantes, levando-os a praticar actos que lhes podem ser prejudiciais. Uma compensação aceitável por tempo ou salários perdidos e o custo dos transportes são, regra geral, apropriados, mas devem ser previamente aprovados pela comissão local de ética (36). Por outro lado, deve obter-se o consentimento informado, escrito de preferência ao nível do sexto ano por cada participante e o protocolo de investigação deve ser explicado em pormenor, incluindo a descrição dos riscos (37). Os participantes devem também ser bem esclarecidos se não se esperar qualquer benefício imediato da investigação. Estes esforços, bem como outras salvaguardas abordadas neste capítulo, melhorarão o entendimento da investigação pelos participantes, encorajarão a colaboração e não a exploração das nações em desenvolvimento e garantirão que os países de baixos e médios rendimentos aumentem a sua capacidade de investigação e a promoção da saúde das suas próprias populações.

Referências

1. Steneck NH. *ORI Introduction to the Conduite responsable de la recherche*. Édition révisée d'août 2007, Office of Research Integrity, Dept. of human and health services (<http://ori.dhhs.gov/sites/default/files/rcrintro.pdf>).
2. Fang FC, Steen RG, Cassadevall A. Misconduct accounts for a majority of retracted scientific publications. *PNAS* 9 octobre 2012 109(41).
3. Perinatal HIV intervention research in developing countries workshop participants: science, ethics and the future of research into maternal infant transmission of HIV-1. *Lancet*, 1999, 353:832–835.
4. Lenzer J. Secret report surfaces showing that Pfizer was at fault in Nigerian drug tests. *BMJ*, 2006, 323:1233.
5. *Report/53630/Nigeria, Trialof-tenofovir-as-an-antiretroviral prophylactic agent against HIV sex workers* (www.irinnews.org/).
6. Bhutta ZA. Ethics in international health research: a perspective from the developing world. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 2002, 80:2.
7. *Nuremberg Code: trials of war criminals before the Nuremberg Military Tribunal under Control Council Law No. 10* Nuremberg, octobre 1946 – avril 1949. Washington, DC: US GPO 1949–1953.
8. *The Belmont report: the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*. 1979. (<http://www.hhs.gov/ohrp/policy/belmont.html>)
9. *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. (www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html).
10. Lyod-Roberts S. Have India's poor become human guinea pigs? *BBC News Magazine*, 31 octobre 2012.
11. OMS. Investing in health research. In: Benater et al. *International affairs* 2003, 1999, 79:107–138.
12. Hyder AA, Wali SA. Ethical review of health research: a perspective from developing country researchers. *J. of Medical Ethics*, 2004, 30:68–72.
13. Falusi AG, Olopade OI, Olopade CO. Establishment of a standing ethics/institutional review board in a Nigerian university: a blueprint for developing countries. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, 2007, 1:21–30.
14. Kiriga JM, Wambebe C. Status of national research bioethics committee in the WHO African Region. *BMC Medical Ethics*, 2005, 6:10.
15. World Health Organization's Division of Tropical Disease Research. Developing the ethical review process. *TDR News* 61, February 2000 (<http://www.who.int/tdr/publications/tdrnews/news61/ethical.htm>, consulté en novembre 2000).
16. Kass N, Hyder A. Attitudes and experiences of US and developing country investigators regarding US human subject regulations. In: *NBAC ethical and policy issues in international research II*, 2001, B–51.
17. Nyika A, Kilama W. Composition training needs and independence of ethics review committees across Africa: are the gatekeepers rising to the emerging challenges? *J. of Medical Ethics*, 2009, 35(3): mars.
18. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*, 2000, 283(20):2701–2711.

19. Macklin R. *Double standards in medical research in developing countries*. Cambridge University Press, 2004.
20. Lemmens T. Liclur Bioethics for clinicians: 17: Conflict of interest in research education and patient care. *CMAJ*, 1998,159:960–965.
21. Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS, Conflict of interest in the debate over calcium channel antagonist. *New England Journal of Medicine* 1998, 338(2):101–106.
22. Lexchin. Meta-analysis of 30 conflict of interest studies. *BMJ*, 2003, 326:1167–1170.
23. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: writing and Editing for Biomedical Publication. Publication Ethics: Sponsorship, Authorship, and Accountability: International Committee of Medical Journal Editors Updated avril 2010.
24. University of Michigan health system (13 mai 2009) 29% of cancer studies report conflict of interest. Science Daily. Récupéré.
25. Okonta P, Rossouw T. Prevalence of Inconduite scientifique among a Group of Researchers in Nigeria. *Developing World Bioethics*. 2012, doi: 10.1111/j.1471–8847.2012.00339.x
26. Davidoff F. Who is the author? Problems with Biomedical authorship and some possible solutions from the task force on authorship, février 2000.
27. Smith J. Gift authorship: a poisoned chalice? *BMJ*, 1994
28. *Guidelines for the conduct of research in the intramural research program at National Institutes of Health*. 4^e édition, mai 2007.
29. Smith R. What is Research Misconduct? A background paper prepared for the joint consensus conference on misconduct in biomedical research ([http://www.rcpe.ac.uk/publications/articles/supplement7_misconduct/C what is research misconduct.pdf](http://www.rcpe.ac.uk/publications/articles/supplement7_misconduct/C%20what%20is%20research%20misconduct.pdf))
30. Rennie D, Flanagan A. Authorship! Authorship! Guests, ghosts, grafters, and the two sided coin. *JAMA*, 1994, 24:467–471.
31. Price A. *Cases of plagiarism handled by the United States office of research integrity 1992–2005* Vol 1, 2006.
32. Food and Drug Administration. *The globalization of clinical trials*. p.12
33. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects, Council for International Organizations of Medical Sciences (www.cioms.ch/publications/guidelines/guidelines_nov_2002_burb.html)
34. Ogunrin Olubunmi A, Ogundiran Temidayo O. Development and pilot testing of an online module for ethics education based on the Nigerian national code for health research ethics. *BMC Medical Ethics*, 2013, 14:1 doi:10.1186/1472-6939-14-1.
35. *National code of health research ethics*. Nigeria, ministère fédéral de la Santé. 2007 (<http://www.nhrec.net>).
35. Vanderpool HY. *The ethics of research involving human subjects*. Fredrick, MD, University Publishing Group, 1996:235–260.
37. Flory J, Emmanuel E. Interventions to improve participants' understanding in informed consent for research. *JAMA*, 2004, 292:1593–601.
38. *Guidelines for the conduct of research in the intramural programme at NIH* (www.nih.gov/campus/irnews/guidelines.htm).
39. Schwartz PJ. Integrity of research: individual and institutional responsibility. In: *Principles and practice of clinical research*, 2^e édition. 39–46.
40. National Commission for the Protection of Human subjects of Biomedical and Behavioral Research. Belmont report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Washington (DC): Government printing office, 1988 GPO 887–809.

41. Bayer R. The debate over maternal fetal HIV transmission prevention trials in Africa, Asia and the Caribbean: racial exploitation or exploitation of racism? *American Journal of Public Health*, 1998, 88(4):567–570.
42. Lavery J et al. eds. Ethical issues in international biomedical research: a casebook. New York, Oxford University Press, 2007.
43. Nuffield. Ethics of research Box 71, note 2, 87.
44. Ntariyike D. Africa blamed for tolerating unethical clinical trials. *World Federation of Science Journalist*, 12 juillet 2011.
45. Tilburt J, Ford JG. Applying justice in clinical trials for diverse populations. *Clinical Trials*, 2007, 4(3): 264–269.
46. *National Institutes of Health (NIH) policy and guidelines on the inclusion of women and minorities as subjects in clinical research*, octobre 2001.
47. David W, Grady C. Ethical issues in research with vulnerable populations. Département de bioéthique du NIH.
48. Ezeome ER, Simon C. Ethical problems in conducting research in acute epidemics: the Pfizer meningitis study in Nigeria as an illustration. *Developing World Bioethics*, 2010, 10:1–10. doi: 10.1111/j.1471–8847.2008.00239.x
49. Goodin R E. *Reasons for welfare: the political theory of the welfare state*. Princeton University Press, 1988.
50. Emmanuel EJ, Wendler D. What makes clinical research in developing countries ethical? benchmarks of ethical research. *J. of Infectious Diseases*, 2004:189 (1^{er} mars).
51. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *Ethical considerations in HIV preventive vaccine research*, 2000.
52. United Nations Development Programme. *Human development report 2003: Millennium Development Goals: a compact among nations to end human poverty*. New York, 2003.
53. Loi nationale n°61 sur la santé de 2003, section 73(2).
54. Ikigura JK, Kugu M. Health research ethics review and heads of institutional ethics committees in Tanzania. *Tanzania Health Research* 2007, 9:154–158.
55. Macrina FL. *Scientific integrity: an introductory text with cases*. Washington DC, ASM Press, 2000.
56. De Young K, Nelson D. Latin America is ripe for trials and fraud: frantic pace could overwhelm controls. *Washington Post*, 21 décembre 2000, A:1.
57. Shapiro DW, Wenger NS. The contributions of authors of multi-centered biomedical papers. *JAMA*, 1994, 27:438–442.
58. Bhopal R, Rankin J. The vexed question of authorship views of researchers in a British medical facility. *BMJ* 1997, 314(5), avril.
59. Sumathipala A, Siribaddana S, Patel V. Underrepresentation of developing countries in the research literature: ethical issues arising from a survey of five leading medical journals. *BMC Medical Ethics*, 2004, 5:5.
60. Muula A. Medical journals and authorship in low income countries. *Croat. Med J.*, 2008, 49:681–3.
61. Buon J. Science ethic education: effects of a short lecture on plagiarism on the knowledge of young medical researchers. *PubMed*, 2012, 17(3):570–574.
62. Principles and practice of clinical research: Integrity in research: *Individual and institutional responsibility* by Schwartz JP. Deuxième édition, 2007

Capítulo 5

Processo de atribuição de bolsas

Damali Martin e Makeda Williams

Organização do Capítulo

1. Introdução
2. Comunicação com o responsável pelo programa
3. Elaboração de uma candidatura a bolsa
4. Modo de selecção das bolsas a atribuir pelas agências
5. Gestão das bolsas
6. Resumo

Apêndice: processo de atribuição de bolsas dos NIH a cientistas internacionais

1. Introdução

Os progressos obtidos na luta contra o cancro devem-se principalmente ao processo sistemático de: identificar as questões necessárias para se compreender a biologia básica da doença; aplicar este conhecimento aos estudos clínicos e populacionais; recolher, catalogar e analisar os dados em várias populações e cenários clínicos; e continuar a formar novos investigadores que possam contribuir para acelerar estes esforços. Este processo depende da geração de ideias inovadoras, práticas e exequíveis, com base nos conhecimentos existentes, mas com a promessa de expandir os conhecimentos, no sentido de reduzir a mortalidade e a morbilidade devidas ao cancro e a outras doenças. Todo este esforço de investigação sobre o cancro tem exigido uma injeção significativa de fundos públicos e privados. O processo de distribuição de fundos é competitivo, o que tem permitido apoiar as áreas científicas de maior mérito.

As bolsas de investigação são o principal veículo de atribuição de financiamento à investigação, para apoio às ideias científicas propostas pelos investigadores. Em geral, a maioria das instituições oferece duas vias principais para se obter apoio à investigação, quer seja financiamento interno ou externo. O financiamento interno é dinheiro fornecido directamente pela instituição ao seu pessoal, para que este realize investigação. Este financiamento, regra geral, suporta os salários dos investigadores e fornece os recursos necessários, tais como equipamento, espaço, infra-estruturas e material básico de laboratório. O financiamento externo pode ou não exigir a apresentação de propostas específicas para novas ideias e constitui o financiamento de base para a investigação. Na maioria das instituições africanas, o financiamento interno da investigação é limitado, podendo ser o único financiamento historicamente fornecido para apoio à investigação.

O financiamento externo, que é dinheiro proveniente de uma fonte externa de uma instituição ou de uma agência financiadora, exige sempre a apresentação de uma proposta específica. Este financiamento é extremamente competitivo e requer a observância de critérios muito rígidos, assim como o apoio institucional e infra-estruturas de investigação, incluindo o apoio administrativo aos cientistas. O financiamento externo poderá exigir uma história de financiamento bem sucedida. De

modo geral, o financiamento da investigação exige uma demonstração da viabilidade da abordagem, alguns dados preliminares e confiança nas capacidades do investigador. Por essa razão, é preferível começar por usar o financiamento interno para desenvolver dados preliminares ou abordar agências que possam fornecer capital de arranque para projectos-piloto. Em África, este financiamento pode ser fornecido pela Organização Africana para a Investigação e Formação na área do Cancro, através do seu programa *Beginning Investigator Grant for Catalytic Research* (BIG CAT).

Na generalidade, o financiamento externo divide-se muitas vezes em duas subcategorias: financiamento por iniciativa do investigador e financiamento solicitado por uma agência. O financiamento por iniciativa do investigador apoia um largo espectro de investigação baseado inteiramente nas ideias científicas apresentadas pelo investigador. O financiamento solicitado por uma agência apoia a investigação em áreas vastas ou definidas, para as quais uma agência solicitou especificamente propostas. Independentemente do tipo de proposta de investigação, é importante compreender os processos detalhados, os requisitos administrativos, os calendários e os procedimentos de uma candidatura a financiamento bem sucedida. Normalmente, muitas agências de financiamento têm pessoal ou responsáveis por programas que são a primeira fonte de informação sobre as questões científicas, de financiamento e programáticas e que ajudarão a orientar os investigadores em todo o processo de candidatura.

2. Comunicação com o responsável pelo programa

Muitas vezes, pede-se aos investigadores que “contactem o responsável pelo programa”, antes de iniciarem o processo de elaboração da sua candidatura a uma bolsa; contudo, muito poucos investigadores principais o fazem. Os investigadores apresentam várias justificações para isso, desde “Eles (responsáveis pelo programa), provavelmente, iriam rejeitar a minha proposta” até “Não sei o que dizer” (1). A ideia de falar com um responsável pelo programa poderá intimidar os cientistas, especialmente aqueles que estão a iniciar a sua carreira. No entanto, comunicar e manter uma relação profissional com o responsável pelo programa é fundamental para o êxito de uma candidatura. Um responsável pelo programa pode ajudar o investigador a determinar se a proposta é bem adequada ao programa, pode orientar o investigador para uma via adequada de financiamento ou fornecer informação útil sobre as tendências da investigação (1). Apresentam-se abaixo algumas indicações sobre o modo de comunicar eficazmente com o responsável pelo programa.

Antes de contactar o responsável pelo programa:

Procurar saber qual a sua área de especialidade, para ter a certeza de que ela se adequa às ideias de investigação a apresentar. Isso minimizará a quantidade de informações necessárias para redigir a proposta e assegurará que o candidato recebe o aconselhamento que o ajudará a levar por diante a sua investigação.

Redigir um breve resumo que descreva o projecto de investigação. Essa descrição deve incluir informação de base que conduza logicamente à hipótese, objectivos específicos do estudo, resultado pretendido e estudos futuros que possam seguir-se. O investigador deverá igualmente apresentar uma breve explicação sobre o modo como a investigação se ajusta à missão da agência financiadora e como fará avançar a área da ciência nos três a cinco anos subsequentes.

A referida descrição não deverá exceder duas páginas. Tentar incluir o cerne da questão na primeira página. No caso de haver dificuldades em expressar as ideias em duas páginas, será necessário repensar a proposta.

Quando contactar o responsável pelo programa:

Usar sempre primeiro o correio electrónico. Na mensagem, apresentar claramente as questões e as observações de interesse, o tipo de feedback pretendido e o tempo disponível para reuniões nas semanas seguintes. Será também útil enviar uma breve descrição do projecto que se preparou. Conceder ao responsável pelo programa aproximadamente uma semana para responder, visto que ele provavelmente receberá várias mensagens electrónicas deste tipo por dia e precisará de tempo para ler e responder devidamente a cada pedido.

Quando se receber a resposta, esta deve ser lida com atenção. Se o responsável pelo programa recomendar que se contacte outra pessoa, deve acatar-se essa recomendação. Perguntar ao responsável pelo programa se não há problema em referir o seu nome na mensagem electrónica a enviar ao responsável pelo programa seguinte. Se o responsável pelo programa pretender obter mais informações, agendará normalmente uma chamada telefónica.

Não telefonar ao responsável pelo programa sem aviso prévio. Os responsáveis pelos programas estão normalmente muito ocupados e, muitas vezes, trabalham com prazos muito apertados. Por outro lado, precisarão de tempo para se preparem para a conversa telefónica. Se lhe telefonar sem pré-aviso, ele poderá não conseguir dedicar o tempo que a ideia da investigação merece, o que poderá vir, a longo prazo, a prejudicar a proposta. Se tiver de lhe telefonar, usar essa oportunidade para marcar um encontro com a duração adequada, para uma discussão construtiva sobre o projecto.

Ao falar com o responsável pelo programa:

Discutir o projecto de investigação apresentado, no contexto do interesse da agência, e tentar mostrar de que modo o projecto contemplará os objectivos ou a missão da agência financiadora.

Discutir como o projecto de investigação proposto contribuirá para os progressos nessa área.

Não promover o projecto, criticando a investigação já realizada nesse domínio, porque poderá estar a criticar a investigação já apoiada pelo próprio responsável. Cingir-se aos aspectos apelativos da proposta.

Depois de se falar com o responsável pelo programa:

Enviar uma mensagem de agradecimento.

Quando houver receio de comunicar com o responsável pelo programa, pedir aconselhamento a um mentor ou investigador sénior, ou pedir para participar numa conversa entre o investigador sénior e o responsável pelo programa. Por outro lado, poder-se-á praticar uma dramatização com alguém que tenha experiência em falar com responsável pelo programa, até haver à-vontade suficiente para prosseguir sozinho.

3. Elaboração de uma candidatura a bolsa

Conselhos gerais para elaborar a proposta

Uma proposta para bolsa é, acima de tudo, um documento de planificação, em que se apresenta à agência financiadora informação sobre o contexto do problema específico (hipótese) que se pretende abordar, juntamente com informação de apoio, a partir de uma análise imparcial de literatura. Por outro lado, deverão apresentar-se sugestões para enfrentar o problema e alguns dados contextuais que tenham sido gerados de forma independente para apoiar a hipótese. Este documento de planificação deverá também mostrar a viabilidade da abordagem proposta para demonstrar as competências e os conhecimentos necessários para abordar com êxito o problema. Será também importante realçar que a proposta é, muitas vezes, uma de muitas revistas por peritos na área e que estão eles próprios envolvidos em pesquisas semelhantes ou muito familiarizados com os progressos actuais nesse domínio. Por isso, o sucesso da proposta está muito dependente da qualidade e da atenção dedicada a pormenores específicos.

As ideias são o elemento mais importante da fase preliminar do trabalho para o êxito de uma candidatura. Essas ideias deverão desenvolver um tema de investigação único e inovador que tenha impacto na correspondente área. Isto requer “pesquisar sobre a pesquisa”, para verificar se o tema da investigação, caso venha a ter uma resposta bem sucedida, poderá colmatar alguma lacuna nesse domínio e ter impacto significativo sobre a prática clínica, a saúde pública ou o conhecimento científico. Isso envolve a monitorização e a consulta da literatura no domínio em causa e a criação de uma rede de colegas positivamente críticos, com quem se possa discutir abertamente as ideias e aperfeiçoá-las para as tornar mais sólidas e mais claras. Fazer uma pesquisa na literatura ajudará ainda a encontrar apoio para as ideias e a preparar um contexto seguro que ilustre a relevância do problema que está em discussão. É aconselhável não retomar temas de investigação anteriormente publicados, pois o seu financiamento é improvável, a menos que se possa demonstrar por que motivo esses dados deverão ser reanalisados.

Estabelecida a confiança no tema da investigação e nos objectivos globais, o passo seguinte será conceptualizar os elementos-chave do plano de investigação, que são os objectivos específicos e as hipóteses, o contexto e a relevância, a análise da literatura e dados preliminares, a concepção e a metodologia da investigação, orçamentação, prazos e considerações éticas. Alguns investigadores começam por um documento de planificação, o qual serve de matriz dos passos específicos a tomar para atingir os objectivos do trabalho proposto, e identifica a equipa de actores necessários para ajudar a atingir o objectivo. O planeamento deverá incluir a avaliação dos recursos da instituição em causa, potenciais colaboradores e mentores, assim como outros recursos tangíveis e necessários. Em seguida, deverá reunir-se uma forte equipa de investigação, formada por cientistas e administradores, que sejam peritos no tema a investigar. A equipa de investigação irá trabalhar em conjunto, pelo que será preciso o contributo de cada um e as críticas construtivas de todos para o plano de investigação, antes da sua apresentação. Por outro lado, deverá pedir-se a opinião de mentores ou investigadores experientes sobre o plano de investigação. É igualmente aconselhável contactar o responsável pelo programa durante esta fase. Por fim, devem rever-se as normas e requisitos da candidatura, que dizem respeito ao formato, orçamento, síntese biográfica, apêndices, etc., juntamente com as prioridades de investigação da instituição financiadora, para que se possa planear com eficácia, antes de apresentar a proposta. A Caixa 1 apresenta uma lista das perguntas que servirão de guia, durante a fase inicial de planeamento da proposta.

Caixa 1: Perguntas do documento de planificação

Qual o estado actual da ciência?

Que lacunas existem na investigação? O que diz a literatura sobre essas lacunas?

Isto já foi feito anteriormente? Em caso afirmativo, foi eficaz? Porquê ou por que não?

Quais são as necessidades significativas a tentar satisfazer e qual o potencial impacto se o candidato o conseguir?

O impacto será sentido a nível local, estatal ou nacional?

Existe a probabilidade de que a proposta produza um novo conceito ou confirme um conceito já existente?

A investigação proposta conduzirá a outros estudos significativos? Quais são alguns dos potenciais futuros passos se o candidato tiver êxito?

Que agências financiadoras estão interessadas neste problema? A resolução deste problema cabe na sua missão ou áreas de interesse?

Quais são as questões ou objectivos desta investigação? Quais são as hipóteses que ajudarão a abordar as questões ou objectivos da investigação? Há evidências que sustentem a hipótese?

Os objectivos são lógicos e ajudam a abordar as hipóteses?

O candidato está habilitado a executar este projecto? De que conhecimentos precisa e como poderá obtê-los? Tem colaboradores que possam colmatar as lacunas de conhecimentos e que sejam qualificados e competentes?

Como executar o estudo? Quais os melhores procedimentos a adoptar e serão eles adequados ou exequíveis para a investigação?

Elementos-chave de um plano de investigação

Para ser competitivo em termos de financiamento, todos os planos de investigação deverão incluir os seguintes elementos-chave na candidatura (2):

Resumo

Normalmente, com 200 a 300 palavras, o resumo fornece uma breve sinopse do tema, objectivos, relevância e metodologia da investigação. É esta a oportunidade de causar uma boa primeira impressão, especialmente para os avaliadores que poderão não ler a proposta de candidatura na totalidade. Por outro lado, certas agências, como os Institutos Nacionais de Saúde, usarão o resumo para apresentar o projecto à competente secção de estudo e ao responsável pelo programa. Por essa razão, é importante que o resumo seja claro e capaz de se impor por si só, independentemente da proposta. Certificar-se da utilização de palavras e expressões-chave e não usar abreviaturas.

Objectivos específicos

Os objectivos específicos são o foco e os objectivos do plano da investigação. Por outras palavras, os objectivos específicos referem claramente o que irá ser feito, de modo a responder ao tema de investigação proposto. Eles serão orientados e mensuráveis. Além disso, deverão ser concluídos dentro do prazo especificado na proposta. Geralmente, é bom limitar os objectivos específicos a um máximo de quatro, pois demasiados objectivos podem parecer excessivamente ambiciosos. Os objectivos específicos podem ser acompanhados de uma breve introdução ou resumo acerca da natureza e da importância do tema da investigação e da hipótese que serão testados. Certificar-se de que a hipótese, assim como a correspondente finalidade do estudo, é evidente, não devendo ficar escondida no texto da candidatura.

Poderá ser mais fácil dividir a secção dos objectivos específicos em duas partes. A primeira parte, ou o corpo da secção, deve abrir com três ou quatro ideias criativas que captem, de facto, a atenção do avaliador. Em especial, deverá declarar-se aquilo que se conhece acerca da áreas de interesse da investigação, bem como aquilo que se desconhece e por que motivo essa falta de conhecimento é importante e deve ser estudada. Além disso, poder-se-á declarar o objectivo geral do plano científico e o objectivo específico da proposta. Esta secção pode também ser usada para uma descrição sumária dos recursos que estiverem disponíveis e que ajudarão a atingir o objectivo da proposta. A Caixa 2 apresenta um exemplo do texto de um objectivo específico.

A segunda parte da secção sobre objectivos específicos representará cada um dos objectivos e a hipótese que ele irá testar. Alguns investigadores poderão optar por incluir a hipótese nula, mas isso poderá não ser necessário. Certificar-se de que os objectivos específicos estão organizados pela ordem do processo de investigação. Os objectivos específicos estarão provavelmente relacionados uns com os outros, mas é importante que não dependam uns dos outros; isto é, a capacidade de trabalhar sobre o segundo e o terceiro objectivos específicos não deverão depender da capacidade de concluir com êxito o trabalho sobre o primeiro. Este erro é normalmente um enorme obstáculo, podendo prejudicar o entusiasmo pela investigação. Ao definir os objectivos específicos, devem usar-se termos como “desenvolver”, “comparar” e “investigar”. Os objectivos específicos podem também ser acompanhados por objectivos secundários, mas é preciso ter cuidado com isso. Se, por acaso, houver mais do que dois objectivos secundários para um objectivo específico, o objectivo específico poderá não ser tão focalizado como deveria e, provavelmente, será preciso repensá-lo. Consultar na Caixa 3 um guia para ajudar a definir os objectivos específicos.

**Caixa 2.:Definir objectivos específicos: texto de um objectivo específico
(fornecido por Rebbeck, TR)**

As mutações herdadas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* (*BRCA1/2*) estão associadas a um maior risco de desenvolver cancro da mama e do ovário. Está ainda bem documentado que as exposições relacionadas com hormonas alteram o risco de cancro da mama. O uso de ooforectomia bilateral profiláctica (OBP) reduz significativamente o risco quer de cancro da mama quer de cancro do ovário nas portadoras da mutação *BRCA1/2* (Rebbeck 1999, Rebbeck 2002, Kauf 2002). A redução do risco de cancro da mama após OBP é provavelmente devida à ablação das hormonas do ovário. Outras exposições hormonais, incluindo o uso de contraceptivos orais, o uso da terapêutica de substituição hormonal (TSH) e a história da saúde reprodutiva, parecem também influenciar o risco de cancro da mama, em mulheres da população em geral e das que são portadoras de mutações *BRCA1/2*. Finalmente, os genes envolvidos no metabolismo das hormonas esteróides, incluindo o receptor de androgénio, *AIB1*, e o receptor de progesterona, podem alterar o risco de cancro da mama nas portadoras da mutação *BRCA1/2* (Rebbeck 1999, 2000, Runnebaum 2001, Narod 202).

Declarações
iniciais e o que se
sabe

Estas observações sustentam que a exposição hormonal, incluindo o uso de OBP e o uso de TSH pós-OBP, podem modificar o risco de cancro da mama em portadoras da mutação *BRCA1/2*. Actualmente, a OBP é largamente recomendada nas mulheres portadoras da mutação *BRCA1/2*, após a conclusão do parto. Devido a questões ligadas à qualidade de vida (como afrontamentos e distúrbios do sono) e ao risco de osteoporose associada à menopausa prematura, a TSH é frequentemente usada na sequência da OBP. No entanto, existem apenas dados muito limitados referentes à oportunidade desta cirurgia, relativamente a eventos de saúde reprodutiva, ou ao tipo e oportunidade do subsequente uso de TSH. São necessários urgentemente mais dados para ajudar a orientar estas decisões clínicas.

O que não se sabe
e por que motivo
o conhecimento é
importante

O objectivo desta proposta é compreender a relação entre exposições hormonais clinicamente relevantes (inclusive OBP, uso de TSH e história da saúde reprodutiva) e o risco de cancro da mama, em portadoras da mutação *BRCA1/2*. Será avaliada a relação entre a OBP, a TSH e outros factores com o risco subsequente de cancro da mama, sendo ainda avaliados marcadores do tumor da mama que possam esclarecer as vias biológicas da carcinogénese da mama, em resposta à exposição hormonal. Os dados gerados por esta proposta ajudarão à tomada de decisões clínicas acerca do tipo, oportunidade e duração do uso de TSH pós-OBP, e fornecerão dados sobre os marcadores tumorais que irão esclarecer a base biológica para avaliação do risco, prevenção e tratamento do cancro da mama associado aos *BRCA1/2*.

Objectivo geral a
longo prazo e
objectivo geral
para a
proposta

Na bolsa que financiámos anteriormente (RO1-CA83855), desenvolvemos os recursos do Consórcio Multicentros PROSE ("Prevenção e Observação de Parâmetros Cirúrgicos"), que recolheu dados de quase 2 000 portadoras da mutação *BRCA1/2* prospectivamente identificadas. Assim, temos amplas capacidades para o recrutamento prospectivo em curso e avaliação dos factores clínicos e biológicos associados à redução do risco do cancro ligado aos *BRCA1/2*. Estes recursos e os nossos dados preliminares motivam os seguintes objectivos específicos nesta proposta de renovação de bolsa.

Existem recursos e
capacidades para
fazer a
investigação?

Caixa 3. Secção de definição dos objectivos específicos : objectivos específicos com hipótese (fornecido por Rebbeck, TR)

Objectivo específico 1: Avaliar o efeito do uso da TSH pós-OBP na redução do risco do cancro da mama.

Hipótese Nula 1.1: O uso a curto prazo da TSH pós-OBP não altera a magnitude da redução do risco de cancro da mama, conferida pela OBP.

Hipóteses Nula 1.2: O tipo de uso da TSH pós-OBP (por exemplo, terapêutica combinada de estrogénio/progesterona vs. uso de estrogénio sem oposição) não afecta a magnitude da redução do risco de cancro da mama, conferida pela OBP.

Objectivo específico 1 com hipótese a testar

Objectivo específico 2: Avaliar se a oportunidade da OBP relativamente à idade e eventos reprodutivos afecta a magnitude da redução do risco de cancro.

Hipótese Nula 2.1: A magnitude da redução do risco de cancro da mama é independente da oportunidade da OBP.

Hipótese Nula 2.2.: A magnitude da redução do risco de cancro do ovário é independente da oportunidade da OBP.

Objectivo específico 2 com hipótese a testar

Objectivo específico 3: Avaliar o efeito da TSH e da OBP sobre as características histopatológicas e baseadas em biomarcadores dos tumores da mama, considerando os tumores causados por mutações herdadas BRCA1 e BRCA2, em separado.

Hipótese nula 3.1: As características do tumor da mama não diferem entre as mulheres diagnosticadas com cancro da mama após OBP, quando comparadas com as mulheres que não foram submetidas a OBP.

Hipótese nula 3.2: O uso de TSH pós-OBP não influencia as características do tumor da mama.

Objectivo específico 3 com hipótese a testar

Em conclusão, os Objectivos 1 e 2 dizem respeito a questões clínicas importantes na gestão do risco de cancro associado a BRCA1/2 e o Objectivo 3 estabelecerá um fundamento biológico para uma melhor compreensão do risco e prevenção do cancro da mama, em portadoras da mutação BRCA1/2. Colocamos a hipótese de que a OBP, o uso de TSH e a história reprodutiva possam influenciar tanto as manifestações clínicas como as biológicas do risco de cancro, em mulheres que tenham herdado uma mutação no BRCA1 ou BRCA2.

Declaração final com impacto na saúde pública

Contexto e relevância

Esta secção inclui partes da pesquisa da literatura, realizada durante a elaboração do documento de planificação. Nesta secção, será apresentada uma análise ou história e principais resultados, ou ainda conhecimentos actuais na área de interesse da investigação. Deverão apresentar-se também as lacunas científicas existentes, cujo modo de abordagem deverá também surgir naturalmente na proposta. Deve salientar-se a relevância da proposta de investigação e o modo como, após a sua conclusão, ela exercerá impacto na área científica, prática clínica ou saúde pública. Não se trata de uma oportunidade para escrever nenhuma dissertação sobre investigação; por esse motivo, deverão destacar-se apenas os pontos que ajudarão a aprovar a proposta, uma vez que os avaliadores, muito provavelmente, estarão familiarizados com a área da investigação. Por outro lado, é preciso que a literatura referida seja a mais recente. Se houver acesso à lista de revisores científicos na investigação em causa, será certamente uma vantagem incluir as suas publicações na secção do contexto.

Dados preliminares

Nem todas as agências financiadoras ou anúncios de financiamento exigirão que o investigador principal apresente dados preliminares. No entanto, se esses dados forem exigidos, é muito importante que eles sustentem de facto a hipótese ou o tema da investigação. É por isso necessário prestar especial atenção à selecção dos dados. Não se devem apresentar dados preliminares sem necessidade, pois isso reduzirá o impacto da proposta e, provavelmente, deixará os avaliadores perplexos e confusos. Por outro lado, deverão apresentar-se dados que demonstrem capacidades para atingir os objectivos da investigação e que forneçam informação útil sobre o projecto.

Desenho e metodologia ou abordagem da investigação

Esta é provavelmente a secção mais difícil de redigir. A finalidade é mostrar, em pormenor, o modo como a investigação será realizada. Uma secção de metodologia da investigação mal redigida lançará dúvidas sobre a capacidade do autor para desenvolver o tipo de pensamento crítico que conduzirá a uma conclusão bem sucedida da investigação. Esta secção deverá descrever com clareza:

O desenho do estudo - Por exemplo, trata-se de um estudo de coorte, controlo de casos ou de caso único? Explicar por que razão este é o melhor desenho para obter os resultados pretendidos e incluir um calendário para os diferentes passos da investigação proposta.

A amostra do estudo ou recrutamento do sujeito - Descrever as amostras que irão ser usadas para realizar o estudo. Por exemplo, será usado sangue, ADN ou tecido de tumor? Como serão processadas as amostras? Será necessário colher amostras ou trata-se de amostras de um estudo anterior ou ainda em curso? Para recrutar doentes para o estudo, será necessário descrever a população do estudo e apresentar uma lista de critérios de inclusão ou de exclusão.

Os instrumentos de recolha de dados - Descrever os instrumentos a usar para recolher os dados, tais como questionários administrados durante o recrutamento de sujeitos. Poderá ser necessário indicar que o método de recolha de dados é aceitável neste âmbito, citando outras referências. Se o método de recolha de dados for novo ou único, descrever de que modo ele é melhor do que "o padrão de excelência" da área de estudo em questão.

A análise de dados e resultados esperados - Descrever o modo como os dados serão analisados. Por exemplo, vai usar-se a regressão logística? O candidato tem poder suficiente ou um tamanho de amostra suficientemente grande para abordar o tema da investigação? O plano de análise dos dados é claro e fácil de cumprir? O método de análise dos dados é novo e, em caso afirmativo, por que motivo é melhor? O plano de análise dos dados deve ser claro e fácil de cumprir. Deve indicar-se também quais os resultados esperados do estudo e que impacto terão sobre a saúde pública.

Potenciais obstáculos e limitações - Muitos investigadores hesitam em descrever potenciais obstáculos e limitações à sua investigação, com receio de que os avaliadores foquem neles a sua atenção. Tal não é verdade, pois todos os cientistas sabem que nenhuma investigação é perfeita! A ausência em declarar as limitações irá provavelmente levar os avaliadores a pensar que o investigador não fez um desenvolvimento aprofundado da proposta. Deverá reservar-se algum espaço para descrever os potenciais obstáculos e apresentar métodos ou soluções alternativas para os ultrapassar. Por outro lado, é preciso indicar claramente que respostas o estudo dará e aquilo a que ele não será capaz de responder.

Orçamentação

Os orçamentos devem incluir os custos directos, como as despesas com pessoal, consultores e pessoal de apoio, equipamento, material, viagens, cuidados aos doentes e alteração ou restauro das infraestruturas, e ainda despesas indirectas, como custos dos serviços, despesas com material informático, incentivos aos sujeitos intervenientes na investigação e aluguer de instalações. O investigador principal deverá certificar-se de que o orçamento é razoável e realista para atingir as metas do projecto de investigação. Os painéis de avaliadores não pontuarão favoravelmente os orçamentos que sobrestimem ou subestimem os custos do projecto de investigação.

Elementos adicionais para uma candidatura a bolsa de investigação

Vários outros elementos são, normalmente, necessários para preencher uma candidatura a bolsa de investigação (2):

Carta de acompanhamento: Incluir uma carta de acompanhamento na candidatura é uma boa forma de apresentar o título e uma breve descrição dos objectivos da investigação e de identificar o anúncio para a apresentação de candidaturas a uma bolsa.

Título: O título é importante, devendo ser conciso e transmitir o tema do projecto.

Pessoal-chave: Esta secção demonstra que foi reunida uma equipa certa para realizar a investigação proposta. É importante salientar os conhecimentos de todo o pessoal-chave, definindo claramente o seu papel, nível de esforço e tempo dedicado ao projecto. Por outro lado, esta secção poderá ser usada para descrever a experiência do candidato em gestão de projectos anteriores, para mostrar aos avaliadores e à agência financiadora que o candidato é a pessoa certa para a pesquisa a desenvolver.

Sínteses biográficas: As sínteses biográficas permitem ao investigador e à equipa de investigação informar o painel de avaliadores sobre os conhecimentos, competências e experiência do candidato. As sínteses biográficas devem ser breves e incluir o nome, título do cargo, formação académica e profissional do candidato, bem como uma declaração pessoal sobre a sua experiência e habilitações para o projecto de investigação, cargos anteriores e prémios, algumas publicações revistas por pares, e trabalho de apoio à investigação já completado ou em curso.

Recursos e ambiente: Será necessário descrever o ambiente da investigação. Será possível aceder aos recursos necessários? A instituição tem o equipamento necessário à investigação? Há outros colegas que possam apoiar o crescimento do candidato como investigador e, mais importante ainda, os dirigentes da instituição apoiam a investigação proposta?

Cartas de apoio: As cartas de apoio mostram aos avaliadores a facilidade de acesso às amostras, conhecimentos ou recursos institucionais necessários. Podem também ser usadas para salientar a natureza das relações com os colaboradores ou apresentar provas de colaboração anterior com pessoal que oferecerá a sua ajuda na investigação proposta.

Considerações éticas: Indicar se os sujeitos da investigação são pessoas ou animais. Se forem necessários sujeitos humanos, é preciso garantir que são protegidos durante a sua participação aprovada pelo conselho de avaliadores da instituição. Se forem necessários sujeitos animais, é preciso apresentar justificação para seu uso e cuidados e receber a aprovação do conselho de avaliadores da instituição.

Rever, rever, rever! O investigador deverá reler o plano de investigação e a candidatura e verificar os erros de ortografia e gramática, assegurando-se igualmente de que foram cumpridos os requisitos de formatação para o documento de candidatura, tais como limites de página, tamanho da letra, margens, espaçamento e títulos das secções. Usar a voz activa, frases simples e palavras e expressões não redundantes tornarão o plano de investigação e a candidatura mais fáceis de entender. Será ainda útil ter um colega de confiança, ou alguém que tenha conseguido obter uma bolsa, a quem se possa pedir conselhos e orientações. No competitivo mundo actual das bolsas, é provável que a candidatura não seja aceite à primeira tentativa e, por isso, é importante ser persistente e continuar a tentar. A probabilidade de obter uma bolsa pode ser reduzida, mas será nula se não for apresentada nenhuma candidatura!

4. Modo de selecção das bolsas a atribuir pelas agências

No actual contexto de contenção no financiamento, é mais importante do que nunca compreender como funciona o processo de avaliação das candidaturas. Os avaliadores são os guardiões do financiamento de uma agência, porque a ajudam a decidir que bolsas devem ser concedidas. Fazem-no através de uma avaliação especializada e imparcial do tema apresentado nas candidaturas. Neste processo, os avaliadores determinam a importância do tema da investigação, verificando se este preencherá uma lacuna na área científica proposta, se essa proposta conseguirá cumprir a promessa de colmatar a referida lacuna, se as metodologias apresentadas são sólidas e exequíveis e, acima de tudo, se a investigação terá um potencial impacto sobre a saúde pública ou outro domínio científico. Por exemplo, aos avaliadores dos Institutos Nacionais de Saúde, pede-se que avaliem as candidaturas com base em cinco factores relacionados com o impacto: a relevância do tema, a capacidade do investigador para pesquisar o tema proposto, a inovação do projecto, a abordagem proposta e o ambiente em que o projecto irá decorrer. Os avaliadores científicos desenvolvem grandes esforços para garantir que a agência financiadora está a apoiar o melhor projecto científico.

Processo de avaliação

A maioria dos cientistas nos países em desenvolvimento têm muito poucos conhecimentos sobre o processo de avaliação científica e, por conseguinte, dispõem de muito pouca informação sobre o modo de redigir as suas candidaturas para agradar aos avaliadores. É importante compreender a forma de apresentar o tema ao avaliador e como funciona o processo de avaliação.

O avaliador típico é um cientista de mérito reconhecido na sua área; lidera um laboratório de estudantes licenciados e doutorados em formação; é responsável por outro pessoal de laboratório; redige candidaturas a bolsas, manuscritos e outras publicações, com prazos muito apertados; faz parte de algumas comissões administrativas do seu instituto; faz palestras para estudantes licenciados e licenciados do seu instituto; e tenta equilibrar a sua vida profissional com a vida pessoal. Por outras palavras, os avaliadores são sempre extremamente ocupados e o tempo que dedicam a analisar candidaturas a bolsas é-lhes extremamente precioso. É preciso lembrar que este avaliador típico analisará e apresentará críticas, não apenas a uma candidatura mas a todas as candidaturas que lhe forem atribuídas. Embora tenham aproximadamente quatro a seis semanas para avaliar a candidatura, provavelmente só o farão uma semana antes da data limite para apresentação das suas críticas. Há várias formas de desagradar ao avaliador e esmorecer o seu entusiasmo por uma candidatura. Normalmente, os avaliadores sentem-se frustrados com:

erros tipográficos, frases incompletas, citações incorrectas e formato de letra ou estilo de títulos inconsistentes

demasiadas siglas, abreviaturas ou jargão

falta de espaços em branco num documento de candidatura

figuras, tabelas ou gráficos ilegíveis

demasiados objetivos específicos
uma secção de contexto do tipo dissertação
dados preliminares que não apoiam o tema ou hipótese da investigação
demasiadas subsecções na proposta de candidatura.

Evitar cometer estes erros. O que se pretende é apresentar o tema de tal forma que o avaliador fique entusiasmado e possa defender a candidatura. Isso poderá conseguir-se da seguinte forma:

apresentando uma lógica clara e convincente para realizar a investigação proposta
pensando logicamente acerca dos problemas que possam surgir e propondo abordagens alternativas
descrevendo o produto que se espera do investimento
redigindo uma candidatura de fácil leitura pelo avaliador, cumprindo as instruções e sendo organizado, claro, rigoroso e conciso
dirigindo a redacção do documento a cientistas qualificados na área em causa.

Depois de se entender o modo de redigir para agradar a um avaliador, observar-se-á como funciona realmente o processo de avaliação. Usar-se-á, como exemplo, o processo de avaliação dos Institutos Nacionais de Saúde, que é também o processo seguido pela maioria dos avaliadores científicos de propostas. É sempre preferível falar com o responsável pelos programas sobre o modo como as avaliações são conduzidas na sua agência.

Os Institutos Nacionais de Saúde têm vários painéis permanentes que avaliam as bolsas com base na sua área científica. Um painel típico de avaliação consiste em 10 ou mais avaliadores famosos pelos seus conhecimentos na área científica abrangida pelo painel. O painel de avaliação é normalmente seleccionado por um responsável pela avaliação científica. O responsável pela avaliação não é responsável pelo programa, mas supervisiona o processo de avaliação e tem a responsabilidade de comunicar com os avaliadores e de atribuir as candidaturas a bolsas aos respectivos avaliadores, para preparação das críticas e atribuição da pontuação.

Cada painel de avaliação recebe entre 80 a 100 candidaturas. A cada candidatura são atribuídos três ou quatro avaliadores. Isto significa que cada avaliador pode analisar cerca de 16 candidaturas e que será o primeiro avaliador, ou avaliador líder, de cerca de um terço dessas candidaturas. Os avaliadores farão a leitura das suas candidaturas, prepararão uma crítica por escrito e atribuirão uma pontuação inicial, com base nessa crítica. Essas pontuações e críticas serão, então, enviadas ao responsável pela avaliação científica, antes da reunião presencial. Durante essa reunião presencial, os avaliadores discutem apenas as primeiras 50% das candidaturas com críticas mais favoráveis.

Geralmente, as bolsas são discutidas pela ordem da sua seriação inicial e, durante a discussão, os avaliadores podem apresentar argumentos que poderão afectar o entusiasmo pela proposta. Terminada a discussão, é atribuída às candidaturas uma pontuação final, que pode ser muito diferente da pontuação inicial. É importante salientar que nem todos os avaliadores irão ler todas as propostas. A maioria dos avaliadores lerão as candidaturas que lhes são atribuídas, mas provavelmente apenas os resumos das propostas atribuídas aos outros avaliadores. Por esta razão, é importante redigir um excelente resumo.

O segredo para receber uma crítica de avaliação positiva é transformar o avaliador no advogado da proposta! Isto pode conseguir-se redigindo a proposta tendo em mente o avaliador. Evitar que o trabalho do avaliador para analisar a proposta seja mais árduo do que o necessário.

Reavaliação e nova apresentação da proposta

Os avaliadores gostam de fazer parte do processo de avaliação. Agrada-lhes a possibilidade de analisarem propostas excepcionais e de ajudarem a fazer avançar uma excelente pesquisa. Os avaliadores dedicam bastante esforços à avaliação das candidaturas. Fornecem o seu aconselhamento especializado nas áreas mais fracas que eles julgam que devem ser reforçadas. Nascerá assim uma proposta em que a ciência será mais aperfeiçoada, garantindo assim a capacidade de dar andamento ao tema da proposta de investigação. Por isso, nada desagrada mais aos avaliadores do que um candidato que não respeita o seu esforço, ignorando o aconselhamento prestado. Mesmo que possa acontecer que o avaliador não entenda algum aspecto da proposta, se todos os avaliadores do painel analisarem a mesma crítica, já poderão ser implementadas as alterações sugeridas.

As agências de financiamento fornecerão um resumo das críticas de cada candidatura. Essas críticas deverão ser lidas atentamente para se perceber quais são as preocupações dos avaliadores. Será o momento de contactar o responsável pelo programa, pois este muito provavelmente assistiu à discussão da proposta durante a reunião presencial, isto no caso da proposta ter sido discutida. Contudo, as normas de confidencialidade do processo de avaliação impedirão o responsável pelo programa de se pronunciar acerca do que consta da declaração resumida. Relativamente às declarações dos avaliadores, não deverá mostrar-se desagrado nem contentamento. Por exemplo, não se deverá afirmar “Eles não entenderam esta técnica, pois ela é nova e sofisticada”. Em vez disso, deverá agradecer-se aos avaliadores por terem despendido o seu tempo a ler a proposta, passando depois a considerar as preocupações de modo respeitoso. Se se concordar com os avaliadores, deverá declarar-se isso muito claramente na resposta e indicar quais as alterações a fazer. Se não se concordar com as suas observações, deverá declarar-se a razão e certificar-se de que os argumentos apresentados são sólidos e irão persuadir os avaliadores. É ainda aconselhável realçar quaisquer alterações feitas à proposta em negrito ou sublinhado. Certas agências de financiamento podem permitir que a proposta seja revista e readmitida à apreciação mas, no caso dos Institutos Nacionais de Saúde, a primeira versão será a única oportunidade de apoiar o tema de investigação proposto na candidatura à bolsa.

5. Gestão das bolsas

"Parabéns, você conseguiu a bolsa!" Receber a notícia de que uma proposta será financiada é motivo para comemorar. Nesta altura, podemos pensar que o mais difícil já passou e que podemos descansar e concentrar-nos apenas em "fazer ciência". Não poderíamos estar mais longe da verdade. Infelizmente, muito poucos investigadores estão treinados na arte de gerir uma bolsa. É preciso uma gestão de bolsas eficaz para uma adequada supervisão e monitorização da atribuição de bolsas. É essencial ter competência para criar um sistema de responsabilização, garantindo simultaneamente a consecução dos objectivos científicos da proposta financiada. Demonstrar as competências necessárias para gerir a bolsa dará à agência financiadora a prova da capacidade do candidato para gerir quaisquer fundos futuros que possam ser por ela disponibilizados, estejam eles relacionados com a actual bolsa ou com uma bolsa futura.

A gestão eficaz da bolsa inicia-se antes do prémio ser recebido. Na maioria dos casos, tem-se um ideia sobre se a proposta será ou não financiada, com base nas críticas recebidas à candidatura. Por exemplo, as críticas resumidas dos Institutos Nacionais de Saúde têm normalmente uma pontuação global para a bolsa, que poderá indicar se é provável que a candidatura receba apoio financeiro. Se isso não for claro, pode perguntar-se ao responsável pelo programa se acha provável que a proposta seja financiada. Se as hipóteses forem boas, poderão iniciar-se os primeiros passos para gerir os fundos. A maioria deles serão: questões administrativas e incluirão a gestão do pessoal que irá trabalhar no projecto; encomenda de equipamento e material para o estudo; organização do espaço do laboratório, escritório ou gabinete; e organização da recolha e tratamento dos dados (ver Quadro 1) (2). Este processo pode ser complicado, porque implica gastar dinheiro antes de o ter recebido. Contudo, no mínimo, deverá preparar-se um esboço dos planos iniciais, para não se assumirem compromissos financeiros antes de receber a notificação oficial do financiamento. Deverá também verificar-se junto da agência financiadora se serão necessários documentos adicionais. Por exemplo, algumas agências exigem que os investigadores apresentem uma lista de financiamentos anteriores e actuais para outros projectos, para se certificarem de que não haverá sobreposição do financiamento entre esses projectos e o que vai ser financiado.

Quadro 1: Lista de verificação administrativa da gestão de bolsas

Componente da investigação	Tarefas
Pessoal	<ul style="list-style-type: none"> • Definir o tipo de pessoal necessário • Preparar descrições das funções do pessoal (descrição de tarefas) • Definir os salários do pessoal • Contratar pessoal — anunciar vagas, entrevistar candidatos, estabelecer datas de arranque, etc. • Proceder à orientação do novo pessoal para garantir a sua familiarização com o projecto e as políticas administrativas • Actualizar as cartas de acordo entre os investigadores e as agências
Equipamento e material	<ul style="list-style-type: none"> • Reavaliar as necessidades em equipamento—Se há versões mais baratas ou só novas versões, etc.? • Avaliar as especificações do fabricante • Instalar e experimentar o equipamento • Formar o pessoal no uso e manutenção do equipamento • Encomendar o material adequado—verificar e comparar preços
Espaço	<ul style="list-style-type: none"> • Preparar o espaço de trabalho do pessoal—gabinetes, espaço do laboratório, disposição de lugares, etc. • Preparar o espaço para equipamento— equipamento laboratorial, computadores, etc. • Disponibilizar espaço de armazenamento para material de escritório e de laboratório
Conselho institucional de avaliação	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentar a proposta ao conselho institucional de avaliação • Resolver quaisquer problemas relativos a sujeitos humanos ou outras questões éticas levantadas pela avaliação
Tratamento dos dados	<ul style="list-style-type: none"> • Reavaliar o plano de análise de dados • Determinar se serão levantadas outras questões no âmbito do projecto • Organizar séries de dados—definir que variáveis são precisas, definir sistemas e processos para manuais de codificação, limpeza de dados, tratamento de dados em falta, etc. • Garantir a formação adequada do pessoal em tratamento de dados • Determinar como os dados serão avaliados para garantir a sua boa qualidade.

Geralmente, começar a planear antes de receber o financiamento ajudará a garantir uma transição suave dos fundos, assim como a manter a atenção no estudo, assim que os fundos forem recebidos. Outros importantes aspectos da gestão das bolsas incluem as condições da bolsa, a gestão do orçamento e a notificação dos progressos do estudo.

Condições de atribuição da bolsa

Geralmente, as agências de financiamento atribuem bolsas às propostas que apoiam a sua missão. Por isso, não é de surpreender que essas agências tenham políticas e regras a seguir na atribuição de bolsas. A maioria das agências fornecerá aos candidatos as condições de atribuição. No caso dos Institutos Nacionais de Saúde, isso chama-se aviso de financiamento ou aviso de atribuição de bolsa. Cabe ao candidato responsabilizar-se pelo cumprimento das condições e políticas de atribuição da bolsa. Deverá contactar-se o responsável pelo programa, se houver dúvidas acerca do aviso de financiamento, uma vez que será necessário garantir uma gestão e supervisão rigorosas do projecto, para evitar a má gestão dos fundos.

Um aviso de financiamento típico terá informação sobre o tipo de bolsa, o nome da agência que financia a bolsa, o título da bolsa, o nome do investigador-chefe com a sua afiliação, o orçamento com as datas de duração do projecto, o montante concedido no primeiro ano e as condições de atribuição. Verificar as condições de atribuição acerca de eventuais restrições ao uso dos fundos. Estas restrições poderão ser permanentes e fazer parte da política da agência, ou temporárias e exigirem que o candidato tome algumas medidas para as levantar. Por exemplo, pode colocar-se uma restrição ao financiamento se a agência financiadora pensar que o beneficiário da bolsa não lidou devidamente com a protecção dos sujeitos humanos a usar no estudo. É imperioso agir imediatamente para ultrapassar este tipo de restrições, pois não o fazer irá eventualmente atrasar o início do financiamento e, conseqüentemente, o início do próprio estudo.

É preciso também saber que alterações se poderão fazer ao projecto ou à proposta, e quais exigirão a aprovação prévia por parte da agência financiadora. Os Institutos Nacionais de Saúde permitem que os investigadores transfiram saldos financeiros do ano anterior, se o montante for inferior a 25% do orçamento do novo ano financeiro, mas terão de pedir autorização para valores superiores a estes. O conhecimento destes requisitos minimizará problemas decorrentes da não conformidade com as políticas das agências financiadoras.

Gestão do orçamento

É essencial gerir o orçamento, para garantir que as despesas com o projecto se mantêm dentro dos limites orçamentais. Dever-se-á manter registos das despesas para garantir uma correcta documentação, caso venha a ser feita uma auditoria. É aconselhável fazer uma revisão mensal dos gastos durante o período de financiamento da bolsa, pois isso ajudará a assegurar que as despesas estão a decorrer ao ritmo certo e que haverá fundos suficientes para realizar o trabalho necessário à consecução dos objectivos científicos do projecto. Normalmente, os orçamentos das propostas financiadas são reportados à agência financiadora anualmente, e desse modo o candidato ficará familiarizado com os requisitos financeiros de notificação. A maioria das instituições financiadoras dos Estados Unidos possuem um gabinete de gestão de bolsas que ajuda os investigadores a acompanharem a sua contabilidade, o que constitui um valioso recurso de aconselhamento e orientação para a correcta gestão das verbas. Tal não sucede habitualmente na maioria das instituições dos países em desenvolvimento. Nestes casos, poderá ser aconselhável contratar um consultor financeiro que tenha experiência em financiamento de projectos. Este cargo de pessoal poderá ser inscrito no orçamento da proposta.

Notificação dos progressos

A maioria das agências financiadoras exigirão relatórios de progressos a intervalos regulares, durante o período de financiamento do projecto. A notificação rigorosa dos progressos científicos faz parte integrante do processo de gestão das bolsas, pois estes relatórios são usados pelas agências financiadoras para se assegurarem de que o candidato está a prosseguir na via da consecução dos seus objectivos científicos dentro do prazo previsto. Desta forma, o relatório de progressos faz parte da avaliação da agência financiadora para determinar se o financiamento do projecto deverá prosseguir nos anos subsequentes. Em certos casos, o responsável pelo programa irá verificar o relatório de progressos dos anos anteriores, para garantir que não há discrepâncias entre o relatório actual e os passados, sendo, por isso imperativo apresentar uma avaliação honesta dos progressos realizados. Os progressos alcançados não deverão ser sobrevalorizados. Se houver algum problema que esteja a entrar a produtividade científica, dever-se-á sublinhar claramente esse problema e indicar quais os passos a tomar para o resolver e retomar o caminho certo. O responsável pelo programa sabe que ocorrem obstáculos ao longo do caminho que podem afectar os progressos científicos, apreciando, por isso, o facto de se dedicar tempo à sua resolução. Ele pode ainda prestar aconselhamento ou ajuda sobre o modo de enfrentar os problemas que podem parecer invulgares ao candidato.

Os requisitos para o relatório do projecto incluirão um resumo dos progressos da investigação financiada, achados científicos, publicações ou apresentações do trabalho, resumo das despesas orçamentais e metas ou objectivos para o ano ou período de financiamento seguintes. Algumas agências podem ainda exigir que o candidato declare se há algumas alterações a nível de pessoal essencial ou no grau de esforço do pessoal no projecto. É preciso ser extremamente cuidadoso na notificação dos progressos científicos.

6. Resumo

É crucial compreender o processo de atribuição de bolsas para uma carreira científica de sucesso. Este processo é complexo, e este capítulo deveria constituir um bom início para se começar a aprender os conhecimentos básicos do planeamento científico e da redacção de propostas. A capacidade para redigir uma proposta de investigação não nasce com a pessoa, mas é uma arte que se aprende. Compreender o modo como funciona o processo de avaliação ajudará o candidato a desenvolver competências, e dar-lhe-á pistas que reforçarão a sua proposta. Por outro lado, deverá ser criada uma rede de colegas e colaboradores que poderão não ajudar a melhorar as competências de redacção, mas que poderão ser capazes de oferecer orientação e aconselhamento na gestão do projecto.

É possível chegar lá!

Referências

1. Porter R. Can we talk? contacting grant program officers. *Research Management Review*, 2009, 17(1) :10–17.
2. *How to write a research project grant application*. Bethesda, MD, National Institutes of Health (http://www.ninds.nih.gov/funding/write_grant_doc.htm, consulté en décembre 2012).
3. Koppelman GH, Holloway JH. Successful grant writing. *Paediatr Respir Rev.*, 2012, 13(1) : 63–66.
4. Bergstrom N, Baun MM. The proposal-reality gap : the mechanics of implementing a funded research proposal. *Nursing Outlook*, 1994, 42(6) :272–278.

Apêndice:

Processo de concessão de bolsas dos NIH a cientistas internacionais

Os Institutos Nacionais de Saúde (NIH), que são parte do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, constituem a maior agência de financiamento de investigação médica em todo o mundo. Compostos por 27 institutos e centros (IC), com áreas específicas de investigação, os NIH fornecem aos investigadores e às instituições a oportunidade de se candidatarem competitivamente a bolsas de investigação e de formação, tanto nos EUA como internacionalmente (1).

Os NIH têm possibilidades específicas de financiamento para investigadores principais e instituições internacionais. Em alguns poucos casos, há ainda a possibilidade de financiamento especificamente para colaboração na investigação entre os EUA a cientistas internacional. O Gabinete do NIH para a Investigação Externa (OER) fornece a liderança, supervisão, instrumentos e orientações necessários para administrar e gerir as políticas e as operações de candidaturas a bolsas dos NIH (2).

Antes de concorrer ao financiamento dos NIH

Os institutos cujos investigadores pretendem concorrer ao financiamento dos NIH deverá estar registado no *website* Grants.gov, para poder apresentar a sua candidatura. O Grants.gov foi criado para permitir a apresentação electrónica de candidaturas a bolsas, funcionando também como depósito de informação para mais de 1 000 programas de bolsas. O processo de registo pode demorar até uma semana e o instituto do investigador não tem de ficar à espera até que o investigador esteja pronto para apresentar a sua candidatura. É aconselhável que todos os institutos iniciem logo este processo. O registo do Grants.gov permite ainda que os institutos cheguem a todas as agências federais dos EUA de interesse para os investigadores dentro do seu instituto. Para mais informação sobre este processo, visitar http://www.grants.gov/applicants/apply_for_grants.jsp.

Tipos de programas

Com todas as entusiásticas oportunidades de candidaturas a bolsas de investigação dos NIH, quais as mais adequadas a investigadores e instituições internacionais? Os investigadores têm de compreender como é que os NIH estabelecem categorias para oportunidades de financiamento de bolsas e devem ler atentamente o anúncio de oportunidades de financiamento, para verificar a sua elegibilidade. As principais categorias são subsídios de investigação (série R), prémios de desenvolvimento de carreiras (série K), formação em investigação e bolsas de estudo (séries T e F), subsídios para centros / projectos de programa (série P), subsídios para recursos (séries variadas), e programas Trans-NIH (3).

Os subsídios da série R oferecem muitas oportunidades a investigadores e instituições internacionais (4):

Programa de Bolsas dos NIH para Projectos de Investigação (R01) - O R01 é o mais antigo mecanismo de bolsas do NIH, que apoia a investigação relacionada com a saúde, se o interesse do investigador estiver em sintonia com a missão dos NIH. As candidaturas ao R01 podem ser apresentadas em resposta a um anúncio de oportunidade de financiamento ou por iniciativa do investigador. Excepto se tal for indicado no anúncio, os R01 não têm limite específico de financiamento; contudo, o financiamento solicitado deverá reflectir as necessidades do projecto. Os R01 são concedidos por três ou cinco anos, podendo ser renovados. Todos os institutos e centros NIH oferecem bolsas R01.

Programa de Pequenas Bolsas dos NIH (R03) - O R03 destina-se a pequenos projectos de investigação, com prazos curtos e recursos limitados. Exemplos de projectos elegíveis incluem estudos-piloto ou de viabilidade, análise de dados preliminares ou secundários e novas tecnologias da investigação. Os R03 são limitados a dois anos de financiamento e orçamentos de dois módulos de \$25 000 dólares ou um módulo de 50 000 dólares por anos. Os R03 não são renováveis. Certos institutos e centros de NIH não aceitam candidaturas ao R03 por iniciativa do investigador, mas poderão publicar anúncios de oportunidade de financiamento específicos da sua área de investigação.

Atribuição de Bolsas de Investigação dos NIH para Exploração/Desenvolvimento (R21) - O R21 apoia as fases iniciais de novos projectos de investigação para exploração e desenvolvimento. Os R21 são limitados a dois anos de financiamento e a verbas para custos directos até 275 000 dólares. Os R21 não são renováveis. Certos institutos e centros de NIH não aceitam candidaturas ao R21 por iniciativa do investigador, mas poderão publicar anúncios de oportunidade de financiamento específicos da sua área de investigação.

Os NIH não financiam investigadores em instituições internacionais para certos códigos de actividade (4): R13/U13—apoio a conferências e reuniões científicas (a reunião pode realizar-se num local internacional mas o beneficiário tem de ser uma instituição americana); R41/42— transferência de tecnologia para pequenas empresas (STTR); R43/44—investigação em inovação para pequenas empresas (SBIR); e subsídios K. Uma excepção é o K99 (subsídios dos NIH para o caminho da independência). O objectivo deste subsídio é conceder aos jovens investigadores um financiamento que lhes permita passar de uma posição de dependência de mentores para uma posição de independência. Existem subsídios de cinco anos, com financiamento repartido por duas fases. O financiamento da fase inicial é usado durante os primeiros dois anos de acompanhamento por mentores. Durante esse tempo, o beneficiário trabalhará em programas de investigação que ele, eventualmente, conduzirá a uma posição de independência. A segunda fase do subsídio permite ao investigador continuar a desenvolver o programa de investigação e recolher dados preliminares que serão usados para se candidatar ao financiamento do R01. Existe mais informação disponível em <http://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/pa-07-297.html>.

Os NIH têm códigos de actividade específicos para investigadores e instituições internacionais? Sim!
A lista que se segue inclui os códigos de actividade internacional (4):

Bolsas de Formação em Investigação Internacional (D43): As D43 apoiam os programas de formação em investigação para investigadores americanos e internacionais, destinados a reforçar a investigação em saúde a nível mundial e a colaboração internacional na área da investigação.

Bolsas para Investigação Internacional (F05): Estas oferecem oportunidades de colaboração na investigação para investigadores internacionais qualificados que tenham um doutoramento ou equivalente em ciências biomédicas ou comportamentais.

Subsídio para Desenvolvimento da Investigação por Associados Externos (G11): o G11 financia instituições elegíveis para participarem no Programa de Associados Externos dos NIH, destinado a criar ou reforçar um gabinete que apoie a investigação patrocinada ou outras infraestruturas necessárias à investigação.

Bolsas de Formação em Investigação Internacional para Minorias (T37): as T37 são bolsas de formação institucionais atribuídas a instituições domésticas, que ofereçam oportunidades de formação em investigação biomédica e comportamental a estudantes oriundos de minorias e membros de faculdades no estrangeiro.

Acordos de Cooperação Internacional (U2R/U2G): Os acordos de cooperação U2R/U2G apoiam a colaboração em formação, criação de capacidades, investigação internacional e /ou a prevenção do VIH/SIDA.

Subsídios R para Investigadores e Instituições Internacionais.

Apoio R específico dos NIH para investigadores e instituições internacionais (4):

Subsídio Fogarty para a Colaboração Internacional em Investigação (FIRCA): O FIRCA é um subsídio R03 que apoia a colaboração em investigação entre cientistas e investigadores internacionais dos países em desenvolvimento apoiados, pelos NIH.

Programa Mundial de Iniciativas em Investigação para Novos Investigadores Estrangeiros (GRIP): Usando o código de actividade R01, o GRIP apoia cientistas internacionais formados nos NIH (cientistas pós-doutorados ou licenciados recentes) para criarem programas de investigação no seu país natal.

Investigação Internacional em Doenças Infecciosas, incluindo a SIDA (IRIDA): O IRIDA é uma bolsa R01 para investigadores internacionais dos países em desenvolvimento, destinada ao estudo de doenças infecciosas de interesse para os seus países.

Colaboração Internacional na Investigação sobre Abuso de Drogas e Toxicoddependência: este programa apoia a colaboração na investigação entre os EUA e outros países sobre abuso de drogas e toxicoddependência, usando os códigos de actividade R01, R03 e R21.

Subsídio para Educação sobre Ética na Investigação Internacional e Desenvolvimento Curricular: este subsídio R25 ajuda instituições internacionais a desenvolverem planos de estudo a nível de mestrado e oportunidades educacionais em ética e sujeitos humanos, para os países em desenvolvimento.

Subsídios D43, F05 e G11 para a Investigação e Instituições Internacionais.

Os NIH oferecem outras oportunidades de investigação e formação, usando os códigos de actividade D43, F05 e G11 (4):

Programa Fogarty de Formação em Investigação sobre o VIH (anteriormente, Programa de Formação e Investigação Internacional sobre a SIDA ou AITRP): Trata-se de um programa D43 que apoia a formação nos EUA de investigadores principais internacionais dos países em desenvolvimento, com vista ao reforço das capacidades de saúde pública e relacionadas com o VIH nas suas instituições.

Subsídio para o Programa Mundial de Formação em Investigação sobre Doenças Infecciosas: Este programa D43 centra-se no conhecimento e competências dos investigadores principais e profissionais de saúde dos países em desenvolvimento, para realizarem investigação sobre doenças infecciosas. Este subsídio não inclui investigação sobre VIH/SIDA.

Subsídios para as Promessas do Milénio: Programa de Formação em Investigação de Doenças Crónicas Não Transmissíveis: Trata-se de um programa D43 para formação de capacidades em investigação nos países em desenvolvimento, na área das doenças não transmissíveis e preocupações de saúde como o cancro, doenças cerebrovasculares, doenças pulmonares, obesidade e factores do estilo de vida.

Bolsa Internacional de Neurociência: Usando o código de actividade F05, esta bolsa realça as competências básicas em investigação translacional ou clínica, em instituições de investigação dos EUA, para neurocientistas e clínicos internacionais em princípio ou meio de carreira.

Subsídio para Desenvolvimento da Investigação por Associados Externos Internacionais (IEARDA): IEARDA é um programa G11 que forma administradores de investigação académica nos países em desenvolvimento, para criar ou melhorar as infraestruturas da administração da investigação, nas respectivas instituições nacionais.

Considerações finais

Concorrer ao apoio à formação e investigação dos NIH, especialmente como investigador internacional, é competitivo mas não impossível. Os investigadores principais deverão criar um projecto de investigação único e inovador e fazer uma planificação eficaz de futuro. Deverão ter em mente que, uma vez que os NIH e a agência são americanos, a sua proposta de projecto de investigação deverá trazer benefícios aos EUA e internacionalmente. Os investigadores deverão ainda ler atentamente os anúncios das oportunidades de financiamento dos NIH, para verificar a sua elegibilidade, pois nem todas as oportunidades dos NIH são abertas a investigadores internacionais. Aconselha-se a contactarem o responsável pelo programa cujo nome é indicado no anúncio.

O Gabinete dos NIH para a Investigação Externa é uma excelente fonte de informação sobre os anúncios dos programas, requisitos de candidatura, processos e políticas de atribuição de bolsas e formulários para pedidos de bolsas. Este gabinete realiza ainda *webinars* (sessões de formação interactivas em linha) e seminários para formação sobre o processo de concessão de bolsas dos NIH e de interacção com os NIH e a comunidade da investigação em geral.

Referências

1. The National Institutes of Health (<http://www.nih.gov>, consulté en Décembre 2012).
2. *Bourses et financements du NIH* (<http://grants.nih.gov/grants/oer.htm>, consulté en Décembre 2012).
3. *Codes d'activité des subventions et financements du NIH* (http://grants.nih.gov/grants/funding/ac_search_results.htm, consulté en décembre 2012).
4. *Subventions de la recherche à l'étranger — programmes spécialement conçus pour l'étranger* (http://grants.nih.gov/archive/grants/foreign/foreign_specific.htm, consulté en décembre 2012).
5. *Examen du processus d'évaluation des demandes de subvention au NIH* (<http://www.youtube.com/watch?v=fBDxI6I4dOA>.)
6. *Conseils et astuces aux demandeurs de subvention au NIH* (<http://www.youtube.com/watch?v=9cNRMscGfHo>)

SECÇÃO II: REALIZAR A INVESTIGAÇÃO

Capítulo 6

Envolvimento da comunidade na investigação: princípios e melhores práticas em África

Folakemi Odedina, Titilola Akinremi, Linda B Cottler e Lynette Denny

Organização do capítulo

1. Introdução: definição de investigação com o envolvimento da comunidade (CEnR)
2. Funcionamento da CEnR: grau de liderança partilhada
3. Definição de comunidade
4. Melhores práticas para o envolvimento comunitário
5. Passos práticos para a CEnR como demonstrado no projecto CBPR da Nigéria
6. Envolvimento comunitário na perspectiva de um africano: estudo de caso Khayelitsha, África do Sul
7. Conclusão

1. Introdução: definição de investigação com o envolvimento da comunidade

“Se os problemas pertencem à comunidade, as soluções estão na comunidade.” Para aplicar intervenções adaptadas e orientadas à prevenção e controlo do cancro que respondam às necessidades das comunidades africanas, é importante que a comunidade faça parte da solução do problema do cancro em África. É hoje mundialmente reconhecido que a forma tradicional de conduzir a investigação sem o envolvimento da comunidade não foi bem sucedida na resposta aos problemas de saúde comunitária ou de saúde pública. Uma vez que a prevenção e controlo do cancro ocorrem a nível da comunidade, a investigação com o envolvimento da comunidade (CEnR) tornou-se a abordagem por excelência, para que os investigadores possam descobrir soluções práticas para melhorar a saúde humana.

A CEnR engloba tanto as bolsas de investigação como o envolvimento da comunidade (CE). A CEnR vai para além do quadro tradicional académico unidireccional de gerar e aplicar os conhecimentos nas comunidades, ou do “modelo de peritos”, de colaboração bidireccional na investigação das instituições académicas e comunidades. Isto torna a vertente CE da CEnR muito importante. De acordo com os Centros Americanos de Prevenção e Controlo das Doenças (CDC), a CE é “o processo de trabalhar em colaboração com e entre grupos de pessoas conotadas pela proximidade geográfica, interesses especiais, ou situações semelhantes, para lidar com problemas que afectam o bem-estar dessas pessoas” (1). É caracterizado pelo envolvimento da comunidade em todos os aspectos da investigação, incluindo a avaliação da investigação, o acesso à informação, a tomada de decisões e a formação de capacidades para a advocacia, e pela responsabilidade da instituição académica perante a comunidade (2).

A CEnR é uma abordagem para realizar investigação com o envolvimento da comunidade em todas as fases da investigação, incluindo: formulação do objectivo da investigação e o desenho do estudo; recrutamento e retenção dos participantes; concepção de instrumentos; e recolha, análise, interpretação e divulgação dos dados. A CEnR requer uma parceria entre a instituição académica e a comunidade e existe numa escala, cuja intensidade depende no grau de envolvimento da comunidade na investigação. O grau de envolvimento da comunidade aumenta com a liderança partilhada pela comunidade, como se resume no Quadro 1 (3). O ideal seria uma parceria de 50–50 entre a instituição académica e a comunidade, como mostra o modelo de liderança partilhada.

2. Funcionamento da CEnR: grau de liderança partilhada

Um quadro CEnR bem conhecido baseado na liderança partilhada é a abordagem participativa da investigação de base comunitária (CBPR). De acordo com a WK Kellogg Foundation Community Health Scholars Program (4), a CBPR é “... uma abordagem de colaboração na investigação que envolve equitativamente todos os parceiros no processo de investigação e reconhece as forças únicas que cada um traz consigo. A CBPR começa com um tópico de investigação importante para a comunidade e tem como finalidade aliar os conhecimentos à acção e conseguir as mudanças sociais para melhorar os resultados da saúde e eliminar as disparidades”.

A primeira finalidade da CBPR é “melhorar a compreensão de um determinado fenómeno e a dinâmica social e cultural da comunidade, integrando os conhecimentos ganhos com a acção para melhorar a saúde e o bem-estar dos membros da comunidade” (5,6). Isso significa que os investigadores têm de mudar a sua forma tradicional de conduzir a investigação, para incluir as pessoas “investigadas” como parceiros, de modo a melhorar efectivamente a sua saúde, dentro dos seus sistemas, programas ou políticas de saúde. O quadro analítico proposto para a CBPR encontra-se resumido na Figura 1 (7). Sem qualquer sombra de dúvida que o total envolvimento das pessoas investigadas como membros da equipa de investigação não beneficia apenas a comunidade, mas também os investigadores. Para além de melhorar a saúde e o bem-estar da comunidade, a CBPR gera algumas vantagens (5):

A qualidade, validade, sensibilidade e praticabilidade da investigação são melhoradas, uma vez que é explorado o conhecimento local dos participantes.

São ainda melhoradas a relevância e a utilidade dos dados da investigação face a todos os parceiros.

O tratamento de problemas complexos pode ser de facto facilitado, quando parceiros com as mais variadas competências, conhecimentos e especialização trabalham em conjunto.

É reforçada a capacidade de investigação e desenvolvimento do programa dos parceiros.

É melhorada a confiança da comunidade nos investigadores.

Os membros da comunidade recebem uma compensação financeira com o financiamento da investigação e as oportunidades de emprego decorrentes da investigação.

No Quadro 2 (7), são resumidos os principais elementos da CEnR, incluindo os benefícios e obstáculos. Embora haja muitos benefícios em usar o quadro da CEnR, a implementação do quadro pode criar problemas aos investigadores, especialmente em África. Esta situação relaciona-se com o fosso entre as instituições académicas e as comunidades em que se realiza a investigação, o qual é muito mais profundo do que nos países industrializados.

3. Definição de comunidade

MacQueen et al. (8) define a comunidade como “um grupo de pessoas com variadas características, que estão ligadas por laços sociais, que partilham perspectivas comuns e se envolvem em acções conjuntas, nos mesmos contextos ou localizações geográficas”. Para definir comunidade são vulgarmente usadas quatro perspectivas (3):

Perspectiva individual: Esta baseia-se no modo como a pessoa se vê a si própria e no modo como os outros a vêem. É interessante verificar-se que, em certos casos, a autopercepção de um indivíduo não tem necessariamente qualquer relação com o modo como os outros o vêem. O que importa na CEnR é a autopercepção. O investigador deve esforçar-se por entender a percepção do indivíduo relativamente à sua identidade, às relações com os outros e ao modo como estas interagem.

Perspectiva virtual: Os avanços no campo dos meios de comunicação social, como o Facebook, Twitter, YouTube, Skype e Instagram, têm levado ao aumento de muitas “comunidades virtuais” e à criação da perspectiva virtual. Estas comunidades virtuais podem ser activamente envolvidas em actividades de prevenção e controlo do cancro, tanto nacional como internacionalmente. As principais vantagens das comunidades virtuais são o acesso imediato pelos investigadores e a facilidade de os usar na partilha de informação sobre o cancro.

Perspectiva social: Esta perspectiva descreve as interligações dos indivíduos através das redes sociais e políticas. A comunidade social inclui indivíduos, organizações e líderes comunitários.

Perspectiva dos sistemas: A perspectiva dos sistemas reconhece os diferentes sistemas que existem dentro da comunidade, nomeadamente o da educação, o ambiente político, da saúde e transportes, que funcionam todos dentro de limites bem definidos. Por exemplo, o sistema educativo funciona separadamente do sistema de saúde. Porém, é importante que estes sistemas funcionem de modo eficaz e sinérgico, para estimularem a saúde dentro da comunidade.

Independentemente da perspectiva da comunidade, há cinco elementos essenciais que definem as comunidades: local, partilha, acção conjunta, laços sociais e diversidade (8). O local descreve a localização física ou o sítio em que a comunidade reside, por exemplo, uma área específica como a aldeia, um contexto específico como o local de trabalho ou uma localização geral. O elemento partilha refere-se às perspectivas e interesses partilhados que criam um sentido de comunidade, como as crenças e os valores culturais, os atributos físicos e a história. A acção conjunta refere-se geralmente à reunião das pessoas para criar o sentido de comunidade, por exemplo, quando as pessoas socializam no mesmo clube, rezam na mesma igreja ou participam como voluntários no mesmo evento de saúde. O elemento dos laços sociais está ligado com a fundação à volta da qual a comunidade se construiu, por exemplo, relações interpessoais como da família e dos amigos. O elemento diversidade refere-se à complexidade social dentro de uma comunidade, por exemplo, as diferenças sociodemográficas como a raça, etnia, estado civil, grau de escolaridade e estrato socioeconómico.

O primeiro passo na CEnR é definir a comunidade. Tendo o cancro como problema de saúde a visar, é muito importante uma compreensão abrangente da comunidade. Ao identificar a comunidade, deverá ser dada especial atenção aos doentes com cancro, assim como aos indivíduos que lidaram com o cancro, como os sobreviventes, os prestadores de cuidados e os defensores.

4. As melhores práticas para o envolvimento da comunidade

Um envolvimento da comunidade bem sucedido exige que se desafiem as tradicionais e frequentemente institucionalizadas políticas e crenças sobre a relação entre o investigador e a comunidade. Exige também um estilo de personalidade que se caracteriza pela capacidade de reflexão, bom senso e perspicácia. Este agudo sentido de sensibilização e de sensibilidade é provavelmente a marca de um indivíduo com um bom envolvimento comunitário. As valiosas abordagens que em a seguir se apresentam facilitam a criação de boas relações entre os investigadores e a comunidade em que estes trabalham.

Respeito pela pessoa

A investigação com participação comunitária, como toda a investigação, requer que os investigadores e a comunidade se respeitem mutuamente. O investigador que pretenda algo dos membros da comunidade, deverá ao primeiro contacto mostrar respeito, que a comunidade retribuirá naturalmente. O respeito pelas pessoas, definido como admiração mútua ou consideração, é uma qualidade a que aspiramos, mas que muitas vezes não conseguimos. É um de três princípios essenciais—os outros dois sendo a beneficência e a justiça—a que devemos aderir como investigadores, de acordo com o Relatório de Belmont (9) da Comissão Nacional para Protecção dos Sujeitos Humanos da Investigação Biomédica e Comportamental. Esses três princípios deverão servir como nosso guia na avaliação de toda a investigação, para evitar problemas éticos. Embora relativamente recente na história, o Relatório de Belmont é actualmente usado em todo o mundo, para garantir o tratamento correcto dos seres humanos na investigação.

O processo de aprender a mostrar respeito pelos participantes numa investigação requer que reconheçamos em primeiro lugar que, historicamente, tem havido tendências significativas de exploração e paternalismo, associadas à investigação com sujeitos humanos. De facto, na altura da criação do Relatório de Belmont, havia grandes tensões entre as escolas médicas e as comunidades onde a investigação era realizada, porque as escolas médicas eram vistas como estando mais interessadas nas instalações físicas do que em respeitar as comunidades com que trabalhavam. Muitas vezes, as instituições de investigação situavam-se em ambientes urbanos de baixos rendimentos e envolviam muito pouco a comunidade no processo de tomada de decisões, associadas à investigação, não retirando as comunidades quase nunca qualquer benefício dos grandes progressos obtidos pela investigação. Dedicava-se mais dinheiro e tempo às instalações do que à saúde da comunidade que a instituição servia (10). Isso, associado à história de tratamento não ético durante o Estudo de Tuskegee dos EUA, deixava as pessoas, em especial os negros americanos, ansiosos e desconfiados da ciência e dos cientistas (11).

Como cientistas, devemos ser claros acerca dos nossos objectivos e expectativas, respeitando as comunidades envolvidas. Isso pode ser facilitado pelos investigadores, criando normas que a sua equipa deverá cumprir, com a garantia de que estas não serão violadas. O Relatório de Belmont propõe orientações consistentes com essas normas: a pessoa deverá participar na investigação voluntariamente, sem ser coagida, e este princípio deve ser mantido através do respeito. Isto significa também que devemos ser bons guardiões dos achados e defender um fluxo bidireccional dos achados científicos que inclua a comunidade em que a investigação se realizou. Uma coisa tão simples como permitir que os membros do conselho consultivo da comunidade ajudem a planificar a ordem de trabalhos de uma reunião é vista como uma indicação de que a comunidade é respeitada (12,13).

Dar às pessoas oportunidade de contarem a sua história

Num recente estudo realizado em cinco instituições americanas de Atribuição de Subsídios às Ciências Clínicas e Translacionais (CTSA), de todo o país, em que agentes comunitários de saúde avaliaram problemas e condições de saúde, assim como a percepção que os grupos tradicionalmente sub-representados têm da investigação, Cottler et al. (14), através desta Rede-Sentinela CTSA, observou que aproximadamente 87% dos membros da comunidade estavam interessados em participar na investigação, com as mais altas taxas a serem comunicadas por Afro-Americanos. Apesar disso, só menos de 2% da população participou nos estudos (15). Os grupos tradicionalmente sub-representados na investigação incluem as mulheres, os idosos, as minorias raciais ou étnicas e as populações rurais (16,17). Esta discrepância aponta para a necessidade de chegar a estas populações e remover os obstáculos à sua participação na investigação. O que é importante para a comunidade? Quais são as suas preocupações e condições de saúde? Incluir as populações sub-representadas, nomeadamente as comunidades rurais, na investigação é não só necessário para criar confiança entre os investigadores e a comunidade, mas também faz parte integrante da manutenção da validade externa dos resultados da investigação.

O nosso trabalho com o estudo da Rede-Sentinela demonstrou claramente que uma alta percentagem de participantes, entre os cerca de 6 000 membros comunitários em tratamento que participaram na nossa avaliação, estavam interessados em participar na investigação e tinham ideias claras acerca do tipo de investigação em que estavam dispostos a participar. Em todos os locais, os participantes afirmaram que muito provavelmente participariam num estudo que fosse não invasivo e não exigisse internamento hospitalar, equipamento médico ou medicação. Estas questões não foram inicialmente incluídas no estudo porque a equipa achou que não seriam compreendidas ou causariam desconforto. Afinal, acabaram por ser muito importantes para descobrir a percepção que as pessoas têm e os nossos achados deram um contributo significativo nessa área.

As narrações são uma estratégia usada para obter informação das pessoas, e têm sido usadas na saúde pública, enfermagem e investigação médica sobre a eliminação das disparidades na área do cancro e da hipertensão. Alguns estudos mostraram que as histórias de sobreviventes podem ser usadas para salientar as reacções emocionais ao diagnóstico do cancro, sobrevivência e tratamento (8–20). Num estudo com indivíduos de 10 a 18 anos de idade, fizemos perguntas sobre o uso de estimulantes e perguntas que requeriam dados sobre a idade ou o uso. No final, pedimos aos participantes que nos contassem como, caso eles mandassem no mundo, impediriam os seus amigos de usar medicamentos receitados a outras pessoas. O grupo ficou fascinado com a pergunta e deu-nos informações muito importantes, que poderiam ser úteis para evitar uma epidemia de má utilização de medicamentos prescritos.

Confrontar-se com preconceitos inconscientes

Todos temos preconceitos inconscientes, embora nós, os cientistas, tenhamos orgulho na nossa objectividade. Existe muita literatura acerca da influência de pressupostos e preconceitos inconscientes. Há estudos sobre a influência de preconceitos inconscientes que incluem a influência da altura e do peso, preconceitos de género em cartas de recomendação, níveis de competência atribuídos aos homens e atributos desportivos e raça. Foram organizadas campanhas para promover as mulheres no ensino de instituições académicas sobre o modo de ultrapassar esses preconceitos, especialmente os que respeitam às mulheres, mas não houve nunca nenhuma campanha para eliminar o preconceito inconsciente relativo às raças e às etnias.

Os princípios para eliminar preconceitos inconscientes nas nossas equipas de investigação incluem a sensibilização para assumir os preconceitos, discutindo-os com a equipa e pedindo à equipa que os descreva quando identificarem algum. Recentemente, a nossa equipa promoveu discussões sobre os nossos preconceitos implícitos e tomámos então consciência de que alguns de nós não tinham nunca pensado no efeito dos seus preconceitos sobre o seu comportamento. Descobrimos então os efeitos desses preconceitos na marcação de encontros, na resposta a chamadas telefónicas, na realização de actividades de proximidade com mau tempo, e como algumas pessoas estavam desejosas de participar na investigação durante certas alturas do mês, ou se os seus salários tinham sido depositados. Alguns membros da equipa pensavam que as suas convicções eram factos e não preconceitos. Durante os nossos debates sobre o modo como os preconceitos podem afectar a recolha de dados e a percepção das pessoas acerca da nossa equipa, apercebemo-nos de que estes debates teriam de ser repetidos muitas vezes durante as reuniões da equipa.

Os preconceitos existem com os investigadores assim como com os membros do pessoal. Alguns investigadores acreditam que certas populações são menos desejadas como respondentes. Por exemplo, as pessoas deprimidas e as pessoas com dependências são muitas vezes excluídas da investigação (21). Blanco et al. (21) descobriram que mais de metade das pessoas abrangidas pelos critérios de dependência do álcool seriam excluídas de um estudo. A literatura está cheia de estudos que excluem os consumidores de álcool ou de drogas, os pobres ou as pessoas desempregadas, bem como pessoas com problemas psiquiátricos como a depressão. Os investigadores consideravam esses grupos como incapazes de cumprir os requisitos do estudo ou de se sentirem motivados a completar o estudo (22). Estudos realizados sobre os métodos de envolver, reter e beneficiar os consumidores de drogas sem tratamento nos estudos das intervenções revelaram grande sucesso com esses grupos, tendo sido atingidas taxas de retenção de 95% ao fim de 18 meses (23–24).

Quando permitimos que os preconceitos afectem as nossas acções, abandonamos a nossa objectividade, perpetuamos estereótipos e comprometemos os resultados da investigação. Embora tenha havido grande desconfiança na investigação, a maré pode estar a começar a mudar. Nos Estados Unidos, um dos resultados mais relevantes do nosso estudo de Rede-Sentinela multilocalizada, financiada pela CTSA, indica que os afro-americanos informam que estão mais dispostos a participar na investigação, em comparação com outros grupos raciais ou étnicos, incluindo os caucasianos. Este padrão alargava-se a estudos em que eram retiradas amostras sanguíneas e genéticas. Esta informação foi obtida fazendo perguntas a indivíduos que abandonaram o tratamento, encontrados em lavandarias, parques, paragens de autocarros, feiras de saúde e outros locais públicos, acerca das suas percepções sobre a investigação. Os agentes comunitários de saúde interrogaram os participantes sobre as suas necessidades e preocupações na área da saúde. Nós interpretamos isto como uma diminuição da relutância dos afro-americanos em participar na investigação médica.

Outros estudos sugerem igualmente que os afro-americanos podem estar mais dispostos do que outros grupos raciais a participar em estudos de saúde e lembram-nos, mais uma vez, que os nossos preconceitos e pressupostos inconscientes interferem com o nosso trabalho (25,26). Efectivamente, eles podem estar demasiado presentes em algumas áreas da investigação, incluindo os estudos genéticos (27,28). Por exemplo, os nossos estudos efectuados a nível mundial sobre o cancro da próstata atingiram elevadas taxas de sucesso no recrutamento de homens negros em todo o mundo, incluindo um estudo com mais de 3 000 afro-americanos, imigrantes africanos e imigrantes das Caraíbas nos Estados Unidos (29–33).

Esta nova vontade dos respondentes de todas as populações de participarem na investigação clínica ou sanitária poderá ser o resultado de esforços suplementares de investigadores empenhados em todo o mundo. Pela primeira vez, os cientistas estão a aprender o que significa ouvir os consumidores.

Acreditar no poder do desvio positivo

As abordagens novas e diferentes para resolver problemas são muitas vezes encaradas como duvidosas ou até hostis, se forem introduzidas do topo para a base ou se forem consideradas “estrangeiras”. Se as soluções não vierem de dentro da comunidade ou do sistema, podem ser condenadas ao fracasso. A abordagem do desvio positivo (PD) baseia-se na convicção de que todas as comunidades, aldeias, corporações, instituições, etc., têm recursos para gerar comportamentos de sucesso, que ajudem a produzir as soluções para os seus problemas. Esta teoria tem sido usada em África para compreender a malnutrição, o risco do VIH/SIDA, a mortalidade neonatal e a prevenção e a erradicação da MRSA.

Criado por Jerry e Monique Sternin da Universidade de Tufts, o modelo PD trata o grupo como um guru ou um campeão de corridas e envolve o trabalho com agentes da mudança dentro do grupo ou comunidade (34). Este modelo reformula as questões usando factos colhidos da realidade. Os grupos geram mitos e normas que podem não ser correctos, por isso o método PD reformula os problemas à volta de novas ideias e de novas possibilidades. É pedido às pessoas que olhem para as coisas de uma outra forma e que vão para além de tratar os sentimentos como factos. Em seguida, o modelo PD torna segura a aprendizagem de novos comportamentos, quer se trate de taxas de abandono escolar, de insuficiência alimentar, tabus no local de trabalho, ou hábitos de higiene, como técnicas incorrectas de lavar as mãos. À medida que os problemas são concretizados, os membros da comunidade tornam-se participantes activos na campanha para promover o novo comportamento e lidar com o problema. Quando as pessoas vêem os outros a agir, juntam-se a eles e as mudanças positivas difundem-se dentro da comunidade. As iniciativas espontâneas começam e o comportamento altera-se.

Este modelo tem sido usado para ultrapassar barreiras às intervenções para muitas doenças diferentes, por exemplo, o recente caso do cancro do colo do útero nas Honduras. Os investigadores entrevistaram mulheres que usavam práticas pouco comuns mas benéficas de rastreio, que poderiam ser úteis para garantir que as mulheres estavam a tratar da sua saúde (35). Este modelo pôde ser usado para escolher os membros da comunidade que pudessem ajudar a promover uma mudança positiva e influenciar a comunidade para entender a importância da investigação e de novos instrumentos de rastreio, ou outros esforços que pudessem melhorar a saúde da comunidade. No mínimo, os investigadores deveriam começar a familiarizar-se com esta abordagem, não só pela sua comunidade, mas também pelos próprios membros da sua equipa.

Conhecer a comunidade

Os investigadores têm que compreender que, em primeiro lugar, eles têm de conhecer as necessidades e as preocupações das comunidades, para poderem ajudá-las. Embora o Instituto de Medicina dos EUA (IOM) tenha publicado as principais preocupações de saúde (36) para cada comunidade, o que a comunidade pensa é muito importante para ela, seja essa comunidade definida pela idade, localização, género ou raça. Confiar nos agentes comunitários de saúde ou no pessoal de saúde leigo, pode ser uma via de sucesso viável de se ligar às comunidades, mas não há nada mais importante do que ter investigadores que querem conhecer pessoalmente as comunidades com quem trabalham. Isso pode conseguir-se se os investigadores que fizerem trabalho de proximidade com agentes comunitários de saúde aproveitarem a oportunidade para

criarem laços com a comunidade, mostrando respeito e sensibilidade pela cultura das pessoas com quem contactam. Torna-se fundamental compreender as necessidades e as preocupações de saúde da população, para os ajudar a satisfazerem as suas necessidades e a adaptar a missão da investigação às populações menos favorecidas. Dar voz às pessoas na empresa da investigação é um dos resultados mais importantes da investigação no seio de uma comunidade envolvida.

5. Passos práticos de CEnR como demonstrados no projecto CBPR da Nigéria

Embora a abordagem CEnR seja relativamente nova e não tenha sido adoptada em toda a África, é uma prática que se pode adaptar e tem potencial para um impacto positivo nos programas de prevenção e controlo do cancro no continente. Um projecto de CEnR bem sucedido em África foi o projecto de investigação sobre o cancro da próstata na Nigéria, conduzido por membros do Consórcio Transatlântico para o Cancro da Próstata (CaPTC), no Estado de Ogun, desde 2011. O Dr. Folakemi Odedina foi o principal investigador do projecto e a Dr.ª Titilola Akinremi a principal investigadora local.

Título do projecto: Cancro da próstata e factores de risco em homens negros de ascendência africana

Resumo: É desconcertante que a etnia negra seja um dos três factores de risco primários não modificáveis confirmados de cancro da próstata. Apesar de se terem feito investigações significativas sobre as disparidades entre negros e brancos nos Estados Unidos relativamente à saúde da próstata, essa disparidade no fardo do cancro da próstata em homens negros de ascendência africana ainda não é bem compreendida. Dadas as semelhanças genéticas entre os homens negros de ascendência africana, tanto nos Estados Unidos como em África, especialmente as que estão relacionadas com o comércio transatlântico de escravos, tornou-se importante explorar as variações étnicas entre os homens negros, para compreender melhor a etiologia do cancro da próstata na sua raça. Usando os princípios da investigação participativa com base nas comunidades (CBPR), este estudo-piloto explorou alguns dos factores de risco biocomportamentais associados ao cancro da próstata entre os homens negros indígenas das populações da África Ocidental.

Salientamos abaixo os atributos dos CBPR no projecto do CaPTC.

Passo 1: Definição de “comunidade”

Existem vários tipos de comunidades na Nigéria, tais como de vizinhança, profissionais, religiosas, políticas e grupos empresariais, todas com membros e líderes definidos. O estudo do CaPTC realizou-se na Área de Governo Local de Abeokuta Sul (AGL), no Estado de Ogun. A AGL de Abeokuta Sul é uma comunidade urbana com uma população aproximada de 250 000 pessoas, segundo o recenseamento de 2006. A comunidade-alvo do estudo foi seleccionada com base numa perspectiva social e incluía indivíduos saudáveis e doentes com cancro da próstata. A população-alvo foram homens negros nigerianos com cancro da próstata confirmado por biópsia. O controlo foi um grupo de indivíduos com idades equivalentes sem história de cancro.

Passo 2: Identificação e selecção de parceiros

Para qualquer projecto de CEnR é essencial seleccionar o parceiro adequado, quer se trate de uma organização ou de um indivíduo. O estudo do CaPTC encontrou o parceiro comunitário certo na Fundação Tunde e Amigos (TAFF), uma organização não lucrativa que gere um programa comunitário de saúde de proximidade em Abeokuta. A TAFF é bem conhecida em Abeokuta e goza da confiança de vários grupos comunitários. A confiança da comunidade na TAFF garantiu o sucesso

do estudo do CaPTC no recrutamento de participantes e os programas de proximidade da comunidade organizados pela TAFF forneceram os locais de recrutamento apropriados.

Passo 3: Constituição de um conselho consultivo

O CaPTC tem um Conselho Consultivo permanente na comunidade (CAB), composto por diversos elementos que representam as populações negras de África, Caraíbas e Estados Unidos. Esse Conselho confere uma perspectiva comunitária ao plano estratégico, projectos e programas do CaPTC. Especificamente, o Conselho:

Orienta as actividades e programas do CaPTC, para assegurar que as necessidades de saúde das comunidades visadas são satisfeitas;

Serve como grupo de revisão de primeiro nível dos sujeitos humanos, para garantir que todos os programas de investigação apoiados pelo CaPTC são apropriados para as populações-alvo;

Oferece aconselhamento sobre abordagens eficazes para a educação sanitária e proximidade das comunidades visadas;

Aconselha o CaPTC sobre métodos para chegar às populações visadas para investigação;

Identifica recursos das comunidades para apoio às actividades do consórcio;

Promove a ligação entre as diversas comunidades e o CaPTC.

Além do conselho do CaPTC, cada equipa de investigação é também apoiada por um conselho consultivo da comunidade local. O conselho consultivo da TAFF serviu essa finalidade neste estudo. O conselho consultivo da TAFF recruta os seus membros da comunidade alargada de Abeokuta e é constituído por líderes comunitários, tais como o chefe, líderes religiosos, profissionais de saúde, professores e outros leigos. O CaPTC delegou no conselho consultivo da TAFF as funções de ligação directa com a comunidade na condução do estudo.

Passo 4: Identificar e priorizar as questões relevantes

Os membros do CaPTC trabalham muito de perto com a comunidade na identificação e priorização das questões de saúde que terão de ser abordadas, em parceria com a comunidade. O problema do estudo para este projecto foi gerado no seio da comunidade, consistindo em colmatar as lacunas na contribuição da etnia para as variações registadas no fardo do cancro da próstata e seu controlo entre os negros. No sábado, dia 18 de Setembro de 2004, numa reunião aberta do Fórum sobre o Cancro da Próstata entre os Homens Afro-Americanos da Flórida, organizado nos Estados Unidos, um participante levantou a questão de saber por que motivo a incidência do cancro da próstata era tão elevada nos homens negros. Acrescentou que tinha ouvido dizer que a doença não era tão prevalente entre os homens negros de outros países e que a migração para os Estados Unidos devia ter algo a ver com isso. E ironizou, rindo: “Talvez devêssemos voltar todos para África”. Estes comentários levaram ao desenvolvimento de um programa de investigação para explorar e quantificar a variação do cancro da próstata entre os homens negros de todo o mundo.

O interesse da investigação do CaPTC sobre o cancro da próstata e respectivos factores de risco entre os homens negros de ascendência africana exigia que se estudassem as variações étnicas entre os homens negros, para se compreender melhor a etiologia do cancro da próstata. Por isso, o estudo-piloto foi planeado para explorar alguns dos factores de risco comportamentais associados ao cancro da próstata entre os homens negros indígenas das populações da África Ocidental. As partes interessadas, incluindo os líderes comunitários do conselho consultivo da TAFF, foram informados sobre a relevância e as componentes do estudo. Os líderes comunitários compreenderam e concordaram com a importância do estudo.

Passo 5: Definição do problema da investigação

O problema da investigação para o estudo foi originado na comunidade. Para definirem o problema da investigação, os investigadores trabalharam de perto com a comunidade, para considerarem as suas forças e fraquezas em relação ao estudo.

Passo 6: Propostas e financiamento de bolsas

Este projecto-piloto foi financiado através do apoio interno da Faculdade de Farmácia da Universidade da Flórida, nos Estados Unidos. Para bolsas posteriores ao estudo, os membros do conselho consultivo local empenharam-se muito na redacção da proposta, especialmente nas secções sobre recrutamento de participantes e recolha de dados.

Passo 7: Desenho da investigação

A investigação do CaPTC foi desenhada como um estudo de colaboração multinacional, para responder à necessidade de comparar os homens negros a nível mundial. O projecto foi desenhado de modo a dar uma resposta cultural em cada local, e o pessoal-chave incluía investigadores e líderes comunitários locais. Foi muito importante que os investigadores trabalhassem com cada comunidade, para desenvolverem estratégias apropriadas para o estudo. Por exemplo, um dos investigadores estava interessado em obter amostras de cabelo dos participantes mas, quando o informaram de que isso poderia ser considerado uma prática bizarra ou mesmo um fetiche em algumas partes da Nigéria, a recolha de amostras de cabelo não foi incluída na recolha de dados.

Passo 8: Recrutamento dos participantes

A TAFF forneceu orientações à equipa do estudo sobre a forma mais eficaz de recrutar participantes, usando actividades educativas. Fizeram-se anúncios de recrutamento através da rádio, televisão, cartazes e folhetos distribuídos na comunidade visada.

No programa de proximidade para rastreio médico organizado pela TAFF, os presentes, tanto homens como mulheres, foram informados sobre o cancro da próstata e os respectivos factores de risco, através de apresentações em vídeo ou palestras. O CaPTC preparou mesas para se discutir o projecto com os homens, durante as sessões educativas. Assim, a educação e o rastreio do cancro da próstata foram administrados ao mesmo tempo que o estudo decorria. Foi importante que a equipa de investigação desse alguma retribuição à comunidade, ao mesmo tempo que se “aproveitava” dela.



Participantes no estudo do CaPTC na Nigéria, pessoas-recurso da TAFF e associados da investigação, num evento de rastreio médico em Abeokuta.

Passo 9: Medições, desenho do instrumento e recolha de dados

O envolvimento dos representantes da comunidade é muito importante no desenvolvimento de testes-piloto do instrumento do estudo. Esse instrumento do projecto do CaPTC foi desenvolvido em colaboração com os líderes da comunidade nos Estados Unidos, incluindo homens negros africanos, caribenhos e americanos. Além disso, tinha sido validado por mais de 3000 homens negros vivendo nos Estados Unidos, mas nascidos em África, nas Américas ou nas Caraíbas. O instrumento foi revalidado na Nigéria, relativamente a factores de validade da forma e do conteúdo. Posteriormente, foi traduzido em duas línguas locais, para facilitar o seu uso e aceitação entre os participantes que não falavam inglês.



Recolha de dados durante o estudo do CaPTC na Nigéria.

Passo 10: Análise e interpretação dos dados

Os dados do projecto estão, presentemente, a sofrer a limpeza e a sua análise ainda não começou. Como em projectos anteriores do CaPTC, trabalharemos de perto com os membros do conselho consultivo, tanto do CaPTC como da TAFF, na interpretação dos resultados, no contexto sociocultural da população Yoruba de Abeokuta.



Recolha de dados durante o estudo do CaPTC na Nigéria

Passo 11: Divulgação dos resultados

O envolvimento da comunidade na divulgação dos resultados da investigação é muito importante, para garantir que o processo decorra correctamente e de forma sensível. Uma abordagem que tem resultado muito bem connosco é a de usar o “relatório da comunidade” para divulgar os resultados do estudo e as potenciais implicações da prevenção e controlo do cancro na comunidade. Os esforços que desenvolvemos no passado para distribuir esses relatórios a nível mundial têm resultado muito bem, por exemplo, os relatórios da “Comunicação sobre cancro da próstata: educar os homens afro-americanos - práticas aconselháveis e não aconselháveis” e “As crenças culturais e sobre a saúde dos homens negros afectam a prevenção e a detecção do cancro da próstata?”. Estes dois relatórios constituíram úteis recursos para os homens negros, prestadores de cuidados, educadores de saúde, investigadores e público em geral. Temos a intenção de redigir um relatório comunitário para este estudo, que será distribuído durante as próximas actividades do programa de saúde da TAFF, em Abeokuta.

Passo 12: Preparação do manuscrito e tradução da investigação

Este projecto do CaPTC não teria sido executado com êxito, sem a parceria da comunidade e, por isso, os nossos parceiros da comunidade serão incluídos como co-autores na literatura científica do projecto, tais como artigos em revistas ou jornais, apresentações e relatórios.

6. Envolvimento da comunidade numa perspectiva africana: estudo do caso Khayelitsha na África do Sul

Em 1995, o Projecto de Rastreio do Cancro do Colo do Útero de Khayelitsha (KCCSP) teve início com uma colaboração que envolvia o Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade da Cidade do Cabo, os departamentos de patologia e epidemiologia da Universidade de Columbia e a comunidade de Khayelitsha. Esse projecto foi financiado pela Fundação Gates, desde o seu início até 2006, através da Aliança para a Prevenção do Cancro do Colo do Útero. O nosso parceiro específico foi EngenderHealth, uma organização sem fins lucrativos com sede em Nova Iorque que tinha feito um extenso trabalho na área da saúde reprodutiva, nos países em desenvolvimento. O projecto destinava-se a encontrar métodos de prevenir o cancro cervical em contextos de limitados recursos, como é típico em África. Foi motivado pelo facto do cancro cervical ser à data, e continuar a ser hoje, o cancro mais comum entre as mulheres africanas, afectando, pelo menos, 80 000 mulheres e matando cerca de 60 000 por ano, ou seja, 78% das mulheres diagnosticadas com a doença (37). Isso deve-se inteiramente à falta de acesso ao rastreio e diagnósticos e a intervenções terapêuticas. O projecto Khayelitsha pretendia testar alternativas à citologia, que era eficaz a reduzir a incidência e a mortalidade provocada pelo cancro cervical em sistemas de saúde bem financiados e sólidos, mas que se tinha revelado demasiado complexa de iniciar e manter em países pobres.

O projecto estava programado para ter início um ano depois da libertação da África do Sul do regime de apartheid e depois da realização da primeira eleição democrática de sempre, que viu Nelson Mandela ascender a presidente do país, e do Congresso Nacional Africano. Embora houvesse grande euforia no país, nessa altura, havia também uma grande dose de desconfiança, traumas e suspeitas e isso incluía as intervenções científicas em projectos baseados nas comunidades. Estava ainda mal documentada a história de cientistas que “usavam” as comunidades para fins de investigação e se retiravam, depois de terem recolhido a informação, não deixando nada de valioso atrás de si. As comunidades eram vistas como instrumentos ou objectos da investigação e os seus direitos, participação e necessidades eram completamente ignorados ou considerados como secundários, relativamente às intenções ou às necessidades dos investigadores. Trata-se, evidentemente, de uma generalização, mas quando o estudo sobre o cancro começou em Khayelitsha, tivemos de enfrentar grande resistência. Antes do nosso projecto, um outro projecto semelhante tinha levado a cabo um estudo que comparava os métodos de inspecção visual para detecção de percursores do cancro cervical com a citologia. O estudo tinha sido bem conduzido e bem recebido pela comunidade; contudo, quando o financiamento terminou, a infra-estrutura colocada pelos investigadores foi retirada, juntamente com os serviços que tinha prestado. O estudo tinha usado uma caravana especialmente adaptada para o rastreio e tratamento de lesões. A comunidade das mulheres, depois de relativamente sensibilizada, deixou de ter acesso ao rastreio do cancro cervical e as instituições estatais não conseguiam oferecer esse serviço, uma vez que ainda não tinham elaborado um programa eficaz de rastreio da doença.

O KCCSP assumiu o anterior projecto desde o ponto em que ele tinha parado, mas com um protocolo completamente novo. No entanto, muito rapidamente constatámos que teríamos de apagar a má imagem que os investigadores tinham deixado na comunidade e que estava associada ao anterior estudo, assim como construir uma nova relação. Foi claro para nós que teríamos de nos envolver de corpo inteiro com a comunidade, para que ela participasse e para que o plano do estudo fosse aceitável, compreensível e significativo. Tivemos de ouvir as mulheres e a sua comunidade e garantir que criaríamos uma estrutura que seria sustentável e cumpriria as suas promessas.



Povoação de Khayelitsha nos arredores da Cidade do Cabo.

Khayelitsha é uma povoação periurbana, a cerca de 20 km do centro da Cidade do Cabo. Em 1995, Khayelitsha consistia quase exclusivamente em barracas e instalações informais, sem electricidade nem outros serviços, tais como saneamento adequado, água canalizada ou recolha de lixo. A comunidade era inteiramente constituída por negros pobres, com uma taxa de desemprego estimada em 60%. A povoação caracterizava-se por elevadas taxas de pobreza, crime, violência contra as mulheres e crianças e um fardo muito pesado de doenças relacionadas com a pobreza, como a tuberculose, malnutrição e morbilidade e mortalidade materna e neonatal. Além disso, a SIDA propagava-se descontroladamente. Em parte, esta situação alterou-se durante os 18 anos em que a KCCSP tem trabalhado nesta área. Por exemplo, algumas zonas têm agora casas de alvenaria e todas as condições, mas cerca de 30% da população ainda vive em barracas. A maioria dos residentes tem agora acesso a saneamento, água corrente e electricidade. Foram construídas novas clínicas de cuidados primários e outras foram restauradas por um sistema de cuidados de saúde que, embora bastante melhor, ainda é problemático. As estradas foram pavimentadas e construíram-se novas escolas e equipamentos comunitários, como piscinas, centros comerciais, linhas de comboio e terminais de autocarros.



Área de rastreio do cancro cervical numa clínica de cuidados de saúde primários em Khayelitsha

Em 1995, a nossa equipa debruçou-se sobre dois aspectos do trabalho proposto. O primeiro aspecto foi a elaboração do protocolo da investigação. Pretendíamos recrutar 3000 mulheres nunca rastreadas, com idades entre os 35 e os 65 anos, e comparar o desempenho de quatro testes de rastreio: citologia, inspeção visual do colo do útero com ácido acético, teste do ADN do HPV cervicografia, o que implicava fotografar o colo do útero com uma câmara especialmente adaptada, depois da aplicação do ácido acético. As fotografias foram reveladas e analisadas por peritos nos EUA. As mulheres com testes anormais foram encaminhadas para colposcopia e tratamento, se apropriado. Os procedimentos realizaram-se todos na caravana adaptada que tinha sido usada pelos nossos antecessores e se encontrava estacionada em frente a uma das clínicas de cuidados primários de Khayelitsha.

O segundo aspecto do nosso trabalho foi construir, reparar e iniciar uma nova relação com a comunidade. Queríamos partilhar com ela o protocolo e conquistar a sua confiança e apoio. Começámos este processo, envolvendo todas as partes interessadas relevantes, incluindo:

O sistema local de cuidados de saúde primários e as autoridades sanitárias locais

A Associação de Curandeiros Tradicionais

Líderes políticos locais

Líderes dos fóruns de saúde da comunidade recém-formados

Organizações de base religiosa e igrejas

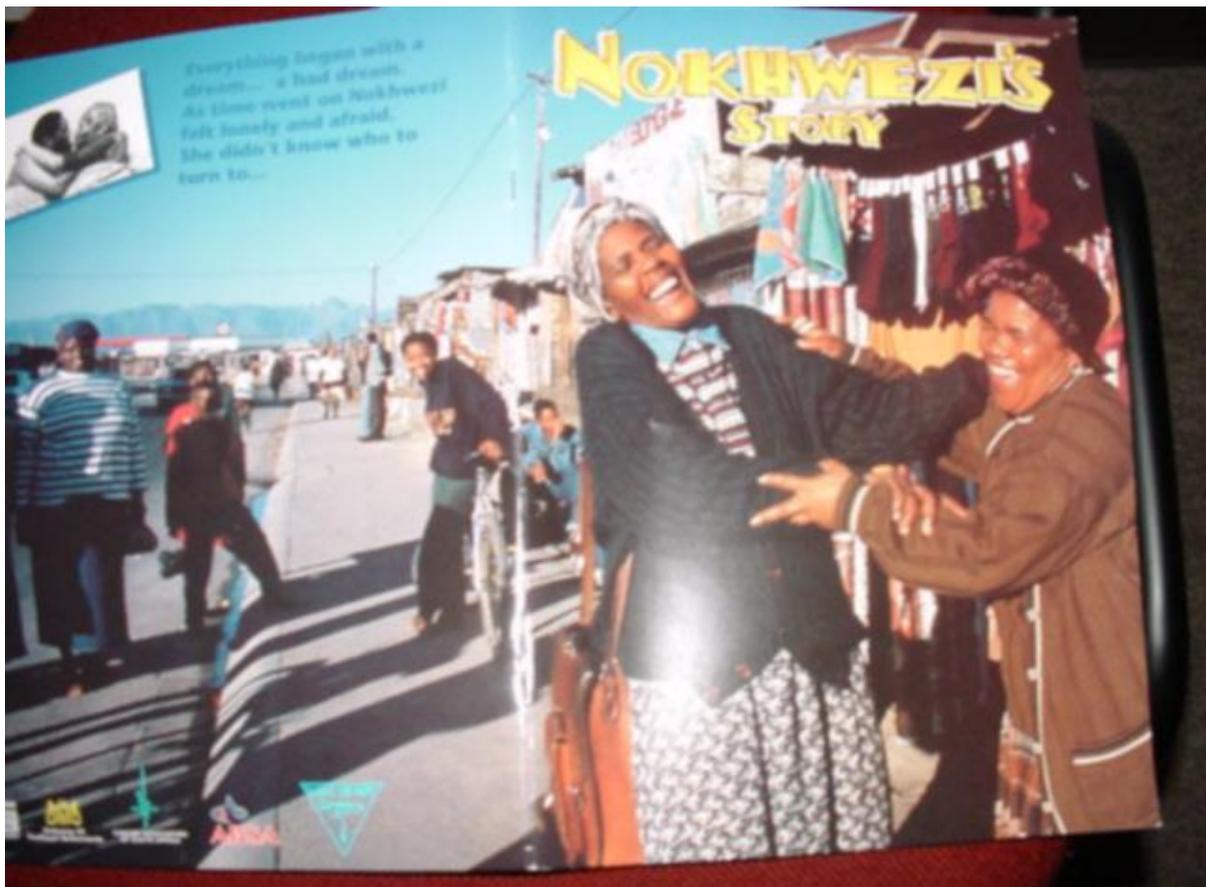
ONG que trabalhavam em saúde reprodutiva

Associações de mulheres

Conselhos escolares

Este processo consumiu seis meses de reuniões regulares, nas quais explicámos os fundamentos do estudo, a possibilidade de evitar o cancro do colo do útero, os nossos métodos de investigação e os nossos planos de sustentabilidade. Ficámos entusiasmados com a recepção que todos os grupos nos dispensaram, assim como pelo facto de terem apreciado o nosso interesse pelas suas opiniões e termos obtido a sua aprovação. Organizámos igualmente uma série de “encontros de massas”, em colaboração com as igrejas locais e, como investigador principal, falei com [PROVIDE NAME SINCE THE PAPER HAS MORE THAN ONE AUTHOR] grupos de quase 100 homens e mulheres sobre o cancro cervical, em quatro ocasiões. Essas reuniões foram muito concorridas, tendo sido levantadas muitas questões e desfeito mitos sobre o cancro.

Ao fim de seis meses, achámos que tínhamos conseguido atingir os nossos objectivos de conquistar a aceitação e a aprovação da comunidade e demos início ao estudo. Levámos pouco menos de dois anos a recrutar as primeiras 3000 mulheres. Durante esse tempo, fizemos seis reuniões de massas mensais, para comunicar os resultados, à medida que entravam. Além das reuniões de massas, também recrutámos mulheres em lojas, estações de comboio e nas ruas de Khayelitsha, para participarem numa série de acções de formação destinadas a elaborar material de educação sanitária apropriado e significativo. Esse processo foi fundamental para a concepção dos nossos materiais sobre saúde e levaram à realização de um filme chamado “A história de Nokhwezi”, que acabámos por converter numa banda desenhada e numa peça radiofónica. A história é sobre uma mulher que morre de cancro cervical e uma sua amiga muito desanimada, que ouviu dizer que se pode evitar o cancro fazendo o teste numa clínica, mas tem medo de o fazer. Os seus receios devem-se a algumas preocupações relativas à má qualidade dos serviços de saúde, mas sobretudo às objecções do seu marido e sogros, que não aprovam a medicina ocidental. Acaba por consultar a curandeira local que, afinal, tinha ela própria feito um Papanicolau, tendo sido tratada de uma anomalia. Mas continua a dar medicamentos tradicionais à mulher. A mulher acaba por fazer um teste de Papanicolau. O filme atribui igual valor às modernas abordagens da medicina e aos imperativos culturais.



Projecto de Rastreo do Cancro Cervical em Khayelitsha: a história de Nokhwezi

A certa altura, resolvemos avaliar o impacto da banda desenhada e da peça radiofónica, através de um estudo aleatório que realizámos em 2004 (38), e para o qual recrutámos 658 mulheres da comunidade, com idades compreendidas entre os 35 e os 65 anos. A principal medição do resultado foi o recurso, comunicado pelas próprias, ao rastreio cervical, seis meses depois da distribuição da banda desenhada e da passagem da peça radiofónica. Descobrimos que a banda desenhada foi muito menos eficaz do que a peça radiofónica a persuadir as mulheres a recorrerem ao rastreio, embora apenas cerca de 20% das mulheres que ouviram a peça tenham feito o rastreio, em comparação com 4% que não a tinham ouvido. O que aprendemos com isso foi que as mensagens de saúde têm de ser cuidadosamente preparadas e testadas quanto à sua eficácia. Atribuímos a falta de interesse na banda desenhada ao nível de literacia relativamente baixo da comunidade. Apenas 30% das mulheres tinham alguns anos de ensino secundário.

Enquanto o projecto se desenrolava, acrescentámos o teste do VIH ao protocolo. Isso exigiu uma prolongada negociação com a comunidade, porque, nessa altura, o VIH estava altamente estigmatizado. A comunidade, ao princípio, não nos deu a sua aprovação para realizarmos os testes do VIH. Mas como considerávamos o teste do VIH tão importante para o nosso estudo, arranjámos um sistema de notificação anónima dos resultados dos testes, em que apenas um técnico de estatística independente seria capaz de ligar um resultado de VIH a um número específico do estudo, que seria descodificado em termos de nome e outros atributos. Só quando conseguimos assegurar à comunidade que os resultados eram completamente confidenciais, que nem os investigadores teriam acesso aos resultados e que as mulheres podiam escolher entre receber ou não receber os seus resultados é que obtivemos a aprovação da comunidade para continuar. Foi só depois desta prolongada negociação com a comunidade que apresentamos o nosso protocolo de investigação à comissão de ética na investigação, que o aprovou. A nossa abordagem é um bom exemplo de como uma comunidade pode ter influência no desenho da investigação e de como

respeitar a opinião da comunidade pode ser altamente vantajoso tanto para a comunidade como para a investigação.

Rastreámos mais de 3000 mulheres, usando desta vez um novo teste de ADN do PVH e acrescentando testes anónimos de VIH. Durante esta parte do estudo, trabalhamos longamente com a comunidade sobre o modo de aconselhar sobre o VIH e a forma de envolver os homens e de conquistar o seu apoio. Trabalhámos com um conhecido dramaturgo africano, para criar uma peça teatral que tratasse de problemas de saúde reprodutiva, com destaque para a comunicação entre os homens e as mulheres, a prevenção do VIH e o cancro do colo do útero. A peça, intitulada “Diários da minha feminilidade”, contava histórias sobre as vidas de homens e mulheres que viviam em Khayelitsha. A peça foi apresentada em muitos eventos em Khayelitsha, em toda a província da Cidade do Cabo e nos principais teatros da Cidade do Cabo. A peça foi um grande sucesso e conferiu um forte impulso aos nossos esforços de recrutamento.

Durante o estudo, concebemos a ideia de realizar jornadas de festivais de saúde. Essas jornadas destinavam-se a criar um ambiente de festival em torno de uma grande variedade de questões de saúde. Instalámos bancas, alugámos salas, trouxemos vendedores ambulantes de alimentos e convidámos colegas que trabalhavam em outras áreas da saúde, tais como saúde infantil e vacinação, nutrição, VIH, saúde dos adolescentes, senologia e prevenção do cancro do colo do útero. Mostrámos o nosso documentário de Nokhwezi e promovemos jogos com prémios, sessões de canto e dança e palestras. Continuamos a realizar esses festivais de seis em seis meses.

Uma das nossas observações foi o elevado nível de estigma associado ao aparelho genital entre as mulheres do nosso estudo. A zona genital era geralmente considerada pouco higiénica, não atraente e preocupante apenas para os homens. Este era um obstáculo significativo à preparação das mulheres para os exames ao tracto genital. Mais uma vez, tivemos de efectuar uma série de acções de formação, convidando as mulheres que viviam em Khayelitsha a participarem, se quisessem. Usámos os serviços de um médico antropologista que, por sua vez, contratou uma cantora de hinos de louvor. Essas acções foram altamente educativas e transformacionais. O tracto genital foi renomeado de “via sagrada”, tendo sido realçado o seu significativo papel, particularmente nas palavras de uma mulher: “Até Nelson Mandela nasceu através da vagina”. A cantora de hinos de louvor criou este poema:

*A vagina é a flor da nação
Parece um morango
Parece uma bela menina
É de cor avermelhada e parece um damasco
Parece um lírio
O útero é a gruta da vida que gera a vida
A passagem flexível abre-se como uma cortina
Servindo de canal para a produção de vida
Será um segredo a forma como damos à luz?
É que reis e rainhas, presidentes do parlamento e licenciados vêm da gruta da vida.*

Este poema tornou-se a assinatura do KCCSP e foi muito bem recebido por todas as partes interessadas da comunidade.

Constatámos que a qualidade dos cuidados de saúde primários prestados às mulheres era má e um factor determinante na falta de rastreio do cancro nas mulheres. Realizámos outro estudo aleatório, entrevistando mais de 600 mulheres, para compreendermos os seus problemas. Um terço das mulheres comunicou “problemas relacionados com o útero” nos 12 meses anteriores, e dois terços

delas tinham procurado ajuda. Mais de metade das mulheres comunicaram “problemas relacionados com a vagina” (39). Damos início a um programa de educação com palestras mensais sobre temas relevantes para os prestadores de cuidados, que eram médicos e enfermeiros do sector público. Ficou evidente também que muito poucas mulheres do nosso estudo eram “assintomáticas” e, quando analisámos sistematicamente esta informação, verificámos que 30% das mulheres precisavam de ser transferidas por motivos de saúde não relacionados com o colo do útero, incluindo diabetes, hipertensão e outras doenças não transmissíveis. A razão mais comum para a transferência era a infertilidade, uma importante fonte de morbilidade entre as mulheres pobres. Embora continuássemos com o rastreio, constatámos a importância de fornecer às mulheres um serviço holístico e, por isso, continuámos a incluir os serviços de saúde reprodutiva e outros em todos os nossos projectos.

O maior estudo realizado pelo KCCSP envolveu 7000 mulheres. Estas foram incluídas aleatoriamente em várias estratégias de “rastreio e tratamento” (40). A comunidade deu autorização para o teste do VIH, mas não incluímos no estudo as mulheres que se recusavam a fazer o teste. Desenvolvemos uma grande campanha educativa, dando a todas as mulheres aconselhamento exaustivo antes e depois do teste, o que se revelou um modelo muito valioso. Mais uma vez, envolvemos a comunidade na concepção de materiais educativos, através de acções de formação. O seu contributo foi muito valioso.

O KCCSP continua a fazer o seu trabalho de prevenção do cancro cervical. Recentemente, concluímos um estudo aleatório sobre vacinação contra o PVH das mulheres seropositivas, com idades compreendidas entre os 18 e os 25 anos. Continuamos a disponibilizar rastreio do VIH às mulheres que o solicitem e formação aos prestadores de cuidados; estamos também muito interessados em impulsionar e apoiar as actividades de rastreio no sector público. O KCCSP é o principal conselheiro do Ministério da Saúde para a Prevenção Nacional do Cancro do Colo do Útero tem sido fundamental na concepção da actual política para a África do Sul.

É evidente que a CBPR não só é necessária como deveria ser obrigatória. Os princípios das boas práticas clínicas, que incluem o respeito pelas pessoas, a beneficência e a justiça (41), não podem ser garantidos sem o pleno envolvimento das comunidades em que a investigação se realiza. Existem demasiados exemplos registados de má conduta na investigação, particularmente em África, onde os doentes têm fraca escolarização e pouca informação sobre os direitos humanos, onde os sistemas de cuidados de saúde são frágeis e impróprios, tornando mais apelativo o acesso a intervenções de investigação, e onde as autoridades reguladoras são insuficientes, ineficazes ou corruptas. O envolvimento das comunidades não só capacita os nossos doentes, mas também informa e reforça a validade dos nossos protocolos de investigação.

7. Conclusão

De acordo com a Organização Africana para a Formação e Investigação na Área do Cancro (AORTIC), “As abordagens destinadas a minimizar o peso do cancro na África Subsariana nos últimos anos têm tido pouco sucesso, devido à fraca sensibilização para a doença e ao mau entendimento do potencial da prevenção do cancro” (42). Para ter êxito no combate ao desproporcionado peso do cancro em África, é importante que as comunidades afectadas pela doença sejam envolvidas e trabalhem conjuntamente com os investigadores do cancro. Actuar “sobre a comunidade” deixou de ser uma opção para os investigadores, pois essa abordagem não conseguiu melhorar a saúde da comunidade, nem minimizar os problemas em matéria de saúde pública. A única opção para os investigadores é actuarem em parceria “com a comunidade”.

É importante notar que a CEnR não pode ser vista como um livro de receitas da investigação. Trata-se de um processo activo para desenvolver uma relação com as comunidade de interesse. Como em qualquer relação, requer tempo, paciência, confiança e dedicação, e como em qualquer relação contratual, pode ser bastante compensadora para todas as partes envolvidas. Como ilustra o provérbio africano, “Quando as teias de aranha se unem, podem caçar um leão”. Assim, se os cientistas e os líderes comunitários se unirem, conseguirão conquistar o cancro em África.

Quadro 1. Níveis de envolvimento da comunidade (3)

Proximidade	Consulta	Envolvimento	Colaboração	Liderança partilhada
Algum envolvimento da comunidade	Maior envolvimento da comunidade	Melhor envolvimento da comunidade	Envolvimento da comunidade	Fortes relações bidireccionais
A comunicação passa de uns para os outros para informar	A comunicação passa à comunidade para procurar respostas e depois volta ao projecto	A comunicação passa nos dois sentidos de forma participativa	A comunicação é bidireccional	
O projecto presta informação à comunidade	O projecto recebe informação ou feedback da comunidade	O projecto envolve mais participação com a comunidade sobre os problemas	O projecto forma parcerias com a comunidade para cada aspecto, do desenvolvimento até à procura de soluções	A tomada de decisões final faz-se no nível da comunidade
As entidades coexistem	As entidades partilham informação	As entidades cooperam mutuamente	As entidades criam canais bidireccionais de comunicação	As entidades criam fortes estruturas de parceria
Resultados: Canais de comunicação e canais de proximidade criados com sucesso	Resultados: Ligações criadas entre as entidades	Resultados: Parcerias com cooperação melhorada	Resultados: Parcerias e confiança	Resultados: Melhores resultados de saúde na comunidade alargada e forte confiança bidireccional

Quadro 2. Elementos essenciais da CBPR (7)

Elemento da investigação	Aplicação da CBPR	Benefícios da comunidade	Benefícios da investigação	Desafios da investigação
Reunir uma equipa de investigação de colaboradores como potenciais membros de uma parceria de investigação	Identificar colaboradores que são decisores e podem fazer avançar o projecto de investigação	Recursos usados mais eficazmente	Aumento da probabilidade de concluir o projecto de investigação como previsto	Tempo para identificar os colaboradores certos e convencê-los de que o papel deles é muito importante para o projecto de investigação
Criar uma estrutura de colaboração para orientar a tomada de decisões	Consenso sobre a ética e princípios operacionais a seguir na parceria da investigação, incluindo a protecção dos participantes no estudo	Início da construção da confiança. Aumento da probabilidade de que os procedimentos de protecção dos participantes no estudo serão entendidos e aceitáveis	Oportunidade de entender a agenda de cada colaborador, que possa melhorar o recrutamento e a retenção dos participantes no estudo	Processo em curso ao longo da vida das parcerias de investigação que requerem competências na facilitação de grupos, criação de consensos e resolução de conflitos
Definir o tema da investigação	Total participação da comunidade na identificação de problemas de grande importância; foco nas forças e problemas da comunidade	Problemas tratados altamente relevantes para os participantes e outros membros da comunidade	Maior investimento e empenho no processo de investigação pelos participantes	Tempo gasto uma vez que a comunidade pode identificar questões diferentes das identificadas por procedimentos-padrão de avaliação ou para as quais há financiamento disponível
Propostas e financiamento de bolsas	Envolvimento de líderes ou membros da comunidade como parte do processo de redacção de propostas	É mais provável que a proposta contemple questões de preocupação de modo aceitável para os residentes na comunidade	Provavelmente o financiamento aumenta se a participação comunitária resultar em indicadores tangíveis de apoio ao recrutamento e esforços de retenção, como redigir cartas de apoio, servir na comissão directiva, como agentes fiscais ou co-investigadores	Procurar contributos na comunidade pode atrasar o processo e complicar o esforço de redacção da proposta, que já tem por vezes de sofrer restrições de tempo

Desenho da investigação	Investigadores comunicam a necessidade de abordagens específicas para a concepção do estudo e trabalham com a comunidade para conceber abordagens mais aceitáveis, como atrasar a intervenção para o grupo de controlo	Os participantes sentem que estão a contribuir para o avanço científico, em vez de servirem só de sujeitos passivos na investigação, e acreditam que a sua comunidade beneficiará com os resultados	A comunidade está menos ressentida com o processo de investigação e está mais apta a participar	A concepção pode ser mais dispendiosa ou demorar mais a implementar do que se a comunidade não estivesse tão envolvida. Isto pode representar uma ameaça ao rigor científico.
Recrutamento e retenção de participantes	Representantes da comunidade guiam investigadores sobre o modo mais eficaz de atingir os participantes pretendidos para o estudo e de os envolver no estudo	Os que mais beneficiam com a investigação estão identificados e condignamente recrutados para não se sentirem como sujeitos em investigação	O recrutamento e retenção de participantes são facilitados, o que constitui um dos principais desafios na investigação em saúde	As abordagens de recrutamento e retenção podem ser mais complexas, dispendiosas ou demoradas
Recolha de dados formativos	Os membros da comunidade fornecem contributos ao desenho da intervenção e identificam barreiras ao recrutamento e retenção de participantes etc., através de grupos de reflexão, entrevistas estruturadas, narrativas ou outros métodos qualitativos	As intervenções e a abordagem à investigação são provavelmente mais aceitáveis pelos participantes e assim de maior benefício para eles e para a população em geral	As intervenções baseadas nos serviços e na comunidade são provavelmente mais eficazes que as intervenções concebidas sem uma prévia recolha de dados formativos	Os resultados podem indicar mudanças necessárias ao desenho proposto do estudo, intervenções ou calendário, as quais podem atrasar os progressos
Desenho de instrumentos de medição e de recolha de dados	Os representantes da comunidade estão envolvidos numa extensa resposta cognitiva e em testes - piloto de instrumentos de medição, antes do início formal da investigação	Os instrumentos formais de medição são menos passíveis de ser inadequados ou confusos para os participantes	A qualidade dos dados é eventualmente superior, em termos de fiabilidade e validade	Tempo gasto com eventuais ameaças ao rigor científico
Concepção e implementação das intervenções	Os representantes da comunidade estão envolvidos na selecção da abordagem mais adequada às	Os participantes sentem que as intervenções foram desenhadas para	O desenho das intervenções é mais adequado à população em estudo,	Tempo dispendido; a contratação local do pessoal pode ser menos eficiente do que o uso de pessoal

	intervenções, tendo em conta os factores culturais e sociais e as forças da comunidade	as suas necessidades e lhes trazem benefícios, evitando o descontentamento. O estudo fornece recursos para o envolvimento da comunidade	aumentando a probabilidade de êxito do estudo	externo contratado para o projecto
Análise e interpretação dos dados	Os membros da comunidade estão envolvidos na sua interpretação dos resultados, dentro dos seus contextos locais, sociais e culturais	Os membros da comunidade que ouviram os resultados do estudo são mais sensíveis ao rigor e sensibilidade das conclusões	Os investigadores estão menos sujeitos a serem criticados por visão limitada ou insensibilidade cultural	As interpretações dos dados pelos não cientistas pode diferir da dos cientistas, exigindo uma cuidadosa negociação
Preparação de manuscritos e tradução da investigação	Os membros da comunidade estão incluídos como co-autores de manuscritos, apresentações, artigos de jornal, etc., de acordo com orientações previamente acordadas	Orgulho na realização, experiência de textos científicos e potencial para avançar na carreira; os resultados atingem provavelmente mais a comunidade em geral, e aumenta o potencial de implementar e manter as recomendações	Os manuscritos reflectem mais facilmente um panorama rigoroso do ambiente comunitário do estudo	Tempo dispendido, exigindo aprendizagem mútua e negociação

Figura 1. Quadro analítico para a CBPR (7)

Passos da Investigação	Componente tradicional da investigação	Componente participativa baseada na comunidade (CEnR)
Identificação dos problemas de saúde	Questões identificadas com base em dados epidemiológicos e prioridades de financiamento	Total participação da comunidade na identificação de questões relevantes → Benefício: <i>Maior motivação para participar no processo de investigação</i>
↓		
Desenho do estudo e angariação de financiamento	Desenho baseado inteiramente no rigor científico e viabilidade; financiamento solicitado inicialmente para despesas de investigação	Representantes da comunidade envolvidos no desenho do estudo e na aprovação da proposta → Benefício: <i>Melhor aceitação da abordagem ao estudo. Deverão inclui-se fundos para as despesas da comunidade</i>
↓		
Sistemas de recrutamento e retenção de participantes implementados	Abordagens ao recrutamento e retenção baseadas em temas científicos e “melhores palpites” para chegar aos membros da comunidade e mantê-los envolvidos no estudo	Representantes da comunidade dão orientações para estratégias de recrutamento e retenção → Benefício: <i>Melhor recrutamento e retenção</i>
↓		
Desenho de instrumentos de medição e recolha de dados	Adopção ou adaptação de instrumentos de medição de outros estudos, testados principalmente com métodos analíticos psicométricos	Instrumentos de medição criados com o contributo da comunidade e testados numa população semelhante → Benefício: <i>Melhor tratamento de questões potencialmente sensíveis com maior fiabilidade e validade.</i>
↓		
Intervenção concebida e implementada	Os investigadores concebem uma intervenção baseada na literatura e na teoria	Os membros da comunidade ajudam a criar a intervenção → Benefício: <i>Garantir uma maior relevância cultural e social à população servida, aumentando a probabilidade de gerar mudanças positivas.</i>
↓		
Dados analisados e interpretados e resultados divulgados e traduzidos	Os investigadores notificam resultados de análises estatísticas e publicam-nos em revistas dos seus pares	Os membros da comunidade ajudam os investigadores na interpretação, divulgação e tradução de resultados → Benefício: <i>Garantir uma maior sensibilidade às normas e ao contexto cultural e social, afastar um eventual dano ao grupo e promover o potencial para traduzir os resultados em prática.</i>

Referências

1. Centers for Disease Control and Prevention. *Principles of community engagement*. Atlanta, GA, CDC/ATSDR Committee on Community Engagement, 1997.
2. Russell N et al. *The active community engagement continuum*. ACQUIRE Project Working Paper, 2008 (http://www.acquireproject.org/fileadmin.user_upload/ACQUIRE/Publications/ACE-Working-Paper-final.pdf, accessed 26 June 2012)
3. *Principles of community engagement*, 2nd ed. Clinical and Translational Science Awards Consortium Community Engagement Key Function Committee, TaskForce on the Principles of Community Engagement, Department of Health and Human Services, USA, NIH Publication No. 11-7782, 2011.
4. *Building the movement for community/academic partnership*. Community Health Scholars Program, University of Michigan School of Public Health, 2005 (http://www.kellogghealthscholars.org/about/ctrack_impact_movement_brochure.pdf accessed 1 March 2013).
5. Israel BA et al. Review of community-based research: assessing partnership approaches to improve public health. *Annual Review of Public Health*, 1998, 19 :173–202.
6. Israel BA et al. Critical issues in developing and following community based participatory research principles. In : Minkler M, Wallerstein N eds. *Community-based participatory research for health*. San Francisco, Jossey-Bass Publishers, 2003.
7. Viswanathan M et al. *Community-based participatory research: assessing the evidence, evidence report/technology assessment*. No. 99 RTI, University of North Carolina Evidence-based Practice Center. AHRQ Publication 04-E022- 2. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality, 2004.
8. MacQueen KM et al. What is community? An evidence-based definition for participatory public health. *American Journal of Public Health*, 2001, 91(12) :1929–1938.
9. Protection of human subjects: Belmont Report—notice of report for public comment. *Fed Regist.*, 1979, 44(76) :23191–23197.
10. Michener L et al. Clinical translational science awards and community engagement: now is the time to mainstream prevention into the nation’s health research agenda. *Am J. Prev. Med* 2009, 37 :464–467.
11. *How Tuskegee changed research practice*. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, 2009.
12. McCloskey DJ et al. Community engagement: definitions and organizing concepts from the literature. In : Silberberg M, ed. *Principles of community engagement*. 2nd ed. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 2011.
13. Blumenthal DS. A community coalition board creates a set of values for community based research. *Preventing Chronic Disease*, 2006, 3 :A16.
14. Cottler LB et al. Community needs, concerns, and perceptions about health research: findings from the Clinical and Translational Science Award Sentinel Network. *American Journal of Public Health*, 2013 (epub ahead of print).
15. Mozes A. Report claims clinical trials miss many populations (<http://health.usnews.com/usnews/health/healthday/080401/report-claims-clinical-trials-miss-any-populations.htm>, accessed February 2013).

17. Rochon PA et al. The inclusion of minority groups in clinical trials: problems of under representation and under reporting of data. *Account Res.*, 2004, 11(3–4) : 215–223.
18. Osler M, Schroll M. Differences between participants and non-participants in a population study on nutrition and health in the elderly. *Eur J Clin Nutr.* 1992, 46(4) : 289–295.
19. Petraglia J. Narrative intervention in behavior and public health. *J Health Commun.*, 2007, 12 : 493–505.
20. Gunaratnam Y, Oliviere D. *Narrative and stories in healthcare: illness, dying, and bereavement.* New York, Oxford University Press, 2009.
21. Houston TK et al. Culturally appropriate storytelling to improve blood pressure: a randomized trial. *Ann Intern Med.*, 2011, 154 :77–84.
22. Blanco C. 2008. Generalizability of clinical trial results for major depression to community samples: results from NESARC. *J Clin Psychiatry*, 69 :1276–1280.
23. Humphreys K, Weisner. 2000. Use of exclusion criteria in selecting research subjects and its effect on the generalizability of alcohol treatment outcome studies. *Am J Psychiatry*, 157 :588–594.
24. Striley C, Callahan C, Cottler LB. Enrolling, retaining and benefitting out of treatment drug users in intervention research. *J Empir res Hum Res Ethics*, 2008, 3 :19–25.
25. Cottler LB et al. 1996. Achieving a 96.6% follow up rate in a longitudinal study of drug abusers. *Drug Alc Dependence*, 41 :209–217.
26. Brown DR, Topcu M. Willingness to participate in clinical treatment research among older African Americans and whites. *Gerontologist*, 2003, 43(1) :62–72.
27. Wendler D et al. Are racial and ethnic minorities less willing to participate in health research? *PLoS Med.*, 2006, 3(2) :e19.30,31.
28. Fisher JA, Kalbaugh CA. Challenging assumptions about minority participation in US clinical research. *Am J Public Health.* 2011, 101(12) :2217-2222.
29. Hartz SM et al. Inclusion of African Americans in genetic studies: what is the barrier? *Am J Epidemiol.*, 2011, 174(3) :336–344.
30. Odedina FT. Prostate cancer health and cultural beliefs of black men: the Florida Prostate Cancer Disparity Project. *Infectious Agents and Cancer*, 2011, 6(Suppl 2) :S10.
31. Odedina FT et al. Within-group differences between native-born and foreign-born black men on prostate cancer risk reduction and early detection practices. *Journal of Immigrant and Minority Health*, 6 May 2011 (epub ahead of print).
32. Odedina FT et al. Modifiable prostate cancer risk reduction and early detection behaviors in black men. *Am J Health Behav.*, 2011, 35(4) :470–484.
33. Kumar, NB et al. Comparing dietary and other lifestyle factors among immigrant Nigerian men living in the United States and indigenous Men from Nigeria : potential implications for prostate cancer risk reduction. *Journal of Immigrant and Minority Health*, 2009, 11(5) :391–399.
34. Odedina FT et al. Prostate cancer cognitive-behavioral factors in a West African population. *Journal of Immigrant and Minority Health*, 2009, 11(4) :258–267.
35. Pascale RT, Sternin J. Your company’s secret change agents. *Harvard Business Review*, May 2005, 1–11.

36. Garrett JJ, Barrington C. We do the impossible: women overcoming barriers to cervical cancer screening in rural Honduras—a positive deviance analysis. *Curl Health Sex*, 2013(epub ahead of print).
37. *100 initial priority topics for comparative effectiveness research*. Washington, DC, Institute of Medicine, 2009.
38. Ferlay J et al. *GLOBOCAN 2008 v2.0, cancer incidence and mortality worldwide*. IARC CancerBase No. 10 (Internet). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2010 (<http://globocan.iarc.fr>, accessed on 12/12/2012).
39. Risi L et al. Media interventions to increase cervical screening uptake in South Africa: an evaluation study of effectiveness. *Health Education Research*, 2004, 19(4) :457–468.
40. Bradley J, Risi L, Denny L. Widening the cervical cancer screening net in a South African township: who are the underserved? *Health Care Women International*, 2004, 25 :227–241.
41. Denny LA et al. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings. *JAMA*, 2005, 294(17) :2173–2181.
42. Belmont Report—US National Research Act, PL93-348, codified in 1974 after the Tuskegee Experiment.
43. Morhason-Bello IO et al. Challenges and opportunities in cancer control in Africa: a perspective from the African Organisation for Research and Training in Cancer. *Lancet Oncol.*, 2013, 14 (in press).

Capítulo 7

Bioamostras e biobancos

Maimuna Mendy, Rita Lawlor, Anne Linda van Kappel, Peter Riegman, Fay Betsou e Olivier Cohen

Organização do capítulo

1. Antecedentes e introdução
2. Colheita e processamento de amostras biológicas
3. Instalações de armazenamento de amostras biológicas
4. Tecnologia da informação nos biobancos
5. Regulamentação dos biobancos

1. Antecedentes e introdução

Prevê-se que o total mundial de novos casos de cancro aumente em 60% para 21 milhões anuais até 2030, com 13,1 milhões de mortes por cancro estimadas anualmente. Cerca de metade destas mortes por cancro terá lugar em países de baixo rendimento e mais de 80% destas em países africanos (1,2). É assim essencial que sejam implementadas intervenções para fazer face a esta situação. Os biobancos desempenham um papel importante no estudo da etiologia do cancro e na identificação de novos marcadores potenciais de diagnóstico e são fundamentais para o desenvolvimento de tratamentos personalizados com medicamentos e da investigação translacional (3–5). Os investimentos nas infra-estruturas dos biobancos vão permitir progressos científicos, dos quais dependem medidas eficazes de controlo do cancro.

O objectivo deste capítulo é fornecer informação sobre a recolha, processamento e armazenamento de amostras biológicas, e a gestão dos biobancos como valioso instrumento para a investigação do cancro em África. Um biobanco, definido como uma instalação para o armazenamento a longo prazo de amostras biológicas, é um recurso essencial que permite o acesso a amostras biológicas humanas de alta qualidade. A combinação de infra-estruturas, instalações e recursos é chamada centro de recursos biológicos (CRB). Os bancos de tumores são CRB; foram definidos pela Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Económico (OCDE) como fornecedores de serviços e repositórios de células vivas, genomas de organismos, células e tecidos, e de informações relacionadas com estes materiais.

Os avanços tecnológicos em biologia molecular e genética melhoraram muito a nossa capacidade de investigar as interacções entre a genética, o ambiente, o estilo de vida e a saúde. Os biobancos, consistindo em amostras biológicas de estudos clínicos e epidemiológicos, dão a possibilidade de estudar de forma mais eficaz as causas e o prognóstico de uma doença. Hoje em dia, os métodos analíticos desenvolveram-se a um nível tal que podem ser aplicados a um grande número de amostras biológicas e, assim, os biobancos têm um papel fundamental na genética e nos estudos de epidemiologia molecular.

A gestão dos CRB exige sistemas de gestão de qualidade abrangentes, com controlos adequados. Estes são necessários para garantir que as amostras biológicas colhidas para fins clínicos ou de investigação sejam sistematicamente de elevada qualidade e adequadas para as análises pretendidas e para os objectivos do estudo (6). Apesar dos avanços nas actividades dos biobancos em países de altos rendimentos, as populações em África estão sub-representadas na partilha destes recursos, devido às suas dificuldades económicas e problemas afins. Isto significa que são realizados estudos sem uma representação adequada das populações mais afectadas pelas doenças mortais. Foram realizadas muitas investigações em África, mas, para além dos biobancos criados em unidades de tratamento do VIH para a respectiva investigação, envolvendo um grande número de pessoas (7,8), nenhum outro estudo considerou necessário criar um biobanco, essencialmente porque o tamanho das amostras para muitos estudos não VIH é pequena, e os estudos raramente recolhem e armazenam plasma congelado ou ADN para estudos bioquímicos e genéticos futuros. Quando são recolhidas estas amostras biológicas, a sua recolha e armazenamento não são planeados ou organizados de forma sistemática. Na ausência de estudos de biobancos na África Subsariana, Campbell e Rudan (9) realizaram uma análise sistemática de estudos de coorte de nascimentos, para avaliar os recursos disponíveis de apoio a estudos epidemiológicos genéticos. Os seus resultados mostraram que menos de 40% dos 28 estudos incluídos na análise recolheram material biológico e menos de 20% recolheram e armazenaram ADN.

Na ausência de financiamento adequado e conhecimentos sobre os benefícios dos biobancos, não é tarefa fácil para a África de criar e manter infra-estruturas adequadas com instalações para armazenamento em frio de amostras biológicas, bases de dados, abastecimento de electricidade fiável para a manutenção do equipamento e ferramentas de garantia de qualidade. Apesar disso, o primeiro banco nacional de ADN em África foi instalado em 2000 na Gâmbia, como um dos 14 locais de recolha criados pelo Conselho de Investigação Médica para estudar a genética das doenças complicadas, paludismo, VIH/SIDA e tuberculose (10). As instalações na Gâmbia foram ampliadas ao longo dos anos e continuam a dar apoio a actividades de investigação.

Apesar de existir uma grande diversidade de orientações e de protocolos para o processamento das amostras biológicas (6), não é fácil aceder aos instrumentos em África, o que torna difícil respeitar os princípios de melhores práticas definidos nos protocolos internacionais. É assim importante que se desenvolvam para a África opções alternativas e mais baratas de protocolos baseados em evidências.

O objectivo do presente capítulo é promover boas práticas nos biobancos de amostras humanas em África, para facilitar a recolha adequada de amostras para o desenvolvimento da investigação local sobre o cancro e da colaboração internacional. Para sustentar estes esforços, é necessário dispor de pessoal com boa formação para trabalhar nas instalações e gerir os vários processos envolvidos no fornecimento de amostras biológicas de alta qualidade, desenvolver tecnologias aplicáveis ao contexto local, orientar as actividades quotidianas e tratar de questões relacionadas com o acesso às amostras e confidencialidade dos doentes. São fornecidas informações sobre os requisitos para o funcionamento das instalações de armazenamento a frio e sobre o desenvolvimento e a gestão dos bancos de dados. Salienta-se aqui a importância de apresentar os requisitos básicos para os CRB ou biobancos, para armazenar e manter amostras biológicas de alta qualidade, e de fornecer orientações que garantam que a investigação é realizada com integridade e em conformidade com as mais elevadas normas éticas, de acordo com os regulamentos internacionais e as normas que regem as questões sociais, jurídicas e éticas (ELSI).

Este capítulo fornece informações sobre o valor de estudos de variabilidade pré-analítica das amostras biológicas – que são cruciais para garantir a integridade dos resultados analíticos a jusante (11) — e o modo como a investigação científica sobre amostras biológicas permite desenvolver e validar tecnologias e ferramentas adequadas para África. Em particular, a investigação destinada a identificar bio-marcadores de controlo de qualidade para avaliar a qualidade das amostras, antes de serem incluídas em plataformas de investigação dispendiosas, reduziria os custos e libertaria os fundos, que são limitados, para serem gastos noutras necessidades.

2. Recolha e processamento de amostras biológicas

A recolha, anotação e utilização de amostras biológicas humanas são actividades essenciais na investigação do cancro. O armazenamento em biobancos também se está a tornar um processo essencial para permitir o acesso dos doentes a diagnósticos e prognósticos moleculares. Os bancos de tumores têm de cumprir requisitos técnicos rigorosos. A definição de um banco de tumores inclui não apenas as infra-estruturas para: recolher, arquivar e armazenar amostras biológicas e dados, como também os procedimentos e serviços para informar os doentes; obter consentimento, recolher e processar amostras para armazenamento seguro a longo prazo; avaliação adequada e consulta de amostras para análise; e processamento de amostras para preparação de derivados moleculares, como ADN, ARN e proteínas para controlo de qualidade e distribuição aos investigadores do cancro.

Devemos distinguir dois tipos de métodos: (a) métodos de processamento, que incluem vários tipos de manipulação das amostras biológicas, como a congelação rápida, a inclusão em parafina, preparação de plasma e de *buffy coat*, extracção de ácido nucleico, estabelecimento de linhas celulares e (b) métodos de controlo de qualidade que permitem a caracterização das amostras biológicas, como o conjunto mínimo de dados para caracterização das amostras.

Processamento das amostras biológicas

Os tipos de amostras recolhidas durante a prática clínica incluem secreções do organismo, tecidos e fluidos. A utilização de amostras sobrantes de procedimentos clínicos de diagnóstico para fins de biobancos não é, em geral, uma prática recomendável. Pelo contrário, as amostras para os bancos de dados e a investigação deveriam ser recolhidas ao mesmo tempo do que as amostras para diagnóstico, mas em recipientes diferentes, e deveriam ser processadas separadamente em fluxos de trabalho normalizados. Os passos essenciais de cada método de processamento devem ser reconhecidos e controlados.

O método de processamento das amostras biológicas pode depender do fim a que se destinam. É difícil para um biobanco prever todas as utilizações futuras possíveis das amostras e, portanto, os requisitos de processamento mais rigorosos devem ser seguidos pelo biobanco, para maximizar o tempo de vida e a eventual utilização das amostras. Visto que se desconhece o impacto do congelamento e descongelamento sobre as futuras moléculas-alvo, relativamente a todos os tipos de amostra, o número de ciclos de congelamento-descongelamento deveria ser reduzido ao mínimo. Por essa razão, deveriam preparar-se pequenos porções antes do crioarmazenamento, de cerca de ≤ 200 para soro e plasma, e $\leq 0,5 \text{ cm}^3$ para tecidos congelados.

As colheitas prospectivas de amostras biológicas são as que têm, em geral, maior valor acrescentado. Um seguimento longitudinal dos doentes permite o estabelecimento de relações causais, em vez de simples associações entre pontos finais clínicos observados e biomarcadores-candidatos de substituição. A melhoria destes estudos exige a codificação das amostras, em vez da sua anonimização irreversível e, o que é mais importante ainda, exige recursos humanos adequados

como enfermeiros de investigação clínica para o seguimento. Para além disso, a inclusão de relações familiares codificadas acrescenta valor à colheita.

Relativamente às amostras de fluidos biológicos ou de tecidos sólidos destinados à biologia imunológica molecular ou a análises proteómicas, os pormenores pré-analíticos *in vitro* essenciais deverão ser registados de forma rigorosa. Quanto aos fluidos, esta informação inclui o tipo de tubo para recolha primária, o tempo de pré-centrifugação e a temperatura, as condições de centrifugação, o tempo de pós-centrifugação e a temperatura e a duração do armazenamento a longo prazo e a temperatura. Para os tecidos sólidos, esta informação inclui tempos de isquemia quente e fria, o tipo e duração da fixação e a duração e condições do armazenamento a longo prazo (12). A refrigeração e os tempos de processamento rápido são fundamentais, especialmente no caso da urina recolhida sem conservantes. Se as amostras se destinarem a aplicações proteómicas a jusante, deveria utilizar-se a centrifugação de alta velocidade, garantindo a remoção dos glóbulos brancos e das plaquetas. A recomendação de “o mais depressa possível” para o processamento pré-analítico não é suficientemente precisa. Uma maneira simples de obter informações pré-analíticas é através do Código pré-analítico normalizado (SPREC), um código simples de sete elementos que permite que sejam recolhidas todas as informações pré-analíticas dos vários tipos de amostras (13). Esta informação pode ser acrescentada enquanto elemento que pode ser pesquisado na base de dados do biobanco. Por fim, se se prevêem aplicações metabolómicas, dados pré-analíticos *in vivo* — incluindo a hora do dia a que é feita a colheita das amostras de sangue ou de urina, os medicamentos que foram tomados pelo doente, assim como os alimentos — deverão também ser registados em bases de dados apropriadas. Podem encontrar-se procedimentos operacionais padrão (POP) para vários tipos de amostras biológicas, recolhidos e processados em bancos de tumores, nos sítios da Internet das Melhores Práticas para Repositórios (www.isber.org/bp) da Sociedade Internacional dos Repositórios Biológicos e Ambientais (ISBER), Rede Canadense dos Repositórios de Tumores (CTRNet) (<http://www.ctrnet.ca/operating-procedures>), Agência de Investigação de Bio-repositórios e Bioamostras (BBRB) (<http://biospecimens.cancer.gov/rsources/sops/library.asp>), e Agência Internacional de Investigação do Cancro (IARC) (<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk2/index.php>), assim como da Molecular Medicine Ireland (14).

Outros tipos de amostras que podem ser colhidas incluem o ADN humano, para testes de sensibilidade genética, o ARN humano, de sangue periférico, para assinaturas de expressão genética, como prognósticos ou biomarcadores, que prevêem o resultado do tratamento, e células mononucleares de sangue periférico para separação de células e imunofenotipagem de células. Também é possível coordenar colheitas prospectivas específicas de determinados projectos, por exemplo colheita de urina com inibidores de protease ou plasma, para análises peptidómicas. Regra geral, os tubos e *kits* para colheita e processamento de bioamostras deverão ser comprados a fornecedores comerciais. A vantagem de se utilizarem estes utensílios é que já foram suficientemente validados pelos fornecedores. No entanto, visto que esta validação se centra muitas vezes em atributos de qualidade específicos ou em moléculas específicas na amostra, o banco de tumores tem ainda que validar o dispositivo de colheita ou processamento para outras moléculas-alvo, quando estas forem conhecidas.

Todas as amostras humanas, independentemente do estágio de conhecimento da doença do doente, deverão ser tratadas como potenciais perigos biológicos. A razão desta necessidade é que o doente pode ter uma doença contagiosa que ainda não foi diagnosticada. Deverão ser tomadas medidas apropriadas para proteger os trabalhadores de laboratório que manuseiam amostras e para impedir outras pessoas de ficarem expostas às amostras durante o transporte. Esta é uma boa prática de laboratório. As amostras mais usualmente colhidas e processadas são o sangue, a urina e os tecidos.

Amostras de sangue

Amostras de sangue total. O sangue total não precisa de nenhum procedimento especial de armazenamento e pode ser conservado a - 80°C, à temperatura ambiente ou sob a forma de gotas de sangue seco em filtro de papel. A conservação das amostras de sangue total é necessária quando a utilização final é uma análise de ADN. O ADN é uma molécula muito estável, que suporta uma série de condições de armazenamento. A sequenciação do genoma completo necessita de amostras de ADN de mais elevada qualidade do que análises de PCR de objectivo único. No entanto, pode amplificar-se o genoma completo para obter grandes quantidades de ADN a partir de uma porção mínima (15). Quando se centrifuga sangue anticoagulado, ele separa-se numa fracção de glóbulos vermelhos e na camada leucoplaquetária que contém glóbulos brancos, plaquetas e plasma. Quando o sangue coagulado é centrifugado, separa-se em coágulo (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas) e em soro.

Gotas de sangue seco. No contexto africano, faz sentido a conservação de sangue total sob a forma de gotas de sangue seco, pois é uma maneira de evitar problemas técnicos relacionados com a criopreservação e os apoios logísticos. As gotas de sangue seco podem ser utilizadas de forma segura para a análise de sequências de ADN, após uma conservação de, no máximo, três décadas (16) e para medições de citocinas até duas décadas de conservação a -20°C (17). Os testes com gotas de sangue seco são uma ferramenta muito útil para programas de rastreio e grandes inquéritos às populações, para detecção de bio-marcadores, como o carcinoma hepatocelular (18), e para testes em grande escala de infecções por VIH (19). Deverá prestar-se uma atenção especial à selecção dos cartões, ao método de colheita e à conservação.

Plasma é a fracção líquida do sangue anticoagulado. Podem ser utilizados vários anticoagulantes, como o ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), heparina e ácido citrato dextrose (ACD). A utilização final do sangue tem influência sobre a escolha do anticoagulante. O ACD é o melhor anticoagulante quando se vão utilizar os linfócitos da fracção celular do sangue para estabelecer linhagens de células linfoblastóides, mas o citrato interfere com futuras análises metabolómicas do plasma. A heparina pode inibir a amplificação do ácido nucleico e futuras análises de biologia molecular das amostras com ácido nucleico obtidas, quer a partir da fracção de sangue celular, quer do próprio plasma (ácidos nucleicos circulantes). Assim, é preferível utilizar EDTA pois permite que se realizem no futuro análises metabolómicas, genómicas e proteómicas (20). Pode obter-se plasma pobre em plaquetas, após centrifugação do sangue a altas velocidades (>3000 g), o que é mais adequado para análises proteómicas, porque permite menos interferências de plaquetas circulantes e outros factores de coagulação (21). Os tempos e temperaturas a que o sangue é exposto entre a colheita e a centrifugação e entre a centrifugação e o armazenamento do plasma deverão ser cuidadosamente documentados (13). Não existe consenso a respeito dos tempos e temperaturas que podem ser tolerados pelo sangue recolhido, mas ficou demonstrado que tempos de pré-centrifugação até oito horas à temperatura ambiente não alteram de forma significativa os perfis proteómicos (22). Para tempos de de pré-centrifugação mais longos, é preferível o armazenamento a 4 °C. Para substâncias específicas a analisar no contexto de projectos de investigação do cancro, deverá proceder-se à validação para contrariar o impacto dos tempos de espera (23). A conservação do plasma deveria ser feita a - 80 °C, que é a temperatura que se constatou ser a que garante estabilidade à grande maioria das moléculas examinadas até à data (24). Ainda não se realizou a validação de plasma liofilizado e seu armazenamento a diferentes temperaturas, incluindo a temperatura ambiente.

Soro é a fracção líquida do sangue coagulado. Preparar e armazenar soro em vez de plasma oferece duas vantagens para um banco de tumores: (a) o soro não contém plaquetas nem factores de coagulação, permite assim que sejam feitas análises proteómicas de um maior número de proteínas, incluindo as que não podem ser identificadas no plasma porque estão ligadas aos factores de coagulação do plasma (22), e (b) na ausência de aditivos no soro, garante que não haverá interferência de tais elementos em análises espectrométricas a jusante (20). Tal como para o plasma, é muito importante documentar para o soro os tempos e as temperaturas de conservação, desde a colheita do sangue até à centrifugação (tempo de coagulação) e desde a centrifugação até ao armazenamento. Observam-se as mesmas considerações relativamente às temperaturas de conservação para o soro e o plasma. Para ambos os tipos de amostras, a situação inflamatória do doador é um factor de confusão importante se a utilização prevista for a análise proteómica; assim, é possível que seja necessário realizar uma normalização das amostras, relativamente à situação da inflamação.

As células mononucleares de sangue periférico (PBMC) incluem linfócitos e monócitos. Estas células podem ser isoladas da camada leucoplquetária de sangue anticoagulado centrifugado através de centrifugação em gradiente de Ficoll. As PBMC deverão ser conservadas a -80 °C, de preferência em tampão de lise, se estiverem destinadas a análises de expressão de genes ou criopreservadas enquanto células viáveis em nitrogénio líquido (LN2), utilizando criopreservação com sulfóxido de dimetilo (DMSO) se forem destinadas a selecção futura de células, imunofenotipagem de células ou imortalização e estabelecimento de linhas de células linfoblastóides, para uma fonte ilimitada de ADN. Apesar de a preparação de PBMC a partir de sangue anticoagulado para análise de expressão de genes ser possível, se a aplicação que se pretende a jusante é a análise transcricional, é preferível fazer a colheita e o processamento do sangue num tubo de colheita de sangue para estabilização do ARN, disponível no comércio, como os tubos PAXgene ARN ou Tempus, devido à incerteza associada à influência das condições pré-analíticas sobre os perfis de expressão genética (25). Para um isolamento viável dos linfócitos, é preferível utilizar tubos de colheita de sangue ACD, podendo o tempo entre a colheita de sangue e o seu processamento ser de três a quatro dias à temperatura ambiente. Se a centrifugação em gradiente de Ficoll não for possível, pode criopreservar-se sangue total e utilizá-lo para processamento ou análise de linfócitos viáveis no futuro. A conservação de sangue total a 4°C durante várias horas, antes do congelamento progressivo em DMSO, permite a recuperação de linfócitos viáveis (26).

Amostras de urina

A urina contém ADN, ARN, proteínas e metabolitos e, como é fácil de colher, pode ser colhida e armazenada para análise de todas estas moléculas. No entanto, como a composição da urina não tem homeostase estrita e depende da situação de saúde, da hora do dia a que foi colhida e do estado de hidratação do doador, precisa de ser normalizada para análises proteómicas. Para análises proteómicas ou metabolómicas, a urina é centrifugada e o sobrenadante é separado em porções e armazenado a -80°C. A centrifugação é necessária para impedir a interferência das componentes celulares. Para a análise de ADN ou ARN, o glóbulo é armazenado de preferência numa solução estabilizada de ácido nucleico, como um reagente de protecção de células. A filtragem do sobrenadante deve também ser realizada para análises proteómicas (27), mas este passo pode ocorrer depois da descongelação e imediatamente antes da análise. É preferível colher o jacto médio da primeira ou segunda urina da manhã e, de qualquer forma, a hora da colheita e os tempos devem ser documentados (13). É preferível utilizar a refrigeração para evitar a proliferação de bactérias. Também se podem utilizar vários conservantes de urina, como o ácido bórico ou a azida de sódio, para prolongar os tempos de processamento se a urina for conservada à temperatura ambiente ou a 4°C (28). Se a aplicação que se prevê é a análise metabolómica, a utilização de conservantes pode influenciar as análises espectrométricas e a filtragem não vai impedir reacções enzimáticas, levando

a mudanças metabólicas. Neste caso, recomenda-se a manutenção da urina a 4°C ou o seu congelamento no prazo de uma hora após a colheita (20). O EDTA também tem sido reportado como estabilizador do ADN na urina, apesar da sua eficácia não ter sido reproduzível em África (29). Foram publicadas recentemente informações úteis sobre a colheita e o processamento da urina (27).

Amostras de tecidos

Dissecção. Uma regra geral nos bancos de tumores é que os locais de amostragem de tecidos e as quantidades de tecidos para investigação não podem interferir com diagnósticos de rotina e estadiamento. Quando a amostra já foi pesada, medida e fotografada pelo patologista, são colhidas amostras das zonas com tecidos normais e anormais para exame macroscópico. Podem realizar-se várias biópsias de fragmentos de dermatoma de 6–8 mm. Este procedimento permite uma localização visual fácil dos locais de amostragem. Em alternativa, pode utilizar-se uma pistola de biópsia de calibre 18, para obter pequenas amostras de tecido. Assegurar a esterilização e evitar a contaminação cruzada durante a dissecção são factores essenciais para as análises de biologia molecular a jusante. Podem utilizar-se discos absorventes descartáveis para criar um espaço limpo, e deverão ser utilizadas lâminas estéreis, luvas e facas descartáveis.

Congelamento. As secções de tecido são emersas num banho de isopentano, previamente arrefecido em LN2 ou directamente num dewar LN2. O tecido deverá ter 0,5 cm³ ou menos para um congelamento rápido. São necessários no mínimo dois a três minutos para um congelamento completo. As amostras congeladas são depois transportadas para o banco de tumores em gelo seco. Um composto de temperatura óptima para corte (OCT) pode ser utilizado para embutir e congelar o tecido, de forma a permitir criosecções futuras e exames morfológicos ou extracções e análises moleculares. As amostras de tecido congelado nunca devem descongelar, o que não apenas destruiria a morfologia da amostra como causaria uma degradação do ARN.

Estabilização e fixação. Estão disponíveis vários tipos de fixadores de tecidos. O fixador habitual para conservar a morfologia é formalina neutra tamponada a 10% (NBF), mas provoca uma relação molecular cruzada e põe em causa a qualidade do ADN, do ARN e das proteínas que podem ser extraídas de um bloco, fixado em formalina e embebido em parafina (FFPE). Para uma melhor fixação, as amostras não deverão ter um tamanho superior a 0,5 cm³. As amostras deverão ser fixadas em 10 volumes ou mais de NBF. A fixação de rotina deveria ser de aproximadamente 12 horas de um dia para o outro. Depois da fixação, a amostra de tecido é removida e colocada em 70% de etanol para transporte ou para processamento futuro em parafina. O fixador de tecido PAXgene (Qiagen) permite a conservação da morfologia e, ao mesmo tempo, garante uma alta qualidade de ADN, de ARN e de proteínas. A única desvantagem parece ser a eventual necessidade de revalidar os parâmetros de ensaio imuno-histoquímicos (IHC) para tecidos fixados com PAXgene e embebidos em parafina (PFPE). Também estão disponíveis fixadores alcoólicos, incluindo o Omnifix e outros fixadores de marca. Uma secção deve sempre ser feita em tecido fixado para controlo de qualidade histopatológico imediato. Existem estabilizadores de tecido que permitem a estabilização de moléculas, mas não conservam a morfologia do tecido. O RNALater (Ambion) é um reagente de conservação de tecidos aquoso e não-tóxico, que penetra rapidamente no tecido e estabiliza todos os ácidos nucleicos. O reagente AllProtect (Qiagen) permite a estabilização e a extracção subsequente, tanto dos ácidos nucleicos como das proteínas. Estes estabilizadores eliminam a necessidade de processar amostras de tecido imediatamente ou de os congelar. Por fim, as condições de estabilização pelo calor sob vácuo (Denator), com a conservação subsequente do tecido estabilizado pelo calor a -80°C, mostraram conservar de forma segura fosfoproteomas de tecido, apesar de não permitirem a análise morfológica nem do ácido nucleico (30).

Microdissecção a Laser (LCM) é uma técnica que permite o isolamento de populações de células puras de secções de tecido heterogéneas, através da visualização directa das células. Plataformas LCM automatizadas combinam uma interface gráfica e software de anotação, para a visualização do tecido em causa e a microdissecção controlada por robot. A degradação do ARN pode ser minimizada, se se limitar a duração dos procedimentos de coloração, ao passo que a degradação das proteínas pode ser minimizada pela adição de iodeto de propídio (PI) aos reagentes de coloração, ou limitando a sessão de microdissecção a uma hora. As células microdissecadas para análise de proteínas podem ser conservadas a -80°C antes da extracção, ao passo que para análise de ADN podem ser conservadas dissecadas à temperatura ambiente, até uma semana antes da extracção. Para a análise de ARN, as amostras não deverão ser armazenadas, mas a extracção de ARN deverá ser realizada imediatamente após a microdissecção, sendo as amostras de ARN armazenadas a -80°C.

Tissue microarrays (TMA) são lâminas que contêm várias amostras muito pequenas de vários blocos de FFPE. São preparadas através da transferência de amostras de tecido em parafina de vários blocos “doadores” para um bloco “receptor”. Cada corte na lâmina deste bloco receptor é chamado uma lâmina TMA. As TMA são ideais para um rastreio eficaz de bio-marcadores possíveis por IHC, hibridização fluorescente in situ (FISH) e métodos de hibridização in situ do ARN. As TMA “congeladas” também podem ser preparadas, utilizando tecidos de doadores congelados e incluídos no composto de OCT. Estas amostras são então distribuídas num bloco OCT receptor. Desta forma é possível fazer uma avaliação de alto rendimento de tecido congelado com a visualização correspondente da morfologia do tecido. Para conservar a antigenicidade, deve cortar-se uma secção no momento da avaliação ou as secções TMA devem ser conservadas no vácuo, num ambiente de azoto ou a -80°C, para evitar uma degradação antigénica devida à oxidação. As TMA devem ser controladas positivamente para os ensaios IHC previstos.

Controlo de qualidade das bioamostras

Os procedimentos de controlo de qualidade (CQ) são importantes para garantir a qualidade dos dados e das amostras. Para os dados, significa rigor nos dados clínicos, enquanto para as bioamostras inclui ensaios de autenticidade, integridade e identidade (12). O controlo de qualidade das bioamostras é necessário para garantir uma caracterização e classificação rigorosas das mesmas e evitar introduzir distorções na investigação a jusante, devido à heterogeneidade intrínseca da amostra. Estas distorções foram constatadas num estudo específico de classificação do cancro da mama realizado em África (31). O tipo de controlo de qualidade depende da utilização final da amostra. Por exemplo, amostras que serão utilizadas como amostras de referência em kits de diagnóstico comercializados têm, obrigatoriamente, que ser submetidas a testes de VIH, hepatite B (HBC) e VHC. Um laboratório central de controlo de qualidade pode realizar estes testes e os passos essenciais de cada ensaio de controlo de qualidade devem ser reconhecidos e controlados pelo laboratório. Uma caracterização rigorosa das amostras fornecida por um banco de tumores centra-se na autenticidade e na integridade do material biológico. Por exemplo, quando um biobanco fornece uma amostra de soro de um doente com um “melanoma primário”, a amostra deveria representar de facto uma situação de melanoma primário (autenticidade) e o seu estado não deveria ter sido comprometido por nenhum tipo de distorção pré-analítica (integridade).

Autenticidade. Os métodos de controlo de qualidade fenotípicos habitualmente utilizados para autenticação de amostras de tecidos cancerosos envolvem uma avaliação histopatológica. O teste de validação histopatológica de amostras de tecido (secções fixadas e/ou congeladas), que tem de ser realizado por um patologista experiente, tem como objectivo confirmar o tipo de tecido, isto é, se vem de um tumor ou de um tecido normal, bem com o diagnóstico e classificação histopatológica básica por coloração-padrão com hematoxilina e eosina. O teste inclui a avaliação da composição

celular, que é de importância crucial em qualquer análise molecular a jusante. Uma composição celular altamente heterogénea torna qualquer análise molecular irrelevante, e a percentagem mínima de tumor é normalmente estabelecida em 70%. O controlo histológico padrão também inclui a avaliação da degradação morfológica da amostra. Os testes histopatológicos permitem a identificação e a marcação das zonas dos blocos mais adequados para os núcleos das TMA. Pode haver vantagem em desenvolver e implementar controlos de qualidade histopatológicos por telepatologia em África. A telepatologia estática, ou fotografia microscópica, baseia-se em imagens off-line sem interação entre os operadores. O software Windows Live Messenger e o Skype podem ser utilizados para transmissão de imagens a muito baixo custo. A microscopia virtual e a telepatologia dinâmica permitem a produção de “diapositivos virtuais” utilizando ferramentas de navegação na Internet.

Integridade. Estão disponíveis muito poucos dados sobre o valor dos instrumentos de controlo de qualidade para a avaliação de procedimentos de colheita e de condições de transporte e de armazenamento. No entanto, a homogeneidade destes passos é essencial para estudos de investigação multicentros de qualidade. Para obter um controlo de qualidade eficaz de colheitas retrospectivas, os gestores de bancos de tumores podem proceder de várias maneiras. O controlo de qualidade pode ser realizado sobre qualquer amostra recebida no biobanco. Em alguns casos, é altamente recomendado e rentável, por exemplo, fazer uma hemocitometria para todas as amostras sanguíneas. Noutros casos, o controlo de qualidade generalizado das amostras recebidas no biobanco não é rentável, como em amostras para extração e análise de ADN. Neste caso, o controlo de qualidade pode ser realizado antes da distribuição das amostras pelos investigadores, por exemplo, para verificação da concentração, da pureza e da amplificabilidade Taq do ADN, desde que esse controlo de qualidade não destrua a amostra. O controlo de qualidade retrospectivo é sempre uma opção e existem duas alternativas: testar uma percentagem aleatória seleccionada das amostras colhidas ou amostras consideradas como tendo sido submetidas ao processamento “menos coerente”. A primeira abordagem permite comparações de locais de colheita, ao passo que a segunda permite a avaliação centrada nas amostras de “risco mais elevado”.

Alguns ensaios de controlo de qualidade podem ser realizados pelo biobanco, pelo utilizador final que vai receber as amostras ou um laboratório subcontratado, como por exemplo: testes de controlo de qualidade que permitam uma caracterização mais rigorosa e que garantam análises mais eficazes a jusante, que incluam mas não se limitem a (a) medição da proteína C-reativa (CRP) em soro, para avaliar o grau de inflamação e a normalização correspondente das análises proteómicas a jusante, (b) medição da creatinina e da cistatina-C na urina, para normalizar o conteúdo de proteínas, tendo em conta análises proteómicas a jusante e, (c) avaliação histopatológica de tecidos, para normalizar a percentagem do tumor

Os testes de controlo de qualidade para a avaliação das condições de transporte, de processamento e de armazenamento, incluindo mas não se limitando a (a) medição do soro sCD40L para determinar o tempo durante o qual as amostras de soro estiveram expostas à temperatura ambiente (32), (b) medição da hemoglobina no soro ou plasma para avaliar a hemólise que pode ter ocorrido durante a colheita da amostra de sangue ou durante tempos prolongados de pre-centrifugação, (c) identificação do soro para reconhecimento das amostras (33), (d) contagem de micropartículas em soro ou plasma para avaliar as condições e a eficiência da centrifugação, (e) medição da componente de activação das plaquetas para avaliar a activação das plaquetas durante o processamento das amostras e (f) avaliação da qualidade molecular da integridade dos tecidos através de análises imuno-histoquímicas, que poderão cobrir a vimentina, as citoqueratinas, as quinases de superfície, as moléculas relacionadas com hipóxia e os receptores de hormonas.

As análises de controlo de qualidade do ADN, incluindo a quantificação do ADN e as análises de pureza por espectrofotometria ou fluorometria e electroforese com gel. As análises de PCR podem avaliar o grau de ligações cruzadas do ADN e a sua adequação para amplificação a jusante da totalidade do genoma, ou para hibridação genómica comparativa (aCGH)⁽³⁴⁾. Possíveis inibidores podem ser detectados através da análise SPUD do PCR em tempo real⁽³⁵⁾.

Análises de controlo de qualidade do ARN, incluindo a quantificação total do ARN por espectrofotometria ou fluorometria e a avaliação da integridade do ARN por medição do número de integridade do ARN (RIN). A RT-PCR, ao amplificar alvos específicos de cADN (como por exemplo GAPDH), usando combinações de iniciadores, concebidas para amplificar fragmentos com dimensões progressivamente maiores (100 bp, 200 bp, 300 bp, 400 bp), pode ser utilizada para avaliar o tamanho máximo a que se pode amplificar o ARN. As moléculas de miARN, que estão cada vez a ser mais utilizadas na investigação do cancro, podem ser extraídas de qualquer tipo de amostra biológica, incluindo tecidos, soro e plasma. Têm menos probabilidades de se degradarem do que outras moléculas de ARN. A RT-PCR em tempo real para miARN geralmente expressas, como a miR16, pode ser utilizada para determinar a presença de uma fracção de miARN numa amostra de ARN.

Controlo de qualidade de plasma e soro. A investigação em amostras biológicas está a tentar identificar instrumentos de controlo de qualidade apropriadas para o soro, o plasma e a urina^(36,37). Esses marcadores do controlo de qualidade podem ser soro sCD40L para avaliar a duração de exposição da amostra à temperatura ambiente, a actividade da proteína S no plasma e metaloproteinases da matriz no soro ou no plasma. As análises de soro sCD40L são particularmente importantes em África, onde se observam mais frequentemente temperaturas ambientes elevadas.

Investigação em amostras biológicas em África

A variabilidade na aquisição, processamento e armazenamento das amostras pode contribuir para uma variabilidade experimental, especialmente quando se trata de uma grande quantidade de análises, e pode resultar em conclusões falsas nas investigações. Esta situação ocorre especialmente no caso dos analitos biológicos mais lábeis como o ARN, as proteínas funcionais e os metabolitos. Neste domínio a investigação de produtos biológicos está relacionada com o controlo de qualidade do material biológico dos bancos de tumores. Para transcriptomas específicos e de genoma total ou para biomarcadores derivados de proteomas, a investigação de amostras biológicas permite a avaliação da robustez do biomarcador, relativamente às variações pré-analíticas que costumam ocorrer em colheitas e processamento de amostras em condições reais⁽³⁷⁾. Por exemplo, citocinas como G-CSF, CXCL10, MIF, serpina E e CXCL12 revelaram uma diminuição no soro quando existe um maior número de ciclos de congelamento/descongelamento⁽³²⁾, pelo que é necessária muita atenção em estudos que têm como alvo as citocinas, para evitar qualquer distorção pré-analítica.

Podem obter-se ácidos nucleicos de elevada qualidade e uma preservação adequada dos antígenos com tecidos fixados com formalina, PAXgene ou etanol e incluídos em parafina ou com gotas de sangue seco em filtros de papel. Visto que estas técnicas de processamento de amostras biológicas se adequam às condições logísticas de África, uma vez que não necessitam de criarmazenamento, os bancos de tumores em África poderiam aprofundar o estudo destas novas tecnologias, que permitem manter a estabilidade e a robustez das amostras biológicas, no contexto de novas tecnologias de tratamento de sangue seco à temperatura ambiente, incluindo liofilização e dispositivos de armazenamento à temperatura ambiente, para ácidos nucleicos ou mesmo para sangue total.

Escolha do melhor método de colheita

É muito importante escolher o procedimento certo para a colheita e o armazenamento de amostras e de dados e tais decisões devem ser consideradas cuidadosamente, mesmo antes das amostras e os dados serem recolhidos. Todas as amostras e dados utilizados numa experiência devem, no mínimo, ser apropriados para o objectivo das experiências planeadas ou antecipadas e ser de qualidade comparável. Para que a qualidade seja comparável, é necessário que as condições pré-analíticas sejam mantidas o mais constantes possível para cada amostra. Assim, todas as amostras devem ser colhidas exactamente da mesma maneira. Para além disso, as condições deveriam ser as mesmas para todas as amostras, durante os processos de colheita e de armazenamento. Se as amostras de uma experiência tiverem de ser colhidas em determinadas circunstâncias difíceis, então o procedimento de colheita escolhido deverá ser o mais exequível possível, de acordo com as circunstâncias mais difíceis que se possam prever. No entanto, se a utilização do procedimento resultasse em amostras que não fossem apropriadas para o objectivo, então deveria optar-se por não colher amostras nas condições mais difíceis ou rejeitar as amostras não apropriadas para o objectivo proposto. Mudar os procedimentos de colheita ou de armazenamento enquanto está a decorrer a colheita pode ter consequências para os resultados da experiência em que essas amostras são utilizadas, devendo, por conseguinte, essa mudança ser cuidadosamente realizada. As mudanças introduzidas durante a colheita de amostras deverão ser documentadas nos dados referentes à amostra. A conclusão é que antes de começar a colheita se deve conhecer bem as condições de colheita e de armazenamento das amostras e o tipo de experiências em que irão ser utilizadas. “Adequada para o objectivo” pode ser estabelecido como critério mínimo para a qualidade das amostras a colher. Embora as circunstâncias da colheita coloquem limitações à obtenção de um nível de qualidade elevado, as amostras e dados resultantes podem ser utilizados posteriormente para experiências mais sensíveis, tornando-os mais valiosos do ponto de vista científico.

Por estas razões é muito importante dispor de procedimentos operacionais padrão (POP) escritos, pelo menos para a colheita, o armazenamento e a distribuição das amostras. Para além disso, é essencial assegurar-se que os POP são seguidos e interpretados da mesma maneira durante a colheita e o armazenamento das amostras. São necessárias auditorias e controlos de qualidade periódicos para verificar a conformidade com os POP. Por exemplo, se for necessário tecido para isolar o ADN em combinação com histologia, poderiam utilizar-se tecidos fixados com formalina e incluídos em parafina, com tempos de fixação de 24 horas, se for possível utilizar ADN fragmentado. No entanto, se for necessário ADN de elevada qualidade, serão necessários outros métodos de estabilização como a fixação de tecidos PAXgene⁽³⁸⁾. Em experiências de expressão de ARN, poderá ser preferível utilizar métodos de estabilização do ARN mas, se a expressão ARN for combinada com histologia, esses métodos não serão uma boa opção. A formalina levará a um mARN de baixa qualidade, mas a um miARN de qualidade razoável e, apesar de serem possíveis algumas análises proteómicas, infelizmente o mesmo não acontece com todas as proteínas⁽³⁹⁾. Uma congelação rápida resolveria todas essas dificuldades.

Todos estes métodos indicam que é necessário dispor de instalações para o armazenamento. Os materiais fixados com formalina e incluídos em parafina devem ser armazenados a temperatura ambiente, o que significa que, na maioria dos países, a sala de armazenamento teria que ter ar condicionado para manter a temperatura abaixo dos 25°C. Os congeladores mecânicos precisam de salas limpas e frescas pois produzem muito calor. O transporte das amostras em viaturas quentes antes do armazenamento pode ser prejudicial para muitos métodos; assim, é muitas vezes necessário providenciar arrefecimento para o transporte e também para guardar na fase pré-analítica todas as amostras colhidas ao mesmo nível.

Deverá ter-se o mesmo cuidado com as amostras de sangue. Deverá ter-se em conta o tipo de amostra, o ADN, o ARN ou proteína de interesse e a qualidade necessária da amostra. Mais uma vez, todas as amostras devem ter uma qualidade igual ou comparável, daí que o respeito do tempo de coagulação e o tipo de tubo utilizado sejam da maior importância. A publicação pela IARC das *Normas e protocolos técnicos mínimos comuns para centros de recursos biológicos dedicados à investigação oncológica* (<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk2/index.php>) é uma valiosa fonte de informação.

Garantia de qualidade

A certificação de um biobanco segundo uma norma internacional como a ISO 9001 (sistemas de gestão da qualidade – requisitos) por um organismo independente constitui a prova de que o biobanco está organizado e é gerido de forma eficaz. Para além disso, a subcontratação de testes a laboratórios que, por sua vez, estão acreditados pelas normas internacionais como a ISO 17025 (requisitos gerais de competência para laboratórios que realizam ensaios e calibrações) ou ISO 15189 (laboratórios de análises clínicas - requisitos particulares de qualidade e competência) por um organismo de acreditação nacional, constitui prova da fiabilidade dos procedimentos de caracterização das amostras. Actualmente, apesar da conformidade com estas normas ser importante, ela continua a ser essencialmente facultativa para os biobancos.

3. Instalações e equipamento de armazenamento para material biológico

As instalações de armazenamento do material biológico são a parte mais visível dos biobancos e os sistemas de armazenamento são factores importantes para a manutenção da qualidade das amostras. A variedade de sistemas de armazenamento disponíveis para colheita de materiais biológicos aumenta à medida que as tecnologias evoluem. O equipamento de armazenamento deverá ser seleccionado com base no tipo de amostras a armazenar, na duração prevista do armazenamento dos produtos, na utilização que se pretende dar-lhes e nos recursos disponíveis para a compra do equipamento (ISBER Best Practices for Repositories [Melhores Práticas para Repositórios]; www.isber.org/bp). Ao escolher-se um equipamento, é necessário tomar em consideração a qualidade mas, no caso de uma instalação local com acesso limitado a instrumentos, é necessário pensar em primeiro lugar nos recursos disponíveis, nas necessidades em pessoal e no apoio e manutenção do equipamento. Para o equipamento de armazenamento das amostras, como congeladores, e para equipamento de infra-estruturas, como electricidade e energia de reserva, cisternas de azoto líquido e tubos de transporte, é necessário verificar a compatibilidade com as condições locais e a capacidade do fornecedor para dar apoio no terreno e garantir a manutenção, durante o tempo em que o equipamento vai ser utilizado pelas instalações de armazenamento de material biológico.

Descrevemos aqui dois tipos de armazenamento: sistemas de armazenamento a temperatura baixa ou muito baixa e sistemas de armazenamento à temperatura ambiente.

Recipientes para armazenamento

Ao escolher os recipientes para armazenamento de material biológico, é necessário tomar em consideração o seguinte:

- volume da amostra;
- taxas de arrefecimento e de aquecimento necessárias, tanto para o recipiente individual como para os tabuleiros, caixas ou copos;
- risco potencial de contaminação da amostra ou do ambiente;

- temperatura e condições de armazenamento;
- espaço disponível para armazenamento de amostras;
- questões relacionadas com a frequência de acesso;
- requisitos de identificação dos produtos;
- preparação dos produtos e técnicas de processamento pós-armazenamento;
- aspectos económicos.

Os recipientes utilizados a temperaturas criogénicas deverão ser adequados a essas temperaturas e ser hermeticamente selados para armazenamento em azoto, a fim de evitar a penetração de azoto dentro do recipiente e o risco consequente de contaminação e de explosão, quando o recipiente é retirado do congelador. Todos os materiais biológicos humanos deverão ser tratados como potenciais perigos biológicos e a escolha do recipiente de armazenamento deverá permitir minimizar o risco de contaminação do pessoal de laboratório que manipula material biológico e impedir que outros sejam expostos às amostras no laboratório ou durante o transporte. Trata-se de uma boa prática laboratorial. As etiquetas de identificação deverão ser compatíveis com a temperatura e o meio de armazenamento e deverão incluir sempre códigos legíveis a olho nu, quando o acesso a máquinas de leitura de códigos de barras, de códigos 2 D ou de códigos RFID, não pode ser garantido pela instituição de processamento das amostras ou pelo utilizador final.

Congeladores de azoto líquido

O armazenamento criogénico que utiliza azoto líquido é uma plataforma eficaz para armazenamento a longo prazo, porque as suas temperaturas extremamente frias retardam a maioria das reacções químicas e físicas que levam à deterioração dos produtos biológicos. Os contentores de azoto em fase de vapor, que têm azoto na base do congelador podem manter as amostras abaixo da TG (temperatura de transição vítrea, i.e. -132°C) e a submersão em azoto garante um ambiente com uma temperatura estável de -196°C para todas as amostras. Há equipamentos que utilizam o azoto enquanto agente de arrefecimento, para permitir temperaturas de armazenamento na gama dos -80°C . Quando existe um fornecimento periódico e possibilidades de armazenamento de azoto suficientes *in loco*, os congeladores de azoto reduzem a dependência relativa aos congeladores mecânicos e à electricidade e garantem a integridade das amostras em caso de temperaturas críticas, se houver cortes de electricidade. Os congeladores de azoto fechados podem manter amostras a temperaturas inferiores a -130°C por mais de dois meses, sem que seja necessário reabastecer o azoto. O investimento inicial e a disponibilidade e custo do azoto poderão constituir desvantagens importantes. Terão de ser geridos os perigos para a segurança da utilização de azoto, como riscos de queimaduras ou de falta de oxigénio. Quando se utilizam congeladores de azoto, deverão existir sensores do nível de oxigénio que têm de ser substituídos e calibrados com intervalos de poucos anos. A utilização de equipamento de protecção, especialmente óculos e luvas, deverá ser obrigatória e estes deverão ser facilmente acessíveis. Deverá organizar-se uma formação adequada para a manipulação segura de criogénicos e de amostras armazenadas em criogénicos, que deverá ser incluída num POP que descreva os perigos potenciais para a saúde e as necessárias precauções de segurança.

Congeladores mecânicos

Os congeladores mecânicos são utilizados para uma grande variedade de temperaturas de armazenamento e existem numa vasta gama de dimensões, configurações e voltagens eléctricas. Poderão formar-se cristais de gelo nas amostras biológicas a temperaturas de cerca de -70°C , daí que as temperaturas do congelador devam estar, de preferência, abaixo de -80°C . As tecnologias de compressores em cascata poderão produzir temperaturas que chegam aos -140°C . Os congeladores mecânicos, que em geral exigem um investimento inicial inferior ao dos congeladores de azoto e permitem um acesso fácil às amostras, podem ser instalados se houver electricidade disponível. No entanto, a tecnologia dos compressores exige corrente eléctrica constante para manter temperaturas abaixo de zero, o que obriga a que sejam necessários um sistema alternativo de fornecimento de electricidade e um plano de emergência. O aquecimento significativo das amostras em caso de falhas de electricidade ou de avaria do congelador depende da temperatura, natureza e massa do material armazenado, das condições ambientais e da concepção e manutenção do congelador. A temperatura ambiente e a humidade influenciam consideravelmente a estabilidade da temperatura, se as portas forem deixadas abertas durante períodos prolongados, por exemplo, quando se estão a introduzir as amostras, ou se se formar gelo no congelador, nos tabuleiros ou nas amostras. O sobreaquecimento dos compressores pode encurtar a sua vida. Os congeladores e refrigeradores mecânicos devem ser colocados de forma a permitir um fluxo de ar suficiente à volta de cada um deles e, de preferência, em salas com ar condicionado ou com equipamentos de extracção do ar quente gerado pelos compressores.

Refrigeradores

Os refrigeradores são habitualmente utilizados quando a longevidade do material armazenado é melhorada, se este for conservado a uma temperatura inferior à temperatura ambiente. O armazenamento a 4°C pode também ser um passo intermédio, antes da preparação para um armazenamento a temperaturas muito baixas. Para os refrigeradores, tal como para os congeladores mecânicos, é importante manter e monitorizar a temperatura dentro da gama operacional necessária e prever um plano de fornecimento alternativo de corrente eléctrica.

Armazenamento à temperatura ambiente

Na ausência de um equipamento mecânico ou criogénico por razões práticas ou financeiras, poderão utilizar-se matrizes de armazenamento biológicas, específicas para a conservação a longo prazo, de certas componentes biológicas à temperatura ambiente. Tecidos fixados com formalina, PAXgene ou etanol e embebidos em parafina, assim como amostras liofilizadas, poderão ser armazenados a tais temperaturas. As matrizes deverão ser avaliadas antes da utilização, para garantir que são adequadas a aplicações a jusante. Os níveis de temperatura, humidade e oxigénio deverão ser controlados, para evitar o desenvolvimento de bolores e a contaminação microbiana.

4. Tecnologias da informação nos biobancos

As tecnologias da informação têm um papel fundamental na organização dos biobancos. Efectivamente, já se usam programas informáticos para orientar os procedimentos nos biobancos, promover a garantia de qualidade, otimizar a eficiência dos fluxos de trabalho, facilitar a utilização dos dados e maximizar a utilização das colecções.

Utilização de tecnologias da informação em biobancos de tumores

As ferramentas de TI são particularmente importantes para a gestão da qualidade de recursos biológicos no que diz respeito à rastreabilidade das amostras, à anotação biomédica e às questões relacionadas com consentimento e ética. O volume e dimensão das amostras primárias e derivadas poderá ser facilmente gerido com a ajuda de um software de TI e as informações sobre a rastreabilidade do que está armazenado podem mostrar a posição actual e o movimento das amostras em contentores de armazenamento, assim como terem registos de todos os problemas e incidentes relacionados com o armazenamento. Todos os processos e procedimentos devem ser calculados no tempo e registados, fornecendo informações sobre o operador, o equipamento e os reagentes. Todos os elementos de não-conformidade deverão ser descritos por ocorrência - por exemplo, falta do consentimento do sujeito ou desvio em relação ao protocolo - e por estatuto - por exemplo, se se espera ou se foi tomada alguma acção correctiva. Os tempos de colheita, processamento e conservação das amostras fornecem indicadores de qualidade importantes, tanto para as amostras na forma de fluidos, como para tecidos. A gestão da não-conformidade é essencial. Está disponível no site do ISBER (<http://www.isber.org/wg/bs/sprec.cfm>)⁽¹³⁾ uma ferramenta para gestão automática do código de normas pré-analíticas (SPREC).

As anotações biomédicas constituem um factor importante de qualidade num banco de tumores. Todas as amostras deverão ser caracterizadas segundo informações normalizadas com base em dicionários, thesaurus e nomenclaturas internacionais, como a Classificação Internacional de Doenças Oncológicas (ICD-O) ou a Nomenclatura Sistematizada da Medicina (SNOMED). A configuração de uma colecção de amostras e de formulários de recepção das amostras, do processamento das amostras e da distribuição anonimizada das amostras é uma mais-valia muito útil para a garantia de qualidade. O software também poderá ser utilizado para gerir o consentimento do doador, se as cópias digitalizadas dos documentos de consentimento estiverem guardadas e a documentação de consentimento estiver associada aos dados do doente ou às suas amostras anonimizadas. Uma ferramenta de localização do material armazenado poderá identificar localizações de armazenamento de amostras para novas colecções, tomando em consideração os seus números e a colecção em que irão ser incluídas. Pode identificar-se espaço livre nos contentores de armazenamento para otimizar a utilização do espaço. Os formulários de recepção de materiais biológicos ou de distribuição das amostras poderão ser utilizados e preenchidos por via electrónica, seguindo os POP adequados. Este procedimento reduz a introdução manual de dados, poupa tempo e é útil para a garantia de qualidade.

Utilização de dados

As ferramentas de TI facilitam os procedimentos de auditoria, por exemplo, no caso de não-conformidade, e a elaboração de relatórios de actividades baseados em perguntas, que podem ser guardados. Os ficheiros elaborados a partir dessas perguntas poderão ser exportados para uma folha de cálculo de tipo Excel ou convertidas em formato csv, para serem utilizadas com software de terceiros e permitirem análises estatísticas. Os ficheiros também podem ser impressos através de um editor de texto integrado no software.

Optimização de bases de dados de materiais biológicos

Uma colecção pode ser constituída a partir de recursos biológicos seleccionados pelas suas características biológicas, médicas e pré-analíticas comuns, tal como o SPREC. O software permite a selecção de uma série de recursos homogéneos ou comparáveis e deixa que o utilizador final faça a investigação sobre diagnósticos de cancro ou biomarcadores terapêuticos.

Software para biobancos

A utilização de programas informáticos tem benefícios ergonómicos pois reduz o tempo de dactilografia. Nomeadamente, o agrupamento de acções permite a introdução de lotes de amostras para reduzir o tempo de dactilografia, especialmente para dados a armazenar. O software orienta o utilizador pelos vários processos dos biobancos, incluindo a separação das amostras em alíquotas, a sua caracterização, armazenamento e gestão, assim como a criação de derivados. O software também é útil para catalogar amostras e gerir a sua distribuição. Um catálogo é uma ferramenta Internet especial que apresenta a lista das colecções do biobanco. Os catálogos podem ser actualizados periodicamente por um programa formatado retirado da base de dados do biobanco. O sistema de TI rastreia a distribuição das amostras e deverá conter campos para introduzir as datas dos pedidos e das transferências de amostras, as partes envolvidas, os receptores das amostras e as quantidades pedidas, transferidas ou deixadas em armazém. O sistema de TI ajudará a garantir que um número mínimo de alíquotas, assim como os seus volumes adequados, seja mantido e armazenado para utilização futura. Uma política de “retorno da informação da investigação” que permita que os dados das experiências sejam carregados na base de dados do biobanco permitirá um enriquecimento contínuo da colecção.

Tipos de tecnologias da informação

Software dedicado. O software de um banco de tumores deve ser seleccionado pela sua segurança, robustez, interoperacionalidade e características de configuração. A solução de TI escolhida deverá garantir a segurança e a exactidão da identificação do dador. Os dados deverão estar sempre anonimizados. Os doentes internados devem ser identificados pelo seu número de identificação permanente e pelo seu número de utente do hospital, para que as amostras possam ser relacionadas com as respectivas consultas no hospital. A informação sobre os doentes deve ser protegida, para manter a confidencialidade em conformidade com as normas do Título 21 do Código de Regras Federais (21 CFR Parte 11) da Administração dos Alimentos e Medicamentos (FDA) dos Estados Unidos. Deverá ser prestada particular atenção aos dados genéticos. As soluções de software baseadas em sistemas informáticos da Internet são preferíveis para bancos de tumores pois oferecem níveis de segurança elevados. Também têm a vantagem da interoperacionalidade com outros sistemas informáticos. A manutenção e o desenvolvimento da aplicação de TI dependem em larga medida da sua arquitectura e da sua facilidade de configuração e personalização pelo seu administrador.

Soluções intermédias de TI. As soluções disponíveis incluem software de acesso público ou tabelas. As soluções de software de acesso público podem parecer ser gratuitas mas têm custos secundários. Assim, é importante avaliar os custos que podem ser descritos como despesas de “formação” ou “apoio” para a instalação da aplicação ou para a exportação de dados e aqueles que estão relacionados com uma eventual migração de dados para um software específico. As tabelas OpenOffice ou Excel são outras formas de soluções de TI disponíveis. Ao tomar-se uma decisão relativa a um software, é necessário prestar atenção aos elementos dos dados a registar, à qualidade dos dados e à segurança da aplicação.

Conjuntos de dados para biobancos

Os elementos dos dados a registar numa base de dados de tumores incluem:

- Identificação do doente e dados demográficos, incluindo o sexo e a data de nascimento, assim como sinais vitais;

- Dados de diagnóstico com o principal diagnóstico final, datado, e a classificação em Tumor, Nódulo linfático, Metástases (cTNM);
- Dados da amostra, incluindo os pormenores da identificação, a data da amostragem, a natureza da amostra, o órgão do qual foi retirada, o método de colheita, o processo de estabilização e os pormenores da conservação ;
- Dados da lesão, incluindo o tipo histológico, a natureza da ocorrência, se se trata de tumor primário ou de metástase e a classificação patológica em tumor - nódulo linfático – metástase (pTMN) ;
- Dados da amostra – tipo, número, dimensão, caracterização (tumor, normal adjacente, normal distante, nódulo, percentagem tumoral, necrose, estroma) e SPREC;
- Dados derivados, incluindo o tipo, número, POP e caracterização (por ex. concentração);
- Dados do armazenamento, incluindo temperatura, localização (congelador, prateleira, suporte, caixa, posição na caixa) e ocorrências.

Todos os elementos dos dados devem estar normalizados, para otimizar a sua utilização e permitir a sua exportação futura para um sistema de TI específico. Os comentários escritos livremente não são uma boa prática. Todos os dados deveriam ser introduzidos em listas suspensas com termos normalizados, de preferência baseados em nomenclaturas internacionais, como a SNOMED ou a CIMO. As tabelas não permitem rastrear os dados e um elemento de um dado pode ser substituído por outro, sem que a aplicação dê algum alerta. Para evitar este risco, é necessário manter várias versões da tabela ou base de dados e fazer cópias de segurança periódicas. Os intervalos entre as cópias de segurança podem ser diários, semanais ou mensais, conforme o volume da actividade. Uma cópia secundária deverá ser guardada separadamente, por exemplo, numa pen USB.

A qualidade é uma preocupação constante nos bancos de tumores para os recursos biológicos, as anotações bioclínicas e o sistema de TI, que constituem os elementos principais de um biobanco. A norma francesa NF S 96-900 (2002) descreve os requisitos para um sistema de gestão de qualidade para biobancos e recursos biológicos. Tem como objectivo harmonizar as práticas empresariais e otimizar as trocas entre biobancos e inclui requisitos relacionados com TI para biobancos.

5. Regulamentação dos biobancos

Os regulamentos que regem os biobancos devem avaliar as questões jurídicas e éticas relativas à utilização de materiais biológicos e de dados de investigação sobre o cancro. Esses regulamentos devem definir os direitos e responsabilidades dos dadores, dos gestores dos biobancos e dos investigadores. A gestão do biobanco deve respeitar os dadores individuais e garantir a sua privacidade e confidencialidade. Ao mesmo tempo, não pode inibir a disponibilização de amostras para uma investigação potencialmente benéfica. A regulamentação pode encontrar-se dispersa em várias declarações, tais como leis que regem a utilização de tecidos humanos (<http://www.hta.gov.uk/legislationpoliciesandcodesofpractice/legislation/eutissueandcellsdirectives.cfm>; <http://www.info.gov.za/view/DownloadFileAction?id=105938>) e a protecção de dados (<http://www.doh.gov.za/docs/policy/2012/researchethics.pdf>). A legislação nacional sobre tecidos humanos (HTA) define o material biológico humano (HBM) mas, em muitos casos, considera apenas tecidos removidos de pessoas falecidas e pode não incluir a sua utilização na investigação. Muitos países de África têm órgãos reguladores com directrizes para a utilização de amostras biológicas na investigação, como o Ministério da Saúde (https://webapps.sph.harvard.edu/live/gremap/files/ke_NCST_guidelines.pdf), o Ministério da Ciência e Tecnologia e a Comissão de Ética da Investigação (<http://www.nhrec.net/nhrec/code.html>; <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>). Quando não existem directrizes

nacionais, podem utilizar-se as orientações internacionais para avaliar os aspectos jurídicos e éticos relativos à colheita e utilização de material biológico e de dados para a investigação do cancro. No entanto, é necessário tomar em consideração os valores culturais tradicionais das comunidades locais, relativamente ao material biológico humano.

Orientações internacionais

A Declaração de Helsínquia ⁽⁴⁰⁾ refere a investigação biomédica em seres humanos e especifica as condições para a utilização de amostras humanas. É considerada como uma referência universal para a aquisição e utilização éticas de amostras, apesar de não mencionar especificamente o uso de biobancos. A Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) ⁽⁴¹⁾ salienta a protecção dos dados genéticos derivados do genoma humano. A utilização de recursos biológicos e de dados humanos para a investigação genética é tratada nas *Orientações da OCDE para biobancos humanos e bases de dados para a investigação genética* ⁽⁴⁰⁾.

Governança

Os principais aspectos da gestão dos biobancos são as políticas, processos e procedimentos existentes para garantir o funcionamento correcto do biobanco. Estes deverão incluir mecanismos de supervisão para o desenvolvimento, implementação e utilização do biobanco, apoio e responsabilidade das partes interessadas e sustentabilidade do biobanco. As responsabilidades dos financiadores, dos criadores de biobancos, dos investigadores e das várias instituições envolvidas têm que ser claramente definidas. Para as amostras e os dados é necessário que haja processos bem definidos e documentados para o início de colecções, a aquisição dos produtos biológicos e a partilha de amostras. Os mecanismos de supervisão deverão incluir princípios éticos para garantir a colheita e a utilização éticas de amostras e dados, respeitando o consentimento dado pelos sujeitos. Os princípios científicos deverão controlar a validade científica dos pedidos de amostras e tomar em consideração a sua disponibilidade, assim como a sua raridade ou escassez. Os princípios de acesso aos dados deverão orientar o acesso dos investigadores aos dados e definir as condições desse acesso, assim como o processo de análise. Os processos de governança devem definir as condições do eventual encerramento do biobanco e determinar como se deverá eliminar ou transferir para um terceiro as amostras e os dados. Estes processos devem respeitar o consentimento inicial dos dadores e a eliminação deve respeitar a regulamentação local. Dois documentos estabelecem as condições de colheita e utilização de amostras: o consentimento informado e o acordo de transferência de material.

Consentimento informado

O consentimento informado é um princípio jurídico e ético fundamental nos biobancos de investigação. Salienta os direitos fundamentais de autonomia, liberdade e dignidade. Define o acordo entre o dador e o biobanco depositário para o fornecimento de amostras e de dados para investigação. Qualquer divergência em relação a esse consentimento terá de ser autorizada por um conselho de supervisão, como por exemplo um conselho institucional de ética.

O essencial do consentimento informado é que os dadores entendam o pedido que lhes é feito para conservar e utilizar as suas amostras e dados. O formulário de consentimento deverá ser simples, claro e estar escrito na linguagem coloquial do dador. O consentimento deverá ser voluntário e deverá indicar: o objectivo do biobanco; os riscos possíveis associados à colheita da amostra; os procedimentos para o respeito da privacidade; os métodos para proteger a identidade do dador; a utilização futura das amostras e dados; o direito de revogar o consentimento e pedir para que as amostras restantes sejam destruídas ou tornadas anónimas; a possibilidade de partilhar amostras

com outras instituições, exportando-as para lá das fronteiras ou utilizá-las comercialmente; assim como o direito de se recusar a fornecer amostras, ficando esclarecido que tal recusa não irá afectar o tratamento do doente. É também necessário indicar a possibilidade do dador poder vir a ser contactado de novo para seguimento futuro ou para mais informações ou consentimento. Pode ser irrealista esperar que os investigadores voltem a contactar participantes individuais para obter um consentimento informado específico para cada acesso às suas amostras num novo projecto de investigação. Para além de ser dispendioso e impraticável, tais pedidos podem também ir contra os desejos do dador.

Tipos de consentimento informado

Existem vários tipos de consentimento informado, definidos pelo nível de autorização dos dadores para a utilização das suas amostras. O consentimento específico limita a utilização da amostra e dos dados a um projecto específico de investigação, cujos pormenores são dados a conhecer ao dador. Este tipo de consentimento é utilizado quando as amostras e os dados são identificáveis. O consentimento restrito é utilizado num projecto de investigação específico, mas permite uma utilização futura não especificada que pode ter uma relação directa ou indirecta com o projecto. O consentimento amplo permite a utilização futura não especificada da amostra e dos dados, sendo comunicada ao dador uma informação geral sobre investigações futuras possíveis, que deverão no entanto respeitar a regulamentação e as políticas nacionais ou locais aplicáveis. O consentimento com vários níveis ou fases permite ao dador autorizar determinados aspectos da investigação e não outros. O consentimento específico é aconselhável para amostras e dados identificáveis, ao passo que o consentimento amplo pode ser utilizado quando as amostras e os dados são anonimizados e a investigação é aprovada por uma comissão de ética ou por outro órgão^(43,44)

Sujeitos vulneráveis

Devem ser criadas salvaguardas para a utilização de tecidos de dadores vulneráveis como, por exemplo, doentes com incapacidade mental, pessoas altamente sedadas, pessoas com demência ou perturbações da consciência e crianças. No caso de dadores já falecidos, o consentimento deveria basear-se nas opiniões da pessoa falecida ou da família, se conhecida. Quando a investigação inclui uma minoria étnica, uma comunidade única ou um grupo cultural, deverá envolver-se um representante desse grupo no processo de consentimento⁽⁴⁵⁾.

Excepções ao consentimento informado

Uma comissão de ética pode introduzir uma derrogação à necessidade de consentimento, em conformidade com a legislação aplicável, em casos em que o investigador não poderá obter informações que permitam a identificação e que a investigação específica tenha sido aprovada por uma comissão de ética reconhecida.

Acordos de transferência de materiais

Um acordo de transferência de materiais (MTA) é um contrato que rege as condições em que as amostras e os dados podem ser utilizados na investigação. Define os direitos e obrigações tanto do biobanco como do investigador receptor. O fornecimento de amostras e de dados deve corresponder ao consentimento dado. A colaboração transfronteiriça e a exportação de amostras deve ser regida pela autorização do consentimento informado e pela legislação local, que indicará se o material biológico pode ser exportado e quais são as autorizações necessárias.

Um acordo de transferência de materiais deverá especificar: (a) o objectivo da transferência do material e a utilização que se lhe pretende dar; (b) as restrições à utilização das amostras, tais como a redistribuição a terceiros ou a venda para fins comerciais; (c) restrições à re-identificação, quando são fornecidas amostras não identificadas; (d) requisitos para lidar com os riscos ligados à biossegurança; (e) procedimentos para a eliminação ou devolução de amostras não utilizadas; (f) titularidade dos direitos de propriedade intelectual; (g) acordos de reconhecimento e direitos de publicação; (h) fornecimento de dados de investigação agregados ou em bruto; (i) garantias e excepções e (j) outros factores que possam reger a transferência de amostras e os regulamentos e legislação aplicáveis. As protecções específicas aos dados podem ser incluídas no mesmo acordo de transferência de material ou num acordo separado. Tal acordo deve cobrir a utilização futura dos dados, incluindo a sua possível redistribuição, os requisitos para a salvaguarda da privacidade e da confidencialidade, o acesso aos dados e a protecção dos dados contra o acesso não autorizado.

Privacidade dos dados e protecção dos dados

A protecção dos dados é um princípio essencial para a protecção da privacidade e confidencialidade do dador⁽⁴⁶⁾. Os tipos de dados recolhidos pelo biobanco são: (a) dados relativos às amostras sobre quantidade, qualidade e métodos de colheita e de armazenamento e (b) dados relativos ao dador sobre aspectos clínicos, patológicos e de estilo de vida. Estes dados são considerados sensíveis porque fornecem informações para a potencial identificação do dador e indicadores familiares possíveis. Assim, deverão ser criados procedimentos para armazenar dados de uma forma que proteja a identidade do dador, incluindo a não identificação ou a codificação de quaisquer dados identificativos, o armazenamento de amostras sem dados identificativos associados, garantindo que os dados são armazenados de forma segura, com acesso restrito ao pessoal autorizado, incluindo acesso a chaves de codificação que permitam re-identificar dados ou associá-los a outros conjuntos de dados.

Identificação das amostras

A informação identificativa não deverá ser fornecida aos investigadores, a não ser que a investigação o exija especificamente e que tenha sido recebida autorização do dador ou da comissão de ética. Se forem utilizadas amostras identificáveis na investigação, os dadores deverão ser informados acerca de quaisquer implicações, por exemplo, da possibilidade de voltarem a ser contactados pelos investigadores ou de receberem informações de retorno ou pedidos de acesso a registos médicos.

Dados genéticos

Na investigação oncológica, os dados genéticos deverão ser definidos como somáticos ou de linha germinal. As alterações somáticas são anomalias genómicas que estão confinadas nas células cancerosas e têm o potencial para fornecer informação valiosa sobre diagnósticos, prognósticos e tratamentos. As variações da linha germinal são variantes genéticas que aumentam o risco de cancro relacionado com predisposição hereditária ou promovido por um estilo de vida ou exposição ambiental. Estes dados juntos são considerados “dados genéticos” e, enquanto tais, exigem um consentimento específico, porque são considerados sensíveis, como material identificativo com consequências, não apenas para os dadores, como também para outros membros da sua família. É necessário prestar particular atenção à protecção e divulgação destes dados⁽⁴⁷⁾. Uma comissão especializada em acesso a dados deverá tomar a decisão sobre o fornecimento de dados genéticos à comunidade de investigação em geral. Questões éticas complexas, tais como saber se se deve fornecer informações de investigação genética ou genómica a dadores, a respeito de factores hereditários ou riscos de doenças, levam a que os biobancos devam optar por errar em termos de prudência e deixem estes dados no domínio da investigação, a não ser que sejam validados e utilizados num contexto clínico.

Referências

1. WHO. *GLOBOCAN 2008*. (<http://globocan.iarc.fr/>)
1. Bray F et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*, 2013, 132:1133–1145.
2. Arbyn M et al. How to evaluate emerging technologies in cervical cancer screening? *Int J Cancer*, 2009, 125:2489–2496.
3. Pukkala E et al. Nordic biological specimen banks as basis for studies of cancer causes and control—more than 2 million sample donors, 25 million person years and 100,000 prospective cancers. *Acta Oncol*, 2007, 46:286–307.
4. Hainaut P et al. *The European prospective investigation into cancer and nutrition biobank*. 2011, 179–191.
5. Vaught JB, Henderson MK. Biological sample collection, processing, storage and information management. In: Rothman N et al. eds. *Molecular epidemiology: principles and practices*. IARC Scientific Publication No. 163. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2011, 23–42.
6. Abdur RM et al. Ethical practices for health research in the Eastern Mediterranean Region of the World Health Organization: a retrospective data analysis. *PLoS One*, 2008, 3:e2094.
7. Thio CL et al. Characterization of HIV-HBV coinfection in a multinational HIV-infected cohort. *AIDS*, 2013, 27:191–201.
8. Campbell A, Rudan I. Systematic review of birth cohort studies in Africa. *J Glob Health*, 2011, 1:46–58.
9. Sirugo G et al. A national DNA bank in the Gambia, West Africa, and genomic research in developing countries. *Nat Genet*, 2004, 36:785–786.
10. Moore HM et al. International approaches to advancing biospecimen science. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20:729–32.
11. Betsou F et al. Standard preanalytical coding for biospecimens: defining the sample PREanalytical code. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19:1004–1011.
12. Lehmann S et al. Preanalytical coding for biospecimens: Review and implementation of the Sample PREanalytical Code (SPREC). *Biopreservation and Biobanking*, 2012, 366–74.
13. Guerin JS et al. Molecular medicine ireland guidelines for standardized biobanking. *Biopreservation and Biobanking*, 2010, 8:3–63.
14. Lasken RS, Egholm M. Whole genome amplification: abundant supplies of DNA from precious samples or clinical specimens. *Trends Biotechnol*, 2003, 21:531–535.
15. Sjöholm MI, Dillner J, Carlson J. Assessing quality and functionality of DNA from fresh and archival dried blood spots and recommendations for quality control guidelines. *Clin Chem*, 2007, 53:1401–1407.
16. Skogstrand K et al. Simultaneous measurement of 25 inflammatory markers and neurotrophins in neonatal dried blood spots by immunoassay with xMAP technology. *Clin Chem*, 2005, 51:1854–1866.
17. Mendy M et al. Hepatitis B surface antigenaemia and alpha-fetoprotein detection from dried blood spots: applications to field-based studies and to clinical care in hepatitis B virus endemic areas. *J Viral Hepat*, 2005, 12:642–647.

18. Schim van der Loeff MF et al. Regional differences in HIV trends in the Gambia: results from sentinel surveillance among pregnant women. *AIDS*, 2003, 17:1841–1846.
19. Bernini P et al. Standard operating procedures for pre-analytical handling of blood and urine for metabolomic studies and biobanks. *J Biomol NMR*, 2011, 49:231–243.
20. Rai AJ et al. HUPO Plasma Proteome Project specimen collection and handling: towards the standardization of parameters for plasma proteome samples. *Proteomics*, 2005, 5:3262–3277.
21. Hsieh SY et al. Systematical evaluation of the effects of sample collection procedures on low-molecular-weight serum/plasma proteome profiling. *Proteomics*, 2006, 6:3189–3198.
22. Clark S et al. Stability of plasma analytes after delayed separation of whole blood: implications for epidemiological studies. *Int J Epidemiol*, 2003, 32:125–130.
23. Debey S et al. Comparison of different isolation techniques prior gene expression profiling of blood derived cells: impact on physiological responses, on overall expression and the role of different cell types. *Pharmacogenomics J*, 2004, 4:193–207.
24. International Society for Biological and Environmental Resources (ISBER). www.isber.org/wg/bs/BS_WG_LitComp.cfm.
24. Stevens VL et al. Cryopreservation of whole blood samples collected in the field for a large epidemiologic study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16:2160–2163.
25. Thomas CE et al. Urine collection and processing for protein biomarker discovery and quantification. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19:953–959.
26. Vu NT, Chaturvedi AK, Canfield DV. Genotyping for DQA1 and PM loci in urine using PCR-based amplification: effects of sample volume, storage temperature, preservatives, and aging on DNA extraction and typing. *Forensic Sci Int* 1999, 102:23–34.
27. Cannas A et al. Implications of storing urinary DNA from different populations for molecular analyses. *PLoS One*, 2009, 4:e6985.
28. Boren M. Methodology and technology for stabilization of specific states of signal transduction proteins. *Methods Mol Biol*, 2011, 717:91–100.
29. Awadelkarim KD et al. Pathological, clinical and prognostic characteristics of breast cancer in central Sudan versus northern Italy: implications for breast cancer in Africa. *Histopathology* 2008, 52:445–456.
30. Lengelle J, Panopoulos E, Betsou F. Soluble CD40 ligand as a biomarker for storage-related preanalytic variations of human serum. *Cytokine*, 2008, 44:275–282.
31. Beaumont K, Betsou F. Immunological fingerprinting method for differentiation of serum samples in research-oriented biobanks. *Clin Vaccine Immunol*, 2010, 17:735–40.
32. van Beers EH et al. A multiplex PCR predictor for aCGH success of FFPE samples. *Br J Cancer*, 2006, 94:333–337.
33. Nolan T, Hands RE, Bustin SA. Quantification of mRNA using real-time RT-PCR. *Nat Protoc*, 2006, 1:1559–582.
34. Betsou F et al. Human biospecimen research: experimental protocol and quality control tools. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18:1017–1025.
35. Betsou F et al. Identification of evidence-based biospecimen quality-control tools. A report of the International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER) Biospecimen Science Working Group. *J Mol Diagn*, 2013, 15:3–16.

36. Kap M et al. Histological assessment of PAXgene tissue fixation and stabilization reagents. *PLoS One*, 2011, 6:e27704.
37. Klopfleisch R, Weiss AT, Gruber AD. Excavation of a buried treasure--DNA, mRNA, miRNA and protein analysis in formalin fixed, paraffin embedded tissues. *Histol Histopathol*, 2011, 26:797–810.
38. Declaration of Helsinki. 2008.
39. UNESCO. *Universal Declaration on Bioethics and Human Rights*. 2005.
40. OECD guidelines on human biobanks and genetic research databases. *Eur J Health Law*, 2010, 17:191–204.
41. Elger BS, Caplan AL. Consent and anonymization in research involving biobanks: differing terms and norms present serious barriers to an international framework. *EMBO Rep*, 2006, 7:661–666.
42. Salvaterra E et al. Banking together: a unified model of informed consent for biobanking. *EMBO Rep*, 2008, 9:307–313.
43. Andanda PA. Human-tissue-related inventions: ownership and intellectual property rights in international collaborative research in developing countries. *J Med Ethics*, 2008, 34:171–179.
44. Malin B, Karp D, Scheuermann RH. Technical and policy approaches to balancing patient privacy and data sharing in clinical and translational research. *J Investig Med*, 2010, 58:11–18.
45. Kaye J et al. Data sharing in genomics—re-shaping scientific practice. *Nat Rev Genet*, 2009, 10:331–335.

Capítulo 8

Patologia

Ann Marie Nelson e Adekunle M Adesina

Organização do capítulo

1. Introdução
2. Concepção do espaço do laboratório
3. Serviços de histopatologia e instalação de um laboratório
4. Responsabilidades de gestão

1. Introdução

Um serviço de patologia eficiente e fiável é a pedra angular para o diagnóstico de doenças e para uma conservação adequada de tecidos para investigação. Fundamentalmente, a excelência no diagnóstico é um requisito essencial para o tratamento dos doentes, o ensino e a investigação. Também fornece uma referência universal para estatísticas sobre saúde baseadas em dados concretos. Os patologistas, para além de fazerem o diagnóstico do doente individual, desempenham um papel crucial na definição de padrões de doenças em populações susceptíveis e na descrição das patogénese.

Ao criar recursos patológicos para investigação, qualquer sistema de laboratório de patologia deve ter como missão ou objectivo fazer do diagnóstico preciso e atempado do cancro a sua principal prioridade. Durante o processo que leva ao diagnóstico, a manipulação e processamento dos tecidos devem ser racionalizados, de forma a permitir o arquivamento adequado dos tecidos para análises futuras ou estudos de investigação. Os blocos e lâminas com tecidos constituem um registo permanente, que pode ser guardado durante anos para re-avaliação do diagnóstico do doente ou para investigação. O processo começa com a manipulação do tecido no momento da ressecção cirúrgica, passa pela recepção dos tecidos no laboratório e continua com o seu processamento subsequente, a fim de ser elaborado o diagnóstico. Este processo deverá basear-se em procedimentos operativos normalizados escritos, muito claros, e ter a garantia de que todas as pessoas a todos os níveis respeitam os protocolos. Os departamentos de cirurgia e patologia do hospital deverão elaborar um sistema bem concebido para procedimentos pré e pós-analíticos, a fim de garantir a colheita, conservação, tratamento e verificação adequados das amostras e uma apresentação atempada do relatório com os resultados.

Serviços de patologia que funcionem de forma adequada são parte de uma estrutura global de tratamento dos doentes e estão ligados aos registos médicos e à tomada de decisões clínicas. Por esta razão, os diagnósticos exactos e coerentes de tecidos constituem a base do registo do cancro, um instrumento que descreve as taxas de incidência do cancro e assim fornece informações para os planos dos decisores políticos sobre o controlo do cancro e a atribuição de serviços⁽¹⁾. A garantia de qualidade é essencial em todas as fases do processo para melhorar a exactidão do diagnóstico e garantir a validade do material e da informação a ser utilizada para os registos, a investigação ou os bio-repositórios. Estudos mostram que o investimento na qualidade da colheita de material

biológico, dos diagnósticos e dos relatórios resulta numa economia global através da redução de terapias inapropriadas e de resultados adversos.

Finalmente, o laboratório deve ser credível a nível internacional e considerado satisfatório para estudos de colaboração, a nível local e internacional. Para demonstrar a adesão a normas aceitáveis a nível internacional poderá ser necessária a participação em programas de acreditação de laboratórios nacionais e internacionais.

2. Conceção do espaço do laboratório

A concepção do laboratório exige uma definição de cada um dos passos do processamento dos tecidos e do diagnóstico final, seguida da atribuição do espaço adequado para cada uma dessas funções. Cada espaço deverá ser configurado com base na função que deverá ter, com mobiliário e ventilação adequados. As áreas que se destinam a exames macroscópicos deverão dispor de níveis elevados de vapor de formalina. Em tais casos, será necessário prever ventilação adequada. Unidades construídas para exames macroscópicos, com ventiladores ligados ao exterior, são as mais adequadas, se forem acessíveis.

A concepção deverá também definir e otimizar o fluxo de trabalho, incluindo a sequência da colheita, recepção e registo de material, assim como o processamento de tecidos para coloração de rotina com hematoxilina e eosina, o que poderá ser feito manualmente ou utilizando um aparelho automático de coloração, se for acessível, sobretudo para grandes volumes de amostras. Processos especiais de coloração histoquímica e imuno-histoquímica devem ser realizados preferencialmente em espaços reservados para o efeito, dependendo da disponibilidade em pessoal e em espaço. É também importante considerar a segurança no processo de concepção. Locais para lavagem dos olhos e locais com duches de emergência são essenciais para a descontaminação do pessoal, após derrames acidentais de produtos químicos. O diagnóstico será realizado por profissionais que são patologistas qualificados e o relatório final necessitará de pessoal de apoio adequado para a transcrição e a manutenção dos registos.

3. Serviços de histopatologia e instalação de um laboratório

Este processo incluirá o abastecimento adequado do laboratório com reagentes e produtos químicos, assim como a criação de um procedimento de compra para reabastecimento desses produtos, antes da ruptura de stocks. Procedimentos operacionais padrão, registos e formulários têm que ser devidamente concebidos para recolherem todos os dados relevantes para o rastreamento de produtos biológicos individuais em todo o processo laboratorial e para a obtenção de informações para determinação dos prazos de entrega. Um sistema de gestão dos registos em computador exigirá um investimento em software de gestão de laboratórios, assim como em servidores e em apoio fiável das tecnologias da informação. As vantagens de um tal sistema, com a sua óptima recuperação de informação, acabarão por justificar os custos do investimento inicial por se revelar um investimento sensato.

Os laboratórios de patologia produzem invariavelmente resíduos biológicos perigosos. Prever a remoção ou eliminação adequada dos resíduos é uma componente importante da instalação. As necessidades dos sistemas de patologia cirúrgica incluem a consideração de: (a) procedimentos de rotina e procedimentos especiais; (b) uma transferência eficiente de material para laboratórios de patologia; (c) a recepção e documentação de produtos; (d) um rastreamento, registo e arquivamento eficiente dos processos; (e) equipamento de trabalho básico para a avaliação e o processamento dos tecidos; (f) uma cadeia ininterrupta de fornecimento de reagentes e equipamentos de qualidade; e (g) a manutenção do equipamento⁽¹⁾.

A chave para manter uma qualidade elevada dos tecidos para diagnóstico e investigação é a conservação adequada da forma e do conteúdo do tecido. Os fixadores ideais devem conservar a morfologia macroscópica e ultra-estrutural do tecido, assim como a integridade bioquímica das proteínas e dos ácidos nucleicos. Apesar de tóxica, a formalina (10% de formaldeído em 0.1M tampão fosfato para um pH 7.4) continua a ser o fixador de tecidos mais utilizado e mais versátil.

Processamento de tecidos para diagnóstico e arquivo para investigação¹

O tecido ideal é aquele que “oferece uma representação completa e inalterada do tecido *in vivo*”, isto é, em que a conservação não altera os ácidos nucleicos como o ADN e o ARN nem as proteínas do tecido. Visto que a preservação perfeita é provavelmente um objectivo inatingível, só nos podemos querer aproximar dela o mais possível. Muitos desafios afectam a capacidade para oferecer uma qualidade óptima de preservação do tecido, especialmente para a investigação, nomeadamente:

- Tipo de tecido. Alguns tecidos degradam-se mais depressa do que outros, como o fígado ou o pâncreas, em comparação com os pulmões, devido a diferenças inerentes ao seu conteúdo em nucleases;
- Hipóxia durante a pré-excisão relacionada com a presença de factores indutores de hipóxia que alteram o perfil de expressão genética ou induzem degradação celular ou morte;
- Duração do armazenamento;
- Factores relacionados com o congelamento e descongelamento;
- Métodos de conservação dos tecidos como a congelação, a fixação (incluindo a fixação com formalina e etanol) ou a conservação numa solução proprietária denominada RNAlater;
- Métodos de extracção de ácidos nucleicos e proteínas. Alguns métodos de extracção de ADN ou ARN são menos eficazes na separação das proteínas do ADN, resultando na inibição das reacções em cadeia da polimerase ou noutras manipulações enzimáticas de ADN ou ARN. O comprimento de fixação afecta a qualidade dos tecidos para estudos de imuno-histoquímica, daí que os protocolos para marcadores de prognóstico da mama tenham requisitos muito estritos quanto ao comprimento de fixação⁽²⁾. Novas técnicas permitem uma recuperação melhorada de antigénos em imuno-histoquímica e material genético para estudos moleculares⁽³⁾.

Método ideal de conservação de tecidos

A conservação dos tecidos é o objectivo essencial e final do arquivamento de tecidos. Existe uma série de requisitos para cada método de conservação. É importante que o método escolhido induza uma inactivação rápida das enzimas responsáveis pela degradação, a fim de preservar a integridade do tecido e do ácido nucleico. A esta luz, o melhor método para conservar os tecidos é a criopreservação. Este método implica manter o tecido a -80°C para um período curto ou entre -135°C e -140°C em azoto líquido, para um armazenamento de longa duração. Num ambiente de poucos recursos, a utilização da criopreservação como método único de conservação para fins de investigação pode ser difícil e potencialmente irrealista.

¹ O capítulo 7 apresenta uma análise pormenorizada da colheita de amostras e seu armazenamento em biobancos.

Métodos alternativos de conservação de tecidos

Em ambientes com poucos recursos, com uma alimentação de electricidade insuficiente ou instável e sem um gerador de apoio suficiente, onde o azoto líquido não esteja disponível ou seja escasso, são necessários métodos alternativos para a conservação dos tecidos.

Fixação dos tecidos

A fixação dos tecidos é um recurso importante para os estudos de biologia molecular em todos os contextos. Os avanços da tecnologia e as aplicações de PCR e de RT-PCR fazem com que seja possível aplicar a maioria das técnicas moleculares a tecidos fixados, incluindo análises de microarranjos, assim como estudos quantitativos e qualitativos de ADN, ARN e miARN. Os métodos de fixação incluem:

- **Fixação em formalina (não-tamponada):** Enquanto o ADN fixado em formalina (não tamponada) é adequado para histologia, a conservação dos tecidos neste meio não é ótima para estudos moleculares como a sequenciação do ADN, porque são introduzidos artefactos de mutação no ADN pela fixação da formalina com um pH ácido. Um tal ADN tem taxas mais elevadas de depurinação, com uma fixação com pH baixo, o que favorece a incorporação de nucleótidos errados, não-complementares (citosina no lugar de timina) em sítios de purinas e de pirimidinas. Também causa a degradação do ADN em fragmentos muito pequenos.
- **A fixação com formalina (tamponada a 10%):** A formalina tamponada é excelente para análises morfológicas. Para além disso, em formalina tamponada a 10% (10% formaldeído, em tampão fosfato 0.1M, pH 7.4), as mutações artificiais são menos frequentes do que com formalina não tamponada. No entanto, produtos de PCR limitam-se muitas vezes a um peso molecular baixo de ADN (< 500 bp) devido à cisão das ligações fosfodiéster do ADN durante a fixação. Se a formalina for a única opção viável para fixar o tecido que possa potencialmente vir a ser submetido a estudos moleculares futuros, então recomenda-se: (a) cortar o tecido em secções muito finas e limitar o tempo de fixação a menos de duas horas; (b) utilizar formalina neutra a 10% fria, se possível a 4 °C; (c) utilizar EDTA (anti-nuclease) a 20–50 mmol/L como aditivo; (d) evitar ambientes com pH baixo e humidade elevada; e (e) evitar o armazenamento prolongado do tecido em formalina.
- **Fixação com álcool:** em geral, os fixadores de álcool dão uma morfologia razoavelmente boa e resultados de preservação do ácido nucleico excelentes. Exemplos de preparações com álcool incluem 70–100% de etanol ou metanol, fixador Carnoy (60% etanol, 30% clorofórmio e 10% ácido acético glacial), e Methacarn (60% metanol, 30% clorofórmio e 10% ácido acético glacial).
- **RNAlater:** Trata-se de uma solução aquosa proprietária da Ambion, Inc., que tem demonstrado permitir uma excelente conservação de ADN, ARN e proteínas. É estável à temperatura ambiente e pode assim ser utilizada para conservar tecidos à temperatura ambiente, se não estiverem disponíveis instalações para armazenamento de tecidos a -20 °C ou -80 °C. Devido a essa versatilidade, a RNAlater está associada a várias vantagens, incluindo o permitir a inactivação RNase imediata, libertar da necessidade de utilizar azoto líquido e congeladores, eliminar o congelamento e trituração, facilitar a adaptação de colheitas no terreno de amostras de tecidos, um armazenamento flexível de tecidos e compatibilidade com a maioria dos procedimentos de ARN, ADN e procedimentos de isolamento de proteínas.

Outras questões relevantes para a instalação de um laboratório

Uma parte essencial da instalação de serviços de patologia é a incorporação de medidas de garantia de qualidade nas actividades quotidianas, para que passem a fazer parte dos procedimentos. Deveriam ser um hábito e não uma consideração *a posteriori* ou uma obrigação adicional muitas vezes negligenciada. Para diagnósticos em tecidos e diagnósticos citológicos, a qualidade começa no momento da colheita do material biológico e inclui a adesão aos manuais de procedimentos operativos padrão e à gestão dos fornecimentos. Deverá haver uma formação obrigatória na utilização de listas de verificação baseadas nos procedimentos operativos padrão (POP) para o pessoal a todos os níveis, a fim de garantir o controlo de qualidade da colheita de amostras, da sua fixação, processamento, seccionamento e coloração. A garantia de qualidade do diagnóstico abrangendo a análise interna e externa, a documentação de erros e suas correcções e a avaliação *in loco* por agências de acreditação nacionais ou internacionais é importante para garantir a excelência nos processos de patologia.

A secção que se segue apresenta os pontos de partida para o desenvolvimento de POP, realçando as áreas com um impacto mais significativo na qualidade dos serviços de patologia.

Ponto de obtenção da *amostra*, como operação cirúrgica, ou fonte clínica ou externa

Identificação do doente e da amostra

- Identificadores únicos são o método ideal para manter a integridade das informações e material do doente. O hospital ou clínica deverá ter um sistema normalizado para manter um registo médico completo de um doente que é transferido de uma função de admissão para a seguinte. Registos médicos electrónicos, quando e onde podem ser utilizados, ajudam a garantir que a informação seja consolidada e actualizada e permitem a criação no computador de etiquetas com números de identificação, etiquetas impressas para as amostras e códigos de barras, o que ajuda a evitar erros materiais e aumenta a eficiência do serviço.
- Na maioria das instalações, em hospitais e clínicas, as amostras biológicas são colhidas e colocadas em recipientes com um fixador no local da obtenção, sendo depois transportadas para o departamento de patologia, para avaliação e seccionamento, como preparação do processamento. O material colhido na cirurgia, por biópsia ou por citologia, deverá ser colocado em recipientes com identificação do doente devidamente verificada. As amostras biológicas devem ser acompanhadas pela documentação adequada e deverá verificar-se se a informação está completa antes de expedir o contentor.
- Se forem necessárias amostras que não sejam para a fixação de rotina com formalina, para ensaios ou inclusão num biobanco, antes da sua obtenção terão de ser decididos e implementados procedimentos e materiais adicionais. Etiquetas com a identificação do doente ou o código do estudo deverão ser coladas no recipiente de armazenamento, no momento da colheita do tecido.

Manipulação das amostras

- A fixação rápida e adequada das amostras é essencial para a qualidade dos diagnósticos. Instruções normalizadas e fáceis de seguir, com ilustrações, deverão ser exibidas onde fiquem claramente visíveis para o pessoal qualificado que esteja a manipular as amostras.
- É necessário garantir que recipientes de colheita apropriados, com a dimensão adequada e com um fecho seguro, estejam disponíveis para todos os serviços, quer internos quer externos, para apresentar amostras de patologia ao laboratório. O rácio de volume de tecido em relação ao fixador deverá ser de 1:10.

- Pequenas amostras podem ser colocadas directamente em formalina ou noutro fixador e transportadas para o laboratório. Amostras maiores, sobretudo as que têm uma cápsula ou um lúmen não-exposto, precisam de ser abertas ou cortadas, para garantir uma penetração uniforme do fixador. Isto exige que o patologista ou o assistente de patologia qualificado esteja disponível no local, para examinar adequadamente e documentar os resultados, antes de ser feito qualquer seccionamento. Em alternativa, a amostra poderá ser transportada para o departamento de patologia num intervalo de tempo de duas horas. Deverá registar-se o momento em que foi iniciada a fixação.
- Se for necessário tecido fresco para um protocolo de investigação, deverá haver pessoal qualificado disponível para examinar o tecido, documentar os resultados e colher amostras, garantindo que é dada prioridade à porção que será enviada para diagnóstico de rotina. Muitas lesões não são uniformes e deverá ter-se cuidado em garantir que a lesão da amostra para diagnóstico é a mesma do que a utilizada para investigação.

Entrega sistemática de amostras no departamento de patologia:

- Deverá criar-se um sistema que vá buscar as amostras ao hospital e às clínicas, pelo menos uma ou mais vezes por dia, segundo das necessidades. O responsável pelo transporte das amostras do laboratório deverá assegurar-se de que o contentor e o volume de formalina são adequados e de que os formulários de requisição estão correctamente preenchidos. Para garantir a responsabilização, deverá existir um sistema de registo no ponto de recolha.
- Uma recomendação importante é que se elimine a prática de entregar amostras aos doentes para que as entreguem no laboratório, a não ser que o doente ou um membro da família peça especificamente para levar a amostra para um laboratório privado.

Pessoal

O pessoal do laboratório deverá contar com um técnico de histologia qualificado para realizar o processamento dos tecidos, utilizar o micrótomo e as técnicas de coloração de tecidos e de imunocoloração. Poderá ser oportuno contratar auxiliares ou assistentes de laboratório para darem assistência ao pessoal técnico profissional.

Equipamento

O equipamento de base inclui um processador de tecidos automático, uma estação de inclusão de parafina, um micrótomo, um criostato, um banho-maria com temperatura ajustável, um exaustor de fumos, um refrigerador a 4 °C e congeladores a -20 °C e -80 °C. Bancadas de anatomia macroscópica fabricadas ou adquiridas no comércio, dispositivos de coloração de lâminas de rotina e para imunocoloração podem ser desejáveis, mas não são considerados equipamento de base num contexto de poucos recursos.

Apoio permanente aos serviços

A manutenção de fornecimento adequado e contínuo de consumíveis permanece um desafio em ambientes com poucos recursos. A adulteração pelos fornecedores de simples reagentes como a formalina, o xileno e o álcool é comum e exige uma vigilância permanente.

Processo

A recepção de um caso no departamento de patologia e o rastreamento do caso, desde o exame macroscópico e seccionamento à saída e relatório, deverão ser introduzidos num sistema de informação de laboratório. Os registos electrónicos são ideais, mas nem sempre estão disponíveis. Os POP e listas de verificação garantem que os processos são uniformes e reduzem significativamente os erros. É de boa prática seguir um procedimento de garantia de qualidade e manter a formação permanente do pessoal, para prevenir problemas e tomar acções correctivas, quando necessário.

Recepção de uma caixa

- Validar e documentar as amostras.
- Introduzir os dados de hora e data das amostras, rotular todas as componentes, quer sejam documentos ou amostras, e verificar se os números das caixas são únicos e sequenciais.
- Verificar a programação dos patologistas ou dos assistentes de patologia para o exame macroscópico (corte) e atribuir a caixa.
- Enviar periodicamente material para a zona de exames macroscópicos e notificar o pessoal indicado.

Exame macroscópico (corte)

- Fazer o processamento das amostras em tempo útil ao longo do dia.
- Verificar o tipo de amostra, a hora e a data em que foi colhida e comparar as informações clínicas com o pedido de requisição. Contactar o médico requerente se houver alguma discrepância.
- *Assegurar-se de que os níveis de formalina dos recipientes são apropriados e avaliar o estado da fixação.*
- *Para a descrição macroscópica e a amostragem:*
 - *Criar e disponibilizar nas áreas de corte protocolos normalizados para a avaliação das caixas, a sua descrição e amostragem, assim como critérios de estadiamento para produtos de oncologia.*
 - *Evitar mudar as amostras das caixas, especialmente pequenas biópsias, deixando apenas uma caixa aberta de cada vez, enxaguando áreas de corte com uma solução de limpeza e limpando ou substituindo as tábuas de corte, sempre que necessário.*
 - *Preparar e rotular as cassetes de forma adequada. Os assistentes qualificados podem melhorar a eficiência e a precisão nesta fase, devem por isso estar disponíveis quando há caixas grandes ou complexas. Cassetes com códigos de cores podem ser utilizadas para distinguir amostras de protocolos específicos.*
- As amostras colhidas deverão caber facilmente na cassette e não deverão exceder 2 mm de espessura para uma fixação otimizada.
- Se for adequado, as amostras poderão nesta altura ser levadas para o biobanco ou para investigação aprovada, segundo os protocolos estabelecidos.

- O material remanescente deverá ser recolocado em recipientes de formalina hermeticamente fechados e armazenado de forma a poder ser facilmente recuperado até a caixa estar finalizada.
- Caixas antigas da área de corte deverão ser levadas para armazenamento permanente ou eliminadas seguindo orientações de biossegurança.

Laboratório de histologia

O laboratório de histologia é utilizado para processamento, inclusão em parafina, seccionamento e coloração de amostras de tecido para serem analisadas por patologistas. Para cada uma das etapas, são essenciais POP e listas de verificação para um fluxo de trabalho e produtos eficazes e de alta qualidade. A manutenção do equipamento deverá ser feita periodicamente, deve haver sempre uma boa reserva de reagentes e devem ser estabelecidas as melhores práticas a usar em todos os momentos. Excesso de calor ou exposição ao xileno e ao álcool com elevadas percentagens podem danificar os tecidos e tornar as proteínas inadequadas para avaliação.

Processamento

É preciso garantir a utilização de quantidades adequadas de reagentes frescos e limpos nas estações de processamento de tecidos. Antes de colocar as cassetes na máquina, verificar se estão bem fechadas e de que não há material a flutuar em qualquer das soluções que possa contaminar o bloco de tecido. É preciso que existam fontes alternativas de electricidade.

Inclusão em parafina

Utilizar cassetes rotuladas e com parafina limpa. As biópsias de pele ou gastrointestinais devem estar orientadas, de forma a garantir uma avaliação adequada da superfície epitelial, isto é, em ângulo recto com o plano da secção.

Estações de corte

Cada estação deverá dispor de um micrótomo com lâminas lisas e afiadas (de preferência descartáveis), um banho-maria, lâminas de microscópio e tabuleiros de lâminas em quantidade suficiente.

Processar apenas uma caixa de cada vez.
Limpar o banho-maria depois de cada caixa.

Coloração

As soluções de coloração devem ser frescas ou filtradas e as soluções de enxaguamento devem ser mudadas sempre que necessário.

As capas devem recobrir totalmente a secção de tecido e devem evitar-se bolhas no fluido de montagem.

Qualquer departamento de patologia precisa de um sistema de armazenamento para blocos e lâminas de microscópio, para a conservação e recuperação de material.

Análise de casos e finalização

A análise atempada dos casos e a apresentação de relatórios sobre eles é uma parte essencial do tratamento dos doentes. Atrasos no diagnóstico significam atrasar o tratamento adequado, ou pior, significam um tratamento sem os benefícios dos resultados da patologia. Deverão ser criadas orientações com base no tipo de amostra e determinados outros factores pelo laboratório de patologia e pelos serviços clínicos. Em geral, pequenas biópsias de diagnóstico deverão ser entregues ao médico num prazo de 48 horas. O tempo para entrega (TAT) de amostras maiores pode variar.

Deverão ser estabelecidos no departamento turnos de saída que incluam todo o pessoal, inclusive os internos, tais como estagiários de pós-graduação, se os houver. Em geral, as instituições de formação costumam dispensar durante um dia aos estagiários pós-graduados, diapositivos para uma análise inicial e estudo da literatura. Os patologistas de serviço que supervisionam o estagiário são responsáveis pelo relatório final. Podem ser pedidos estudos adicionais, se necessário, por exemplo, de colorações especiais ou imuno-histoquímica. Conforme a demora para a entrega do relatório, poderá ser elaborado um relatório preliminar para garantir um tempo de entrega satisfatório.

Validar os pormenores e a identificação das amostras, assim como a qualidade das lâminas. Deverão ser documentados os erros de material e de corte, como confusão de produtos ou coloração fraca, etc., assim como a acção correctiva empreendida.

Os relatórios de patologia deverão:

- *responder a questões clínicas*
- *orientar o tratamento do doente*
- *incluir informações a respeito de estadiamentos e prognósticos*
- *sugerir etiologias*
- *descrever a resposta do hospedeiro*
- *fazer um diagnóstico diferencial.*

Enquanto recomendação geral, deverá ser estabelecido um controlo de qualidade interno para a qualidade do material, os erros materiais e a exactidão dos diagnósticos. A orientação normal para análise de casos é de 10% de casos por patologista. Devem ser definidos procedimentos para resolução de casos difíceis ou falta de consenso.

Pode implementar-se a utilização da telepatologia ou de imagens digitais para consultas externas, como processo local, regional ou internacional. A instituição deverá estabelecer orientações legais e éticas para a comunicação de pareceres de membros que não pertençam ao pessoal da instituição.

Utilizar caixas de lâminas para guardar amostras para o ensino e providenciar controlos para colorações especiais e imunocolorações.

Para tomar em consideração as necessidades de garantia de qualidade, o pessoal e os estagiários pós-graduados deverão assistir a programas sobre garantia de qualidade externos. É necessário criar linhas de orientação para a utilização das amostras em trabalhos de investigação futuros sobre formação.

Apresentação de relatórios sobre casos

Os relatórios finais sobre os casos devem ser redigidos e assinados por um patologista certificado e apresentados num prazo satisfatório, para permitir o tratamento adequado do doente. Resultados inesperados ou urgentes deverão ser comunicados de forma a que o patologista entenda que os resultados serão levados ao conhecimento do médico assistente o mais rapidamente possível. Deverão ser criados processos padrão para a entrega ou recolha de relatórios e sua inclusão nos registos médicos. A utilização adicional de relatórios de diagnóstico ou de informações sobre casos em registos oncológicos ou para investigação deverão seguir protocolos aprovados.

Garantia de qualidade e controlo de qualidade para processos de laboratórios de patologia

A norma de excelência exigida a um laboratório de investigação em patologia não deverá ser diferente da que se exige a um laboratório de patologia clínica. Os processos de garantia de qualidade utilizados podem ser internos ou externos. Procedimentos de qualidade internos deverão ser incluídos em toda a operação e estar concebidos para detectar irregularidades e erros potencialmente sérios quando estes ocorrem. Os procedimentos externos de verificação da qualidade têm como objectivo garantir que o desempenho a todos os níveis operacionais no laboratório é comparável com o que é obtido noutros laboratórios, dentro ou fora do país.

4. Responsabilidades de gestão

O planeamento de actividades de investigação oncológica em África deverá ser uma actividade multidisciplinar orientada para o reforço dos sistemas de saúde, começando com as principais instituições de referência e de ensino. A necessidade de cumprir os requisitos obrigatórios para o funcionamento do equipamento, material sempre disponível, documentação e formação sobre procedimentos pré-analíticos e analíticos, assim como sistemas de garantia de qualidade bem estabelecidos, deverá ser comunicada aos decisores dos serviços nacionais de saúde e dos ministérios da saúde, assim como aos médicos e investigadores. Os conselhos locais, regionais e internacionais podem fornecer indicações sobre normas e orientações para as melhores práticas em vários níveis de recursos. Por exemplo, a iniciativa mundial para a saúde da mama (Breast Health Global Initiative - BHGI), que é um grupo multidisciplinar multinacional, desenvolveu ao longo da última década orientações para a detecção, diagnóstico e tratamento do cancro da mama, em países de baixos ou médios rendimentos. Uma das suas subcomissões concentrou-se especificamente nas orientações de patologia para amostras da mama⁽⁴⁾.

A patologia lida com muitas classificações de investigação, incluindo as neoplasias benignas e malignas, as etiologias infecciosas e ambientais, as doenças crónicas, as condições de reprodução, as anomalias congénitas, as condições degenerativas, os traumatismos e as ciências forenses. Se as actividades de patologia não forem conduzidas adequadamente, os médicos serão induzidos em erro, os doentes sofrerão por receberem um tratamento errado ou tratamento nenhum e o registo ou os dados epidemiológicos estarão incorrectos e não serão fiáveis. Acima de tudo, os recursos serão gastos de forma incorrecta ou serão desperdiçados⁽⁴⁾.

Caixa 1: Ingredientes essenciais para serviços de patologia eficazes

Necessidades dos sistemas

- Fixação apropriada e atempada para procedimentos de rotina e especiais;
- Transferência eficiente de material para a patologia;
- Sistemas eficientes de recepção e documentação das amostras;
- Processo de localização das caixas;
- Processo de notificação;
- Processo de arquivamento;
- Equipamento básico de trabalho para avaliação e processamento de tecidos;
- Cadeia de abastecimento ininterrupta de reagentes de qualidade e compra e manutenção de equipamento.

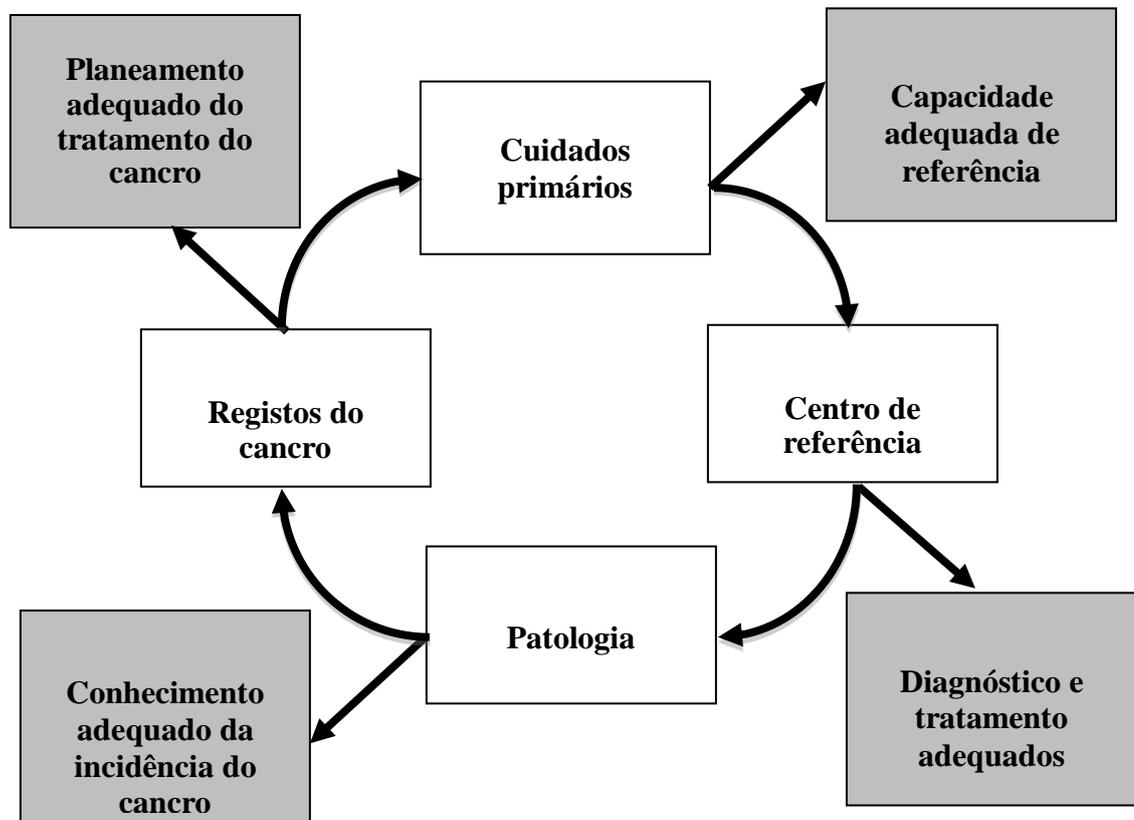
Necessidades de garantia de qualidade

- Procedimentos operacionais padrão e formação de pessoal, a todos os níveis, sobre o seu uso;
- Controlo de qualidade da colheita, fixação, processamento, seccionamento de tecidos e coloração de amostras;
- Garantia de qualidade dos diagnósticos, conduzida internamente e por um revisor externo;
- Documentação de erros e remediação;
- Avaliação no local.

Necessidades da força de trabalho

- Advocacia em prol de uma maior visibilidade da importância da patologia junto dos serviços nacionais de saúde, ministérios da saúde, responsáveis políticos, decisores e clínicos e para conseguir o pessoal necessário e outros recursos;
- Formação histotécnica e citotécnica;
- Bolsas para patologistas, para que estes possam participar em encontros profissionais relevantes;
- Oportunidades para troca de diapositivos ou outros materiais de formação, através de um centro de coordenação;
- Telepatologia como solução de curto prazo para a educação, formação e serviços consultivos e de diagnóstico primário. A telepatologia não deve ser considerada uma panaceia para colmatar as lacunas em matéria de competências.

Figura 1: Papel central da patologia nos tratamentos clínicos, na investigação e na saúde pública na África Subariana



Nota: O tratamento clínico a todos os níveis depende de um sistema que funcione e que tenha mecanismos de referência e de reacção. Tal como se mostra na presente figura, a prestação de cuidados de saúde primários eficazes deve basear-se no conhecimento sobre a prevalência da doença e o seu diagnóstico e deverá haver uma disposição que permita encaminhar casos complicados para cuidados especializados. Os centros de referência precisam de instalações e de equipamento completos para diagnóstico e tratamento. A informação gerada precisa de ser tabelada, publicada e utilizada para informar todos os níveis políticos e práticos do sistema de saúde.

Referências

1. Adesina A et al. How improved pathology can support cancer diagnostics, research, teaching and treatment in sub-Saharan Africa. *Lancet Oncology*, 14(4): e152–157.
3. Comănescu M et al. The mandate for a proper preservation in histopathologic tissues. *Rom J Morphol Embryol*, 2012, 53:233–242.
4. Masood S et al. On behalf of the Breast Health Global Initiative Pathology Focus Group. Breast pathology guideline implementation in low- and middle-income countries. *Cancer*, 2008, 113(8 suppl):2297–2304.
5. Wolfe AC et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. Guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*, 2007, 131:18–143.

Gestão análise, e tratamento de dados

John H. Holmes, Bakgaki Ratshaa e Andrew P. Steenhoff

Organização do capítulo

1. Antecedentes e introdução
2. O cenário africano
3. Infra-estruturas

1. Antecedentes e introdução

Em qualquer projecto de investigação é essencial uma boa gestão de dados. A iniciativa de investigação ficará gravemente comprometida se não existirem dados cuidadosamente recolhidos, armazenados de forma segura, bem conservados e solidamente analisados. Existem muitas coisas a considerar aquando do planeamento da gestão e análise de dados, no contexto de um projecto de investigação. Isto inclui não só a tecnologia, como *software*, *hardware* e ligações de rede, mas, mais importante que isso, as pessoas. Aos investigadores, pessoal de investigação e analistas é atribuída a responsabilidade de seleccionar e utilizar os melhores métodos de recolha, gestão e análise de dados. Raramente a fraca qualidade dos dados ou uma análise imprecisa são culpa da tecnologia, mesmo no caso de falha de equipamento, que deve ser prevista através de um planeamento cuidadoso por parte das pessoas. Grande parte deste capítulo é dedicada a uma discussão de várias soluções tecnológicas para problemas que têm de ser resolvidos em qualquer projecto de investigação.

Neste capítulo, serão descritas as formas de abordar os problemas da gestão e análise de dados em vários países africanos. Existem alguns elementos comuns nas situações destes países, como a necessidade de formar o pessoal de investigação em tecnologias de informação e melhorar as infra-estruturas de informação. No entanto, é bastante esclarecedor observar a variedade de soluções que foram propostas e na maior parte das vezes utilizadas com sucesso. Também serão descritas as infra-estruturas de muitos países africanos que apoiam a gestão e análise de dados de investigação. Por fim, serão observadas as melhores práticas para a gestão e análise de dados.

2. O cenário africano

Ao longo da última década, tem havido uma actividade considerável no campo da gestão de dados, especialmente na forma como esta se aplica a dados da investigação ou clínicos e da saúde pública, que são muitas vezes utilizados com objectivos de investigação. Esta secção fornece uma pequena revisão desta actividade em África, tal como foi relatada na literatura biomédica.

Qualidade dos dados

A qualidade dos dados da investigação é uma das principais preocupações em todo o mundo e a África não é excepção. Vários relatórios indicaram que os dados dos arquivos e registos hospitalares e os dados primários recolhidos especificamente para fins de investigação têm uma qualidade bastante fraca e, por isso, são difíceis de analisar. Problemas com a qualidade dos dados são frequentes no domínio da investigação em África. Um estudo sobre a prevenção de rotina da transmissão vertical (PTV) do VIH revelou que 50% dos dados necessários não se encontravam nos relatórios do sistema distrital de informação sanitária, em Kwazulu-Natal, na África do Sul (1).

A qualidade dos dados é, sem dúvida, um problema quando estes são recolhidos em dispositivos informáticos, como *tablets* ou telefones inteligentes. A telemedicina e os sistemas de saúde electrónica que utilizam dispositivos portáteis para a recolha de dados são propensos a um fraco controlo da qualidade de dados, a não ser que tenham sido incorporadas medidas específicas no *software* do dispositivo. Uma dessas abordagens está a ser utilizada para esforços de telemedicina no Quênia Ocidental (2) e envolve a criação de um módulo de integridade de dados que impõe controlos de qualidade dos dados nos respectivos sistemas de gestão. A realização de auditorias periódicas dos dados é outra medida que está a ser utilizada na prevenção da transmissão vertical do VIH (3). Ficou demonstrado que a realização de formação contínua do pessoal em serviço melhora a qualidade dos dados recolhidos durante o aconselhamento e testes voluntários do VIH no Quênia (4). No Botswana, foi utilizada uma abordagem híbrida à introdução dos dados, que consistiu em introduzir dados directamente num computador, enquanto outros foram introduzidos a partir de formulários em papel, utilizando um programa de reconhecimento óptico de caracteres (5). Esta pareceu ser uma abordagem razoável por considerar que as elevadas exigências de tempo impostas aos clínicos contribuíam para erros na introdução de dados.

A integridade dos dados não é o único problema de qualidade na gestão de dados em África. Os programas de gestão de dados podem ser uma das fontes do problema. Na Tanzânia, o programa de gestão de dados utilizado nos sistemas distritais de informação sanitária teve uma classificação muito baixa em termos de utilização e não conseguia mapear para os formulários de recolha de dados em papel (6). A distribuição de sistemas sofisticados de informação em instituições onde o pessoal não possui a formação e experiência necessárias para utilizá-los contribui significativamente para a fraca qualidade dos dados (7).

Fontes de dados para a investigação

Quando os dados são recolhidos especificamente para um projecto de investigação, esse processo é normalmente conhecido como “recolha de dados primários”. Estes dados representam uma grande percentagem de todos os dados de investigação. Por exemplo, os sistemas de gestão de dados têm sido utilizados para apoiar ensaios clínicos (8, 9) e estudos baseados em inquéritos (10, 11). Mas os investigadores recorrem muitas vezes a fontes de dados existentes, como registos médicos ou dados de vigilância de doenças, de modo a realizar rapidamente a sua investigação. No geral, registos médicos electrónicos estão a tornar-se cada vez mais comuns em África (12-16). O OpenMRS é um sistema electrónico de fonte aberta de registos médicos, que é largamente utilizado em África (13,17–19). É bastante personalizável e pode ser mantido em clínicas locais e utilizado pelo pessoal, uma das prováveis razões da satisfação com este programa. No entanto, alguns dos requisitos limitam a utilização do OpenMRS em locais que conseguem recorrer peritos em programação. Embora nem sempre sejam pensados como sistemas de gestão de dados da investigação, o OpenMRS e outros sistemas electrónicos de registos médicos são fontes extremamente ricas em dados da investigação e, por isso, os responsáveis pela sua concepção e utilização devem considerar as necessidades do projecto de investigação.

Sistemas de gestão de dados da vigilância das doenças

Os investigadores não devem ignorar o valor dos sistemas de gestão de dados que capturam estatísticas vitais ou dados de registos de doenças (17,20,21). Vários sistemas de vigilância de doenças têm sido utilizados ao longo do continente africano e são fontes extremamente ricas de dados para investigação (17,20–25). Embora estes sistemas tenham uma fraca história, especialmente em termos de integridade dos dados, alguns esforços para melhorar a qualidade dos dados foram bem-sucedidos (17). O Microsoft Access foi utilizado numa grande variedade de estudos de investigação e de vigilância das doenças, como o projecto de rastreio do contacto da tuberculose na Gâmbia (26). O MySQL foi utilizado para fornecer apoio ao registo das doenças tropicais negligenciadas (22).

Saúde móvel

A computação de saúde móvel, mais conhecida como *mHealth*, é um domínio cada vez vasto da informática. A saúde móvel é utilizada em várias aplicações, desde a utilização de telemóveis, para melhorar a recolha de dados, prestação de cuidados de saúde e a comunicação com os doentes no local da prestação de serviços, até à utilização de outros dispositivos sem fios para a monitorização da medicação apoio à respectiva adesão em tempo real (27). A saúde móvel é especialmente, e cada vez mais, predominante em África, onde o telefone inteligente e os *tablet* têm um bom apoio por parte de redes de telecomunicações sem fios. Os telemóveis têm sido utilizados no Senegal para divulgar a informação sanitária (28) e em outros países, como o Botswana, também para recolher dados (5). As tecnologias móveis podem resolver um dos problemas mais difíceis que está a ser alvo de esforços sanitários a nível mundial, as barreiras estruturais de acesso aos cuidados de saúde, através da eliminação ou, pelo menos, da redução da disparidade na comunicação entre os doentes das zonas rurais e os especialistas médicos das zonas urbanas (27). A capacidade das abordagens da saúde móvel para prestar mais rapidamente cuidados altamente especializados, incluindo radiologia, dermatologia e medicina oral em locais distantes, ficou bem demonstrada no Botswana, um vasto país com uma pequena força de trabalho na saúde, que enfrenta o desafio de prestar cuidados a uma população relativamente pequena e espalhada por todo o país (29). No entanto, embora seja grande o entusiasmo com as intervenções eficazes de saúde móvel na África Subsariana, pouco se sabe acerca da sua eficácia ou eficiência e, na realidade, é fundamentado o apelo que alguns fazem para a necessidade de uma melhor base de evidências, para questionar criticamente o papel da saúde móvel no continente africano e depois utilizar essa base de evidências para implementar de forma eficaz as soluções da saúde móvel que tenham maior impacto (27).

3. Infra-estruturas

As condições de recursos e de infra-estruturas variam muito em todo o continente africano. A África do Sul tem infra-estruturas bem desenvolvidas, incluindo uma associação nacional de informática de saúde (<http://www.sahia.org.za/>). Mas até na África do Sul as infra-estruturas variam muito entre os contextos urbanos e rurais. Nos países africanos menos industrializados, as infra-estruturas estão na sua maioria em mau estado.

A colaboração com os investigadores locais é uma das principais componentes da realização de um projecto de investigação com sucesso a nível mundial. As razões são muitas. Os investigadores locais têm um conhecimento especializado das infra-estruturas no seu ambiente. Uma discussão detalhada com a equipa de investigação local sobre aquilo que se sabe acerca das infra-estruturas existentes irá fundamentar a decisão sobre a escolha das ferramentas de dados, da lista de opções disponíveis, a serem utilizadas num contexto específico. Conforme a abordagem planeada, a comunicação com os líderes nacionais relevantes da indústria pode ser proveitosa para o investigador na fase de

planeamento. Esses líderes incluem as administrações das companhias de telemóveis, consultores e programadores locais das tecnologias da informação e universidades locais ou nacionais, especialmente os seus departamentos de tecnologias da informação, biblioteconomia e engenharia informática. Se estiverem a ser planeadas novas tecnologias, ter um director de implementação com experiência em tecnologia, transcultural, competente e diplomático irá acelerar bastante o projecto e aumentar as hipóteses de êxito.

Se não estiver disponível pessoal devidamente competente, os investigadores e o seu pessoal-chave devem adquirir as competências necessárias por si próprios, através de programas educacionais de gestão de dados, numa das muitas, e cada vez mais, instituições ou através de programas na internet que oferecem várias dessas oportunidades, desde cursos individuais até mestrados. A Associação Americana de Informática Médica possui um excelente recurso sobre estes programas nos Estados Unidos (<http://www.amia.org/education>). Um dos líderes nesta área em África é a Universidade de Kwa-Zulu Natal, através do seu programa de informática médica (<http://telehealth.ukzn.ac.za/Programmes/MedicalInformatics/MastersInMedicalScienceMedInf.aspx>). A nossa experiência com este grupo é que são bastante colaborativos e estão bem equipados para desenvolverem infra-estruturas de informática no continente.

A escolha final sobre o sistema de base de dados a ser utilizado depende de vários factores, incluindo uma cuidadosa reflexão sobre o que será sustentável, pelas infra-estruturas locais e pelo conjunto de competências do pessoal. No entanto, a inovação deve ser encorajada, incluindo sistemas novos e mais vantajosos para o contexto africano, assim como a formação de pessoal. A chave é inovar com um conhecimento profundo das infra-estruturas locais, de modo a assegurar que a solução escolhida serve as necessidades do projecto, ao mesmo tempo que é implementável e sustentável.

4. Melhores práticas

As melhores práticas da gestão e análise de dados de investigação envolvem uma cuidadosa reflexão sobre as necessidades da gestão dos dados em todas as fases de um projecto de investigação, desde a concepção até à análise e notificação finais dos dados. Nesta secção é fornecida uma descrição destas práticas e os recursos que devem ser considerados, de modo a cumprir os seus requisitos. No entanto, é de extrema importância a procura de uma colaboração com instituições de origem africana para a gestão e análise dos dados. Isto irá facilitar o desenvolvimento de análises de origem africana, assim como uma colaboração geral entre as instituições, promovendo dessa forma uma polinização académica cruzada. Para além disso, a partilha de *software* e abordagens, sempre que possível, irá enriquecer todas as partes envolvidas.

Concepção da investigação

A concepção da investigação é a primeira etapa de um projecto. É muitas vezes tentador pensar imediatamente no *software* ou *hardware* que será utilizado ou adquirido para um projecto, assim que este é imaginado. É fortemente sugerido que os investigadores adiem esta decisão para muito depois de o projecto estar bem planeado. Nada estará perdido, mas há muito a ganhar se esta decisão for adiada até que, pelo menos, as secções de gestão e análise dos dados da proposta ou protocolo estejam escritas e certamente após terem sido desenvolvidos os objectivos e métodos específicos. A razão para isto é que é muito fácil ser convencido a seguir um caminho específico de gestão e análise de dados de investigação pelos recursos informáticos e outros disponíveis na altura em que o projecto é concebido. Mas é muitas vezes observado que este caminho é normalmente tortuoso, necessitando de várias alterações aos métodos de análise de dados, à medida que o

projecto é revisto. É preferível adiar os pensamentos sobre os recursos de gestão e análise de dados até ao fim, quando os requisitos do projecto ditam as necessidades em *software* e *hardware*.

Projecto da base de dados

Presume-se que os dados de investigação serão introduzidos numa base de dados. Esta base de dados é simplesmente uma tabela bidimensional, ou um conjunto dessas tabelas, onde uma das linhas representa um registo e uma coluna representa um campo ou variável específicos. O Quadro 1 mostra a arquitectura básica de uma tabela na base de dados.

Quadro 1: Exemplo de uma tabela na base de dados

Identificação do sujeito	Data de nascimento	Sexo	Clínica
1	5/1/1940	Masculino	Medicina
2	7/12/2001	Feminino	Pediatria
3	10/12/1983	Feminino	Obstetrícia

Uma modelação cuidada irá assegurar que a base de dados está bem projectada e por isso é de fácil utilização, podendo sustentar as tarefas de gestão de dados no que toca à sua introdução, revisão e exportação para análise. Sem um bom modelo de dados, é provável que estas tarefas fiquem comprometidas.

Modelação dos dados

No cerne da gestão de dados de investigação está uma base de dados. Os dados de investigação requerem um estudo cuidadoso da estrutura da base de dados. A abordagem à estrutura da base de dados é feita através de um exercício de modelação rigoroso que, quando feito correctamente, irá levar directamente a um projecto de uma base de dados robusta que irá facilitar a introdução e exportação dos dados, com um mínimo de perda ou corrupção. Sem essa modelação, há o risco de desenvolver uma base de dados que torna impossível a criação de conjuntos de dados analisáveis. Está para além do âmbito deste capítulo fornecer um tutorial detalhado acerca de modelação de dados, mas o principal problema que persiste nos dados de investigação pode ser abordado, que é o chamado “atributo com valores múltiplos” e a sua anomalia relacionada, o “grupo de repetição”. Este problema envolve a recolha dos mesmos dados mais que uma vez. Um exemplo seria um conjunto de diagnósticos observados para uma estadia no hospital de um sujeito da investigação, descrito por um investigador como diagnóstico 1, diagnóstico 2, diagnóstico 3 e assim por diante. Imaginando que todos eles estão ao mesmo nível e que nenhum é um diagnóstico primário ou está ordenado de outra forma, estes diagnósticos representam o mesmo conceito: diagnóstico para alta médica. No entanto, esse conceito é representado várias vezes nos dados (apresentados no Quadro 2 como códigos ICD-10) como um grupo de colunas numa folha de cálculo ou outro tipo de tabela.

Quadro 2

Identificação do sujeito	Diagnóstico 1	Diagnóstico 2	Diagnóstico 3
1	A15.0	T12.9	C61
2	I06.2	A53.0	E11
3	B17.1	D57.1	J42

O problema é que se se quiser identificar todos os doentes com tuberculose pulmonar (T15.0), é necessário pesquisar todas as colunas de "diagnóstico" para encontrar o código que indique a presença desse diagnóstico. É complicado e ineficiente, mas pode também levar a imprecisões. É preferível representar os diagnósticos para alta médica como um único campo ou variável nos dados, onde cada diagnóstico é representado como uma linha ou registo diferentes nos dados e não como uma coluna separada (Quadro 3).

Quadro 3

Identificação do sujeito	Diagnóstico	Diagnóstico 2	Diagnóstico 3
1	A15.0	T12.9	C61
1	T12.9	A53.0	E11
1	C61	D57.1	J42
2	I06.2	D57.1	J42
...

Segurança dos dados

Na gestão de dados de investigação é de extrema importância proteger os dados de perdas acidentais ou acesso não autorizado. A integridade dos dados depende dos sistemas de segurança incorporados na iniciativa de gestão de dados. Esses sistemas incluem soluções de *hardware* e *software*, como barreiras de segurança, servidores dedicados, redes seguras, encriptação dos dados e autenticação do utilizador através da verificação de palavras passe e nome de utilizador. Mas também existem soluções humanas, incluindo uma formação diligente do pessoal do sistema de investigação e informação, acerca da necessidade de proteger a integridade dos dados. É preferível que essa formação seja reforçada através de cursos de actualização anuais, ou até mais frequentes, ao longo da vida do projecto. Esta formação deve incluir conteúdos sobre problemas de *hardware* e *software*, procedimentos para manter um ambiente com dados seguros e métodos para preservar a confidencialidade e privacidade do sujeito. A formação em privacidade deve incluir avisos sobre a partilha de dados identificáveis com pessoas não autorizadas ou sobre a colocação de dados em meios facilmente perdidos ou roubados, como discos externos ou até computadores portáteis. Alguns sistemas de dados de hospitais em África podem não possuir um antivírus da melhor qualidade ou possuir um antivírus que não é actualizado, após a expiração do prazo do acordo, ou devido a uma conectividade intermitente à internet. Por estas razões, deve ser dada uma atenção cuidadosa para assegurar uma protecção adequada com antivírus em todas as bases de dados da investigação e outros dados electrónicos, assim como as melhores práticas de higienização dos dados.

Recolha dos dados

Se a base de dados tiver sido modelada de forma apropriada, a próxima situação a considerar é a recolha dos dados. Este é o passo no ciclo de vida da gestão de dados onde são cometidos a maior parte dos erros, começando com formulários de recolha de dados mal concebidos. Deve ser dada muita atenção à criação desses formulários, quer o objectivo seja a utilização por parte do pessoal de investigação, quer se trate de questionários a preencher pelos sujeitos da investigação. Os formulários de recolha de dados bem concebidos são legíveis, estão ao nível de leitura do utilizador pretendido e estão delineados para a base de dados modelada. Estas são três das melhores práticas que devem ser cumpridas, independentemente se o formulário de recolha de dados está em papel, no computador ou em qualquer outro dispositivo, como um telefone inteligente ou um *tablet*.

Em muitos contextos, a recolha de dados em papel é uma necessidade, especialmente onde não existe um acesso a fontes de energia fiáveis, que seriam necessárias se um computador fosse utilizado na recolha de dados. As alternativas ao papel e computador são o telefone inteligente e os *tablets*. Estes dispositivos têm acesso a redes sem fios de voz e dados, através dos protocolos 3G ou 4G, assim como uma infinidade de aplicações que ou estão disponíveis para serem descarregadas ou podem ser programadas através de competências de programação moderadamente avançadas. Existem muitos projectos em África que utilizaram telefones inteligentes ou *tablets* para a recolha de dados. Embora estas ferramentas sejam bastante úteis para a recolha de dados, não fornecem um grande apoio na sua gestão, que requer o seu armazenamento numa base de dados e a utilização de programas de gestão de base de dados para editar, documentar e para funções analíticas básicas.

Introdução dos dados

Deve ser dada muita atenção aos procedimentos utilizados na introdução dos dados. Uma vez recolhidos, os dados têm de ser introduzidos num sistema de gestão de dados, mas se a recolha estiver a ser feita através de um sistema computadorizado, então a introdução ocorre ao mesmo tempo que a recolha. Esse equipamento consiste em computadores portáteis ou de secretária, telefone inteligente ou *tablet*, que teriam de estar conectados a um sistema electrónico de gestão de dados. Existem algumas técnicas especiais que podem ser utilizadas com estas ferramentas, para reduzir a possibilidade de erros na introdução dos dados. “Verificação do intervalo” requer que o utilizador introduza dados que se encontram dentro de um intervalo previamente especificado, como por exemplo, temperatura do corpo entre os 36º e os 41º C. Os valores de temperatura fora deste intervalo seriam rejeitados e o utilizador poderia observar uma mensagem de erro. Com a abordagem do “campo de preenchimento obrigatório”, o utilizador introduz os valores para um determinado campo ou variável e não pode continuar para outro campo, até que o primeiro esteja preenchido. A “verificação lógica” indica ao utilizador que os valores introduzidos para dois ou mais campos ou variáveis relacionados não fazem sentido, por exemplo, se o utilizador introduziu o valor “2” para o número de vezes em que a pessoa esteve grávida e indicou o sexo como “masculino”. As verificações lógicas podem ser lidadas com mensagens de erro que mostram discordâncias entre valores introduzidos nesses campos, mas uma abordagem mais sofisticada é a desactivação de um campo incompatível, como o campo de gravidez para doentes do sexo masculino. Alguns programas desactivam o campo no ecrã enquanto noutros o campo incompatível não é apresentado.

Gestão dos dados

Os dados de investigação têm de ser avaliados na sua precisão e integridade, armazenados e protegidos do acesso ou utilização por parte de pessoas não autorizadas. Isto requer uma infra-estrutura sofisticada que, felizmente, está facilmente disponível e é de manutenção relativamente barata. Primeiro seria necessário um servidor de dados, que será tipicamente um computador com um disco rígido ou um conjunto de discos, com uma capacidade suficientemente grande para o projecto ou vários projectos. Esse servidor pode ser um computador de secretária de gama média, com tanto espaço disponível no disco quanto possível, talvez um ou dois terabytes, ou mais se necessário. A velocidade do processador, a capacidade gráfica e a memória de acesso aleatório (RAM) não são tão importantes como o espaço do disco, caso se pretenda que o servidor seja primeiramente um recurso para armazenar dados e fornecer aos utilizadores um acesso a esses dados, para uma gestão e análise. Servidores de dados de boa qualidade estão amplamente disponíveis no mercado a um custo razoável.

Se o objectivo for a análise dos dados de investigação, poderá ser necessário um computador com uma velocidade substancial de processamento e RAM, dependendo do tamanho da base de dados a ser analisada e da complexidade das análises. A melhor prática é adquirir um computador com o máximo de velocidade e disco que for possível. A maior parte dos programas de análise estatística carrega uma parte do conjunto de dados ou todo o conjunto de dados na memória, ou “troca” partes do conjunto de dados para dentro e fora da memória, utilizando o disco rígido como um armazém temporário. Um computador destinado a apoiar na análise estatística terá de possuir mais capacidade que a maior parte dos computadores à venda com preços acessíveis. Para análises, e até para a gestão local de dados, deverá ser necessária a aquisição de mais RAM ou de um disco maior.

Software de gestão de uma base de dados

Os *tablet* e os telefones inteligentes possuem uma grande variedade de aplicações, que estão prontamente disponíveis ou são personalizáveis, para a recolha de dados de uma investigação. Mas estas tecnologias requerem programas adicionais para os tipos de gestão de dados e tarefas analíticas necessárias à investigação. Esse tipo de programas são os sistemas de gestão de base de dados (SGBD). Estão disponíveis vários pacotes excelentes de SGBD a um preço relativamente barato. Programas como o Microsoft Access e o FileMaker oferecem uma capacidade substancial para lidar com bases de dados muito complexas, como por exemplo, as que têm muitos registos ou campos variáveis. Os programas correm nos sistemas operativos Microsoft Windows ou Apple Mackintosh, embora o Access necessite que seja instalado um emulador do Windows, tal como o programa Parallels nos computadores Apple, uma vez que não corre originalmente nesse ambiente. Tanto o Access como o FileMaker requerem uma formação substancial para serem utilizados de forma eficaz.

Existem opções mais simples e baratas no que toca a programas de gestão de dados. Um dos mais conhecidos e respeitados é o Epi Info, que está disponível gratuitamente no sítio da internet do Centro de Prevenção e Controlo das Doenças (CDC) dos EUA (<http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/>). O Epi Info é um programa de domínio público que é normalmente utilizado pelos profissionais de saúde pública e pelos investigadores e, por isso, é adequado para o trabalho de campo. É um pacote completo de programas, contendo formulários de introdução de dados, introdução lógica de dados com verificação de erros, gráficos e análises, assim como exportação de dados para serem utilizados por outros programas analíticos. Funciona no Windows em computadores razoavelmente equipados, mas não funciona no sistema operativo Mackintosh, a não ser que este esteja equipado com um emulador do Windows. Uma vantagem significativa do Epi Info, relativamente ao Access ou ao FileMaker, é a sua facilidade de utilização. Com pouca formação, é possível criar uma base de dados com um formulário de introdução de dados com todas as características, em muito menos tempo que nos pacotes comerciais. O Epi Info é mais adequado para projectos que utilizam questionários ou outros instrumentos onde os dados são recolhidos de uma só vez, em vez de longitudinalmente.

O REDCap é um SGBD grátis e com base na internet que foi desenvolvido na Universidade Vanderbilt, ao abrigo do seu Prémio de Ciência Médica Translacional (www.project-redcap.org). Tal como o Epi Info, o REDCap contém uma grande variedade de tarefas de gestão de dados, desde a concepção de formulários de introdução de dados, até à exportação de dados para análise, em formatos apropriados ao programa de análise estatística mais utilizado. O REDCap também suporta um pequeno número de procedimentos estatísticos e gráficos, limitados a estatísticas descritivas e distribuição de frequências. A capacidade de exportar dados em vários formatos é o principal ponto forte do REDCap. É possível exportar ficheiros delimitados por vírgulas (.csv) para serem utilizados em muitos outros pacotes de programas, assim como ficheiros de programa para programas de

análise como R, SAS, SPSS e Stata. Estes ficheiros de programas acedem aos ficheiros .csv exportados, para criar conjuntos de dados nos formatos suportados pelos pacotes analíticos.

Outra vantagem do REDCap em relação a outros SGBD é o seu suporte incorporado para várias concepções de estudo, incluindo simples estudos observacionais, estudos longitudinais (prospectivos), ensaios clínicos e inquéritos. Com o REDCap é possível criar um calendário que incorpore lembretes automáticos nos formulários, necessários para uma eventual visita do sujeito da investigação ou, no caso de um inquérito, é possível criar e-mails automáticos em massa para convidar potenciais inquiridos a participarem.

A forte presença mundial do REDCap é de especial interesse para a investigação em África. Está a ser utilizado por mais de 500 instituições em 48 países, incluindo Malawi, Nigéria, África do Sul, Tanzânia, Uganda e Zimbábwe. Existe uma grande rede de apoio mundial com grupos de utilizadores, participantes em webinar e outros recursos da internet.

O REDCap oferece um ambiente altamente seguro para a gestão de dados. Uma vez que o programa e os dados estão situados num servidor, normalmente numa rede segura protegida por uma barreira de segurança, a confidencialidade e a privacidade são mais fiáveis e de mais fácil manutenção que em qualquer outro SGBD mencionado anteriormente. O REDCap é altamente considerado no que toca a esta característica. Como o programa e a base de dados REDCap necessitam de um servidor na internet, incluindo *hardware* e *software* de serviços na internet, e um administrador de redes especializado para os instalar e manter, pode estar fora do alcance de instituições ou projectos que não possuam esses recursos. No entanto, é importante ter em mente que as competências necessárias para suportar o REDCap estão bem dentro do alcance de qualquer indivíduo que possua algumas competências em administração de servidores na internet.

Software de análise estatística

Existem vários programas informáticos de análise estatística registados, assim como opções gratuitas. Pacotes comerciais mais bem conhecidos, como SAS, SPSS e Stata requerem licenças para serem utilizados e, dependendo dos acordos de licenciamento para uma instituição privada, os custos de licenciamento podem ser proibitivos e necessitar de renovações anuais. Alguns benefícios desses pacotes são o apoio fornecido a procedimentos estatísticos de última geração e acesso a uma extensa comunidade de utilizadores, à qual se pode pedir ajuda para questões ou problemas. Para além disso, funcionam em computadores ou servidores pessoais e em todos os sistemas operativos populares. Um dos pacotes registados de análise de mais baixo custo é o JMP, que está disponível no sítio da internet do Instituto SAS (www.jmp.com). O JMP é um pacote de análise com base em gráficos que é excelente para estudantes ou outras pessoas que estão a começar a trabalhar em estatística, mas tem capacidade suficiente para lidar com tarefas analíticas sofisticadas. O JMP é único pois funciona não só nas plataformas usuais, mas também no iPad.

Existem vários programas de análise gratuitos, dos quais o que se destaca em termos de integralidade e apoio ao utilizador é o R (<http://www.r-project.org/>). O R é um ambiente estatístico completo de análise e gráficos que funciona nas plataformas Windows, Mackintosh e Unix. Para além do programa principal R, existe uma panóplia de “pacotes” ou suplementos de *software* desenvolvidos e testados por membros da comunidade R. Estes incluem normalmente programadores estatísticos, técnicos de estatística e outros que contribuem com programas no interesse da comunidade, algo que é a melhor prática do movimento de fonte aberta. Outros programas grátis de análise de dados incluem o Epi Info, OpenEpi, a biblioteca bioestatística no “MD Anderson Cancer Center” e WINPEPI, que é uma colecção de programas estatísticos para análises epidemiológicas.

Outro software

Vários programas, para além dos referidos, são indispensáveis na gestão e análise de dados. Estes incluem o PS (<http://biostat.mc.vanderbilt.edu/wiki/Main/PowerSampleSize>), uma calculadora de tamanho e poder de amostra, disponível gratuitamente, com base em Windows, que é fácil de aprender a utilizar. É um excelente programa para ensinar conceitos de tamanho de amostra a estudantes. Outro programa bastante útil é o StatTransfer (<http://www.stattransfer.com/>), um programa comercial para converter bases de dados e conjuntos de dados, através de 40 formatos de ficheiros diferentes, incluindo SAS, SPSS, Stata, Excel e muitos outros. O StatTransfer utiliza uma interface gráfica e está disponível para todos os sistemas operativos, incluindo o Windows, Mac OS-X e Linux.

O *software* de referência bibliográfica é bastante útil durante a redacção de manuscritos, uma vez que ajuda a descarregar referências de recursos na internet, como o PubMed, e os organiza numa base de dados. A capacidade de citação automática permite adicionar referências ao manuscrito, à medida que estas são citadas durante a redacção num processador de texto e permite também adicioná-las automaticamente a uma lista de referência no final do documento. O Reference Manager (<http://www.refman.com/>) e o EndNote (www.endnote.com) são dois programas comerciais de gestão de referências bem conhecidos. O RefWorks (<http://www.refworks.com/>) é um gestor de referências grátis e disponível na internet, que é oferecido através de bibliotecas universitárias que subscrevam o serviço. O Quadro 4 fornece uma descrição dos recursos de *software* que poderão ser úteis na gestão e análise de dados.

Quadro 4: Pacotes de *software* normalmente utilizados para a gestão e análise de dados

Função	Software	Características					
		Introdução de dados	Gestão de dados	Geração de relatórios	Gráficos	Sistema Operativo	Custo/licenciamento
Gestão da base de dados	FileMaker Pro	++++	++++	++++	+++	Windows Mac	Pagamento único/licença perpétua
	Microsoft Access	++++	++++	++++	+++	Windows	Pagamento único/licença perpétua
	REDCap	++++	++++	+++	+	Com base na internet	Grátis
	Excel	++	Não é recomendado	++	++++	Windows Mac	Pagamento único/licença perpétua
Serviços	Endnote	++++	++++	++++	Nenhum	Windows Mac	Moderado/perpétuo
	Reference Manager	++++	++++	++++	Nenhum	Windows Mac	Moderado/perpétuo
	StatTransfer	Não	++	Não	Nenhum	Windows Unix Mac	Moderado/ou perpétuo
Análise de dados	RefWorks	++++	++++	++++	Nenhum	Com base na internet	Grátis em instituições assinantes
	SAS	++++	+++	++	++++	Windows Unix	Dispendioso/anual
	SPSS	++++	+++	++	++++	Windows Unix Mac	Dispendioso/anual
	Stata	++++	+++	++	++++	Windows Unix Mac	Moderado/Opção anual ou perpétuo

Referências

1. Mate KS et al. Challenges for routine health system data management in a large public programme to prevent mother-to-child HIV transmission in South Africa. *PLoS ONE* (Recurso electrónico), 2009, 4(5):e5483.
2. Monda J, Keipeer J, Were MC. Data integrity module for data quality assurance within an e-health system in sub-Saharan Africa. *Telemedicine Journal & E-Health*, 2012, 18(1):5–10.
3. Torpey K et al. Increasing the uptake of prevention of mother-to-child transmission of HIV services in a resource-limited setting. *BMC Health Services Research*, 2010, 10:29.
4. Organisation mondiale de la Santé. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, *Improving national data collection systems from voluntary counselling and testing centres in Kenya*. Otworldbe KN et al., 2007, 85(4):315–318.
5. Organisation mondiale de la Santé. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, *Hybrid data capture for monitoring patients on highly active antiretroviral therapy (HAART) in urban Botswana*. Bussmann H et al., 2006, 84(2):127–131.
6. Lungo JH. The reliability and usability of district health information software: case studies from Tanzania. *Tanzania Journal of Health Research*, 2008, 10(1):39–45.
7. Kimaro HC, Twaakyondo HM. Analysing the hindrance to the use of information and technology for improving efficiency of health care delivery system in Tanzania. *Tanzania Health Research Bulletin*, 2005, 7(3):189–197.
8. van NC, Ginsberg A. Assessment of global capacity to conduct tuberculosis drug development trials: do we have what it takes? *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease*, 2009, 13(11):1367–1372.
9. Olola CH et al. Medical informatics in medical research—the severe malaria in African children (SMAC) network's experience. *Methods of Information in Medicine*, 2006, 45(5):483–491.
10. Chonde TM et al. Implementation of a national anti-tuberculosis drug resistance survey in Tanzania. *BMC Public Health*, 2008, 8:427.
11. Shah A et al. Methodological considerations in implementing the WHO Global Survey for Monitoring Maternal and Perinatal Health. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008, 86(2):126–131.
12. Mostert-Phipps N, Pottas D, Korpela M. A socio-technical approach to continuity of care and electronic records in the South African context. *Studies in Health Technology & Informatics*, 2010, 160(Pt : 1) : 1 – 10.
13. Waters E et al. Experience implementing a point-of-care electronic medical record system for primary care in Malawi. *Studies in Health Technology & Informatics*, 2010, 160 (Pt :1) :1–100.
14. Hotchkiss DR et al. Evaluation of the performance of routine information system management (prism) framework: evidence from Uganda. *BMC Health Services Research*, 2010, 10 : 188.
15. Dibacka PL et al. Developing information technology at the medical research unit of the Albert Schweitzer Hospital in Lambarene, Gabon. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2010, 122: Suppl. 8.
16. Organisation mondiale de la Santé. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, *Electronic medical record systems, data quality and loss to follow-up: survey of antiretroviral therapy programmes in resource-limited settings*. Forster M et al., 2008, 86(12):939–947.

17. Ohemeng-Dapaah S et al. Combining vital events registration, verbal autopsy and electronic medical records in rural Ghana for improved health services delivery. *Studies in Health Technology & Informatics*, 2010, 160 (Pt : 1) : 1 – 20.
18. Manders EJ et al. Implementing OpenMRS for patient monitoring in an HIV/AIDS care and treatment program in rural Mozambique. *Studies in Health Technology & Informatics*, 2010, 160 (Pt : 1) : 1 – 5.
19. Allen C et al. Experience in implementing the OpenMRS medical record system to support HIV treatment in Rwanda. *Studies in Health Technology & Informatics*, 2007, 129(Pt:1):1–6.
20. Bergsjö P et al. A medical birth registry at Kilimanjaro Christian Medical Centre. *East African Journal of Public Health*, 2007, 4(1):1–4.
21. Vranken R et al. Use of a computerized tuberculosis register for automated generation of case finding, sputum conversion, and treatment outcome reports. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease*, 2002, 6(2):111–120.
22. Hurlimann E et al. Toward an open-access global database for mapping, control, and surveillance of neglected tropical diseases. *PLoS Neglected Tropical Diseases* (ressource électronique), 2011, 5(12):e1404.
23. Yameogo TM et al. Système de surveillance face aux incidents thérapeutiques survenus à la suite de la campagne de vaccination contre la fièvre jaune au Burkina Faso, 2008. Recommandations sur les bonnes pratiques. *Médecine Tropicale*, 2009, 69(4):320–321.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pediatric bacterial meningitis surveillance—African region, 2002–2008. *MMWR—Morbidity & Mortality Weekly Report*, 2009, 58(18):493–497.
25. Amos B et al. Behind the data: establishing the Network for Surveillance of Pneumococcal Disease in the East African Region. (Review) (5 refs). *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48:Suppl 71.
26. Jeffries DJ et al. Design and implementation of relational databases relevant to the diverse needs of a tuberculosis case contact study in the Gambia. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease*, 2004, 8(9):1095–1099.
27. Tomlinson M et al. Scaling up mHealth: Where is the evidence? *PLoS Medicine*, 2013, 10(2):e1001382.
28. Sylla AH et al. Qualitative study of health information needs, flow, and use in Senegal. *Journal of Health Communication*, 2012, 17: Suppl 63.
29. Littman-Quinn R et al. Implementation of m-health applications in Botswana: telemedicine and education on mobile devices in a low resource setting. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 2013, 1 Mar 2013 (Document électronique publié avant le passage sous presse).

Capítulo 10

Ensaio clínico

Cristina Stefan, Olufunmilayo I. Olopade, Rebecca DeBoer e Matthys H. Botha

Organização do capítulo

1. Antecedentes
2. Ensaio clínico no cenário africano
3. Recursos e infra-estruturas colaborativas para os ensaios clínicos em África
4. Melhores práticas: ir ao encontro das necessidades africanas mantendo os padrões mundiais

1. Antecedentes

Abordagem interventiva para o cancro em África

Em resposta à iminente pandemia mundial do cancro, a Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu uma abordagem abrangente para o controlo do cancro, contendo estratégias baseadas em evidências para a sua prevenção, detecção precoce, tratamento e cuidados paliativos (1). A investigação é fundamental para gerar a base de evidências para estas estratégias nos países em desenvolvimento. Os programas eficazes e culturalmente relevantes deverão reflectir evidências válidas actuais fornecidas por investigações básicas, epidemiológicas e clínicas. Existe uma grande disparidade na capacidade de investigação entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento, e muitos países africanos têm uma capacidade extremamente limitada. Os estudos epidemiológicos, fundamentais para identificar os factores de risco do cancro e orientar a política de saúde pública, abrangem a maior parte do esforço de investigação nos países em desenvolvimento. Os dados desses estudos apoiam as grandes iniciativas com vista à redução de riscos, como a Convenção-Quadro da Luta Antitabágica. A investigação básica em biologia do cancro e patogénese molecular é também importante, dadas as diferenças fundamentais na etiologia do cancro entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento. O cancro causado por infecções continua a ser comum em África, mas existe um foco desproporcionado no continente sobre os factores etiológicos observados em países de elevados rendimentos (2).

É urgentemente necessária uma abordagem interventiva para o fardo do cancro nos países em desenvolvimento. Estão disponíveis intervenções eficazes e de baixo custo para uma detecção e tratamento precoces de várias doenças, incluindo leucemia infantil, cancro do colo do útero, cancro da mama e cancro dos testículos, embora continuem inacessíveis a muitas pessoas nos países em desenvolvimento. Os defensores de um rápido incremento do tratamento do cancro, como o Grupo de Acção Mundial para o Acesso Alargado aos Cuidados e Controlo do Cancro nos Países em Desenvolvimento (GTF.CCC), exigem uma acção imediata face às necessidades existentes, para além dos esforços na redução e prevenção dos riscos. Os cépticos dessa abordagem destacam a escassez dos fundos e os obstáculos detectados nas infra-estruturas para o tratamento do cancro nos países pobres, argumentos que se assemelham aos citados há quase uma década em debates acerca da viabilidade do tratamento do VIH. No caso do VIH, os desafios foram ultrapassados, alargando o

acesso à terapêutica anti-retroviral, através de modelos de tratamento inovadores, introdução de novas fontes de financiamento e uma acção mundial concertada. Estas acções e os novos planos de tratamento levaram a uma considerável redução da mortalidade relacionada com o VIH. A experiência com a epidemia do VIH representa um importante ensinamento de que nem a prestação de cuidados de saúde nem a prevenção das doenças podem ser negligenciadas (3).

Uma abordagem interventiva depende de investigações médicas novas e contínuas, de modo a assegurar que os cuidados de saúde reflectem os dados actuais e as melhores práticas em oncologia, apropriadas à Região. Embora a investigação interventiva esteja a crescer nos países em desenvolvimento e estejam a ser dados passos nas áreas de ensaios clínicos, diagnósticos e tecnologias de tratamento de cancro, é necessária mais investigação clínica para compreender melhor as capacidades de intervenção e fornecer evidências para a eficácia do programa (2).

Princípios básicos para a concepção de ensaios clínicos

Os ensaios clínicos são necessários para o desenvolvimento bem-sucedido de intervenções eficazes e seguras. Um ensaio clínico é um estudo médico prospectivo e cuidadosamente concebido, que procura responder a um conjunto de questões definidas com precisão, e relativas aos efeitos de um tratamento específico. Os resultados de um ensaio clínico, que têm como base uma amostra limitada de doentes, são depois utilizados para tomar decisões sobre como tratar no futuro uma determinada população de doentes. A maior parte dos ensaios classificam-se numa de três categorias: fase I, fase II ou fase III.

Antes de se iniciar a etapa clínica da investigação (testes em humanos), são realizados vários estudos pré-clínicos *in vitro*, em laboratórios, ou *in vivo*, em animais, para se obterem informações preliminares acerca da eficácia, toxicidade e farmacocinética. O principal objectivo da etapa pré-clínica é determinar o perfil de segurança de um produto.

Os ensaios de fase 0 são ensaios pré-clínicos exploratórios, realizados no início da fase I, que envolvem uma exposição humana limitada e sem intenções terapêuticas ou diagnósticas. O objectivo do estudo da fase 0 é ajudar na decisão “avançar ou não avançar” para uma nova terapêutica no início do processo de desenvolvimento, utilizando modelos humanos relevantes, em vez de se confiar em dados por vezes inconsistentes de modelos animais. Estes estudos humanos precoces ajudam a confirmar os pontos finais, como o mecanismos de avaliação de acções, farmacologia, biodisponibilidade, farmacodinâmica e metabólica. Os estudos de fase 0 são normalmente concebidos para um pequeno número de doentes, 10 ou menos, durante um período limitado e utilizando uma dose muito baixa do novo agente.

Os ensaios de fase I são os primeiros estudos realizados em humanos, após a realização dos estudos pré-clínicos. As metas usuais de estudos de fase I são estabelecer uma dose máxima tolerada para um novo medicamento, identificar a toxicidade que limite a dose, determinar os perfis farmacocinético e farmacodinâmico do medicamento e documentar a possível actividade antitumoral. Os doentes com uma doença avançada que já não se encontre receptiva a formas de tratamento estabelecidas são, muitas vezes, seleccionados para ensaios de medicamentos anticancerígenos de fase I.

Os ensaios de fase II são realizados após a avaliação da fase I de um novo agente, mas antes dos ensaios de larga escala e aleatórios da fase III. Os ensaios da fase II de um único agente avaliam a actividade e toxicidade de um novo agente num tipo de tumor definido. O principal ponto final para os ensaios de um único agente na fase II é a actividade antitumoral expressa em termos de resposta à terapia. Muitas vezes a informação fornecida pela fase I e pelos ensaios de um único agente na

fase II não é suficiente para justificar um ensaio de larga escala e aleatório de fase III, especialmente quando um novo agente é incorporado numa terapêutica combinada. Os ensaios de viabilidade são ensaios de fase II que exploram o efeito terapêutico de um novo agente ou de um agente activo estabelecido, em combinação com outros medicamentos ou outras modalidades de tratamento, com o objectivo de justificar um posterior ensaio de larga escala e aleatório da fase III.

Após se determinar que um medicamento tem actividade nos ensaios de fase II, o próximo passo é determinar a sua eficácia relativa num ensaio aleatório de fase III. Os ensaios de fase III comparam a experiência de um grupo de doentes que recebeu um novo tratamento com um grupo de doentes que recebeu o tratamento-padrão ou um grupo de controlo sem tratamento (placebo). Os doentes são seleccionados apenas se existir uma incerteza substancial acerca do melhor tratamento para a sua doença e são incluídos num grupo de tratamento, através de um processo aleatório. A técnica aleatória é a mais importante para evitar a parcialidade na selecção, equilibrando a distribuição tanto de factores de prognóstico conhecidos como desconhecidos nos grupos de tratamento, de modo a que uma diferença nos resultados possa ser razoavelmente atribuída a uma diferença no efeito de tratamento.

Com ensaios clínicos cada vez mais complexos, devem ser criados sistemas de garantia de qualidade, de modo a assegurar que o ensaio é realizado de forma correcta e que os dados são gerados de acordo com os padrões de boas práticas clínicas (4).

Actuais normas internacionais para a concepção, ética e regulamentação dos ensaios

Declaração de Helsínquia

A importância de criar um código de princípios éticos para orientar os médicos e cientistas na realização de investigação humana foi reconhecida na sequência da Segunda Guerra Mundial. O Código de Nuremberga, preparado em 1947, tornou-se o primeiro documento a definir os padrões para a investigação humana. Posteriormente, a Associação Médica Mundial adoptou a Declaração de Helsínquia em 1964, que destacava os direitos dos participantes em investigação humana e definia claramente os requisitos para um consentimento totalmente informado.

Conferência Internacional sobre Harmonização

Em 1990, a Conferência Internacional para a Harmonização (ICH) foi convocada como uma iniciativa conjunta da indústria da saúde, mundo académico e vários ministérios da saúde do Japão, União Europeia e Estados Unidos. A missão da ICH foi discutir e definir as normas mínimas para o desenvolvimento e registo de medicamentos e dispositivos de investigação.

A missão da ICH é atingir uma harmonização mundial para assegurar que medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade sejam desenvolvidos e registados da forma mais eficaz, no que diz respeito aos recursos. As orientações da ICH abrangem as quatro categorias de qualidade, eficácia, segurança e multidisciplinaridade. Cada categoria consiste em várias orientações.

Boas práticas de investigação clínica

A orientação de eficácia E6 da ICH ou as orientações para “boas práticas clínicas” (BPC) são normas de qualidade ética e científica, internacionalmente aceites para a concepção, realização, registo e notificação de ensaios que envolvam participantes humanos. A conformidade com as BPC tem como objectivo fornecer uma garantia pública de que os direitos, segurança e bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos são protegidos e assegurar a integridade dos dados de investigação clínica (5).

2. Ensaio clínico no cenário africano

A maior parte dos ensaios realizados em África têm feito parte do esforço mundial para desenvolver intervenções contra as “três grandes” doenças: infecção pelo VIH, tuberculose e paludismo. De início, estes ensaios eram normalmente liderados por patrocinadores e investigadores não-africanos, cuja abordagem comum era realizar o mínimo de desenvolvimento local necessário para executar um ensaio específico. As organizações externas de investigação contratadas (OIC) forneceram as competências necessárias para realizar os ensaios. As OIC colocaram cientistas africanos sob pressão intensa para cumprirem as suas orientações, desaparecendo após recrutarem o número necessário de doentes, deixando pouco para trás no que toca a infra-estruturas sustentáveis ou competências humanas e impedindo a apropriação local da agenda de investigação. Para além disso, os centros de ensaios clínicos que foram desenvolvidos em África tinham normalmente uma forte ligação com os parceiros do norte e os cientistas locais não tinham poder para se envolverem de forma equitativa e eficaz com a indústria ou outros parceiros envolvidos no desenvolvimento dos produtos (6).

Análises sistemáticas de ensaios clínicos em África fundamentam estas observações. Por exemplo, um grupo sul-africano analisou todos os ensaios aleatórios controlados (EAC) do VIH/SIDA em África, ao longo do ano de 2008, e descobriu que a maior parte dos investigadores residiam nos EUA e apenas alguns em África. A maioria dos ensaios foram financiados por várias organizações, com a maior parte do financiamento oriundo de agências governamentais e não-governamentais dos Estados Unidos, seguido por agências governamentais e não-governamentais do Reino Unido. Poucos ensaios foram financiados por organizações africanas, especialmente governos. Em suma, ficou claro que os investigadores não-africanos realizam normalmente as investigações em África, em nome de agências externas e em colaboração com investigadores africanos. Embora a colaboração possa encorajar a transferência de competências para os investigadores africanos e assegurar que os interesses do país anfitrião são considerados, é necessário desenvolver as capacidades dos investigadores locais na investigação clínica, com o objectivo final de assegurar que a agenda da investigação do continente africano é estimulada a partir de dentro (7).

Tem também havido um esforço para avaliar de forma empírica as maiores controvérsias éticas associadas com o crescimento da investigação clínica nos países em desenvolvimento. É necessária uma análise sistemática dos EAC na África Subsariana, com vista a avaliar quantitativamente a relação entre a colaboração internacional, o financiamento e a relevância local, tendo em conta a preocupação de que a colaboração na investigação pode servir mais os interesses dos colaboradores estrangeiros do que os dos países anfitriões. O estudo descobriu que a relevância da investigação para a África não era negativamente afectada pela colaboração com investigadores não-africanos.

Outro estudo investigou os padrões clínicos normalmente aplicados nos ensaios realizados na África Subsariana, tendo em conta o debate intenso acerca do padrão mínimo de cuidados necessário para os participantes nos ensaios em locais com poucos recursos. Este debate teve início na década de 90, quando ensaios de regimes anti-retrovirais menos intensivos controlados por placebo foram realizados em mulheres seropositivas, após alguns ensaios terem já estabelecido que um tratamento anti-retroviral intensivo reduz o risco de transmissão vertical do VIH. Algumas pessoas defenderam que os participantes da investigação devem receber o “melhor tratamento comprovado” independentemente do contexto, enquanto outros defenderam que a concepção do ensaio deve ser sensível aos níveis de cuidados locais, de modo a serem relevantes para a população local. Uma análise sistemática de todos os EAC de tratamentos de VIH e tuberculose, e da profilaxia do paludismo, realizados na África Subsariana, entre 1998 e 2003, descobriu que apenas em 16% dos ensaios é que tanto os grupos de intervenção como os de controlo receberam as terapêuticas que iam de encontro às “melhores orientações actuais” de padrões de cuidados. Apenas 1 dos 34 ensaios de VIH forneceu um tratamento anti-retroviral que ia de encontro às orientações, enquanto todos os

doentes nos ensaios de tuberculose foram tratados de acordo com as orientações clínicas. Embora os ensaios de prevenção do paludismo tenham testado intervenções que seguiam as orientações, a maior parte não ofereceu uma profilaxia activa aos grupos de controlo (8).

Existem sinais de que o cenário dos ensaios clínicos em África está a mudar. Por exemplo, em reconhecimento da necessidade de reforçar a capacidade dos ensaios clínicos, foi lançada em 2006 a Aliança de Ensaios Clínicos do Paludismo (AECF), com liderança africana e com apoio da Fundação Bill e Melinda Gates. A AECF, um programa da Rede INDEPTH de locais de vigilância demográfica, tinha dois objectivos:

- *Facilitar o desenvolvimento atempado de uma rede africana de centros, com a capacidade de realizar ensaios de vacinas e medicamentos contra o paludismo, em conformidade com as BPC;*
- *Apoiar e orientar os centros, à medida que estes se vão tornando centros de investigação clínica auto-suficientes.*

Em três anos, a AECF permitiu que 13 centros realizassem ensaios em conformidade com as BPC, fornecendo uma remodelação de laboratórios e instalações, realizando acções de formação sobre boas práticas clínicas, fornecendo diagnósticos de paludismo e organizando formação sobre gestão estratégica e utilização de meios de comunicação, com vista à realização de exames de acreditação da Associação de Profissionais da Investigação Clínica (APIC). A experiência da AECF mostra que os centros de investigação podem ser alinhados de acordo com as BPC num prazo de tempo razoável, embora os custos sejam substanciais. Existe uma necessidade de apoiar outros centros para responder à crescente procura de capacidade de ensaios clínicos. É de salientar que os centros envolvidos num ensaio de fase III de larga escala da vacina do paludismo tiveram em média mais sucesso, indicando que o desenvolvimento de capacidades pode ser mais eficaz, no contexto da preparação e envolvimento em ensaios específicos (6).

Exemplos de ensaios oncológicos em África

Alguns dos primeiros ensaios oncológicos em África foram sobre doenças malignas relacionadas com a SIDA, uma etiologia importante do cancro no mundo em desenvolvimento. Embora a incidência de infecções oportunistas e de doenças malignas relacionadas com a SIDA tenha decrescido no mundo industrializado, desde a introdução da terapêutica anti-retroviral altamente activa (HAART), a incidência do sarcoma de Kaposi e, especialmente, do linfoma não Hodgkin, aumentou no mundo em desenvolvimento. Para além disso, outras doenças malignas induzidas por vírus, como o cancro do colo do útero, carcinoma hepatocelular e o linfoma de Burkitt, tornaram-se causas comuns de morbidade e mortalidade. Com o fardo cada vez maior destas neoplasias em África, os médicos reconheceram que, para além de se tornarem competentes no seu tratamento, havia uma grande necessidade de desenvolver capacidades de investigação para estudar estas doenças e identificar as estratégias para a sua prevenção. Com este cenário, uma equipa de investigadores baseada nos Estados Unidos, Uganda e Quênia formou uma colaboração de investigação em 1996, dedicada às doenças malignas relacionadas com a SIDA e apoiada pelo Instituto Nacional do Cancro (NCI).

As prioridades de investigação identificadas por esta equipa no que toca à SIDA e outras doenças malignas associadas a vírus incluíam o desenvolvimento de estratégias de prevenção testáveis e intervenções terapêuticas pragmáticas. Com o conhecimento crescente de que neste cenário muitas doenças neoplásicas são transmissíveis e teoricamente evitáveis, são necessários ensaios de prevenção em larga escala para desenvolver estratégias de prevenção. Exemplos incluem a utilização de antivirais para prevenir o sarcoma de Kaposi, vacinas contra a hepatite B para prevenir o carcinoma hepatocelular e vacinas contra o vírus do papiloma humano para prevenir o cancro do colo do útero. Igualmente importante é o desenvolvimento de terapêuticas que correspondam às

capacidades dos cuidados de apoio da comunidade local, o que exige ensaios clínicos pragmáticos. Por exemplo, a necessidade de terapêuticas não mielossupressoras para doenças malignas relacionadas com a SIDA, em cenários de poucos recursos não pode ser minimizada. O apoio a transfusões é limitado e o risco de infecção neutropénica é elevado e potencialmente fatal. Os estudos que avaliam a melhor forma de fornecer controlo de sintomas e cuidados paliativos, incluindo serviços de casas de repouso, foram identificados como uma prioridade de investigação (9).

Com estes objectivos, uma equipa internacional desenvolveu uma plataforma de ensaios de investigação clínica com uma concepção pragmática. Foi realizado um ensaio de viabilidade de quimioterapia oral combinada de dose modificada, para o tratamento de primeira linha do linfoma não-Hodgkin relacionado com a SIDA. Este foi o primeiro estudo do género no continente africano. Cada um dos medicamentos no regime oral foi introduzido no formulário essencial de medicamentos anti-neoplásicos da OMS, à excepção do etoposide. Outros protocolos desenvolvidos pela equipa incluíam um ensaio do regime não-mielossupressor de briostatina mais vincristina, para a terapia de segunda linha do linfoma não-Hodgkin relacionado com a SIDA e um ensaio de viabilidade do inibidor da protease indinavir, em sarcomas de Kaposi endémicos (seronegativos). A equipa indicou a formação formal dos investigadores e do pessoal de investigação sobre os problemas clínicos que os prestadores de cuidados de saúde da África Oriental enfrentam como parte fundamental para o sucesso dos seus esforços (9).

Cancros que outrora eram considerados problemas quase exclusivos dos países desenvolvidos, como o cancro da mama, são agora reconhecidos como estando em ascensão nos países em desenvolvimento. A disparidade significativa das taxas de mortalidade entre as populações mundiais para vários cancros suscitou o interesse da investigação nos últimos anos. Por exemplo, estudos epidemiológicos e genéticos do cancro da mama em mulheres africanas que residem em países ocidentais industrializados demonstram que as mulheres de origem africana têm mais probabilidade de contraírem cancro da mama numa idade mais jovem e com um genótipo mais agressivo e um fenótipo correspondente do que as mulheres de origem europeia (10). Estes dados deram o impulso necessário para um grupo de colaboradores dos Estados Unidos e da Nigéria criarem uma infra-estrutura para realização de ensaios clínicos em fase inicial, com o objectivo último de desenvolver uma terapia orientada para os cancros da mama agressivos que afectam de forma desproporcionada as mulheres africanas. Os estudos iniciais planeados pelo grupo incluem um ensaio de fase II de capecitabina neo-adjuvante em cancros da mama localmente avançados e um ensaio de fase I de quimio-radioterapia concomitante com capecitabina, em doentes com cancro da mama avançado (11).

3. Recursos e infra-estruturas de colaboração existentes para ensaios clínicos em África

O esforço para expandir a investigação do cancro e os ensaios clínicos em África irá beneficiar da utilização de recursos e infra-estruturas existentes. Os principais programas relevantes para este esforço incluem a Parceria Europa - Países em Desenvolvimento para a Realização de Ensaios Clínicos (EDCTP), o Registo Pan-Africano de Ensaios Clínicos e a Organização Africana para a Investigação e Formação em Oncologia (AORTIC).

Parceria Europa - Países em Desenvolvimento para a Realização de Ensaios Clínicos

A Parceria Europa - Países em Desenvolvimento para a Realização de Ensaios Clínicos (EDCTP) foi constituída em 2003 pelo Parlamento Europeu, para criar e reforçar a capacidade de investigação nos países em desenvolvimento. A EDCTP é uma parceria de 14 Estados-Membros da União Europeia (UE), Noruega, Suíça e países em desenvolvimento da África Subsariana, constituída para desenvolver novas intervenções de ensaios clínicos para combater o VIH/SIDA, o paludismo e a tuberculose na região Subsariana. As responsabilidades da EDCTP incluem: um mandato para financiar ensaios clínicos de fase II e fase III; apoio ao reforço de capacidades de investigação; advocacia e gestão da informação; e promoção do trabalho em rede Norte-Sul e Sul-Sul (ou dentro da África Subsariana). A EDCTP procura alcançar uma verdadeira parceria, oferecendo para isso um apoio total apenas a cientistas africanos, promovendo uma apropriação africana dos projectos e recebendo patrocínios e aconselhamento de comissões africanas de cientistas e de representantes regionais da saúde. Através do trabalho em rede Norte-Sul, a EDCTP procura reforçar a investigação através de programas de estudo de graduação, transferência de tecnologia, formação em investigação prática no campo e trocas científicas no contexto de verdadeiros programas de investigação (12).

A EDCTP enfrentou grandes desafios nos seus primeiros anos, com um arranque lento, mas tornou-se posteriormente numa força excelente de financiamento para a investigação e desenvolvimento médico e científico e para a formação de capacidades na África Subsariana. O investimento de 255 milhões de euros por parte da EDCTP já financiou 141 projectos, envolvendo 126 instituições, em 28 países da África Subsariana, e 43 instituições europeias. Os seus defensores pedem um alinhamento sinérgico da EDCTP com outras agências de financiamento envolvidas no apoio da investigação e desenvolvimento em África, como o Fundo Wellcome e o Fundo Mundial, e serviços de corretagem com os governos nacionais em África, para assegurar que a formação de capacidades seja mantida ao longo do tempo. O desenvolvimento eficaz de capacidades em todos os países africanos irá permitir um alargamento da investigação e do desenvolvimento ao problema crescente das doenças não transmissíveis, incluindo o cancro (13).

Registo Pan-Africano de Ensaios Clínicos

O registo de ensaios prospectivos era necessário como forma de reduzir os efeitos de uma notificação selectiva e de parcialidade nas publicações, que é a tendência para dar preferência à publicação dos resultados positivos e significativos de ensaios, levando a uma apresentação distorcida dos factos nos registos públicos. Em 2004, a OMS foi solicitada a criar uma rede de registos para fornecer um ponto de acesso único, de modo a identificar os ensaios. Em 2007, a Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) tornou o registo um padrão mínimo para a publicação em revistas da ICMJE. O Registo Pan-Africano de Ensaios Clínicos foi criado, inicialmente como o Registo de Ensaios de SIDA, TB e Paludismo, mas, em 2009, expandiu-se para abranger todas as doenças em África, tornando-se o único membro da Rede de Registos Primários da OMS em África. Para além do seu objectivo primário de registar ensaios clínicos no continente, o registo procura aumentar a transparência e auto-suficiência entre as entidades reguladoras nacionais, de modo a encorajar a monitorização dos ensaios clínicos (14).

Organização Africana para a Investigação e Formação em Oncologia

A Organização Africana para a Investigação e Formação em Oncologia (AORTIC) é uma organização sem fins lucrativos dedicada ao controlo e cuidados paliativos do cancro em África. Os seus principais objectivos incluem a promoção da investigação relacionada com os cancros predominantes em África. Fundada originalmente em 1982, a AORTIC realizou três reuniões científicas nos anos 80, das quais resultaram investigações clínicas significativas. Esse trabalho inicial

inclui um estudo aleatório que comparou os efeitos da doxorubicina e epirrubicina no cancro primário do fígado, em cinco países africanos, um estudo sobre a detecção precoce do carcinoma do colo do útero no Zimbabwe, um estudo sobre a epirrubicina versus radioterapia para o carcinoma nasofaríngeo no Quênia, Tanzânia e Zimbabwe e um estudo sobre radioterapia versus quimioterapia, para o sarcoma de Kaposi relacionado com a SIDA. A organização tornou-se posteriormente latente por várias razões, mas foi reactivada em 2000 e, desde então, foi bem-sucedida em colocar o cancro na agenda da saúde pública de muitos países africanos. Desde 2003, que são realizadas conferências AORTIC de dois em dois anos, atraindo um número crescente estável de participantes e promovendo a colaboração, para reforçar a capacidade de formação em investigação e criar investigação clínica, entre outras iniciativas (15).

4. Melhores práticas: ir ao encontro das necessidades africanas mantendo os padrões mundiais

As orientações para as boas práticas clínicas da ICH são amplamente aceites como o padrão mundial de qualidade para a investigação clínica, embora existam algumas reservas. Os mandatos das boas práticas clínicas acrescentaram uma dimensão de complexidade à investigação clínica que, embora reforçando a integridade ética e científica dos dados, pode levar a conflitos com realidades e valores culturais, políticos e socioeconómicos. No entanto, certos padrões mínimos para a realização de ensaios clínicos estão definidos, como a supervisão ética e regulamentar, o consentimento informado, a protecção dos participantes contra a persuasão e o acesso dos participantes a bons cuidados no final do projecto de investigação (16).

Realizar investigações vitais em contextos com poucos recursos está muitas vezes carregado de dificuldades práticas e, por isso, são fundamentais quadros éticos seguros para salvaguardar a possível exploração dos participantes na investigação. Muitas comunidades em África são altamente vulneráveis e podem não estar em condições de influenciar quaisquer decisões relativamente à sua própria participação nos ensaios.

Os ensaios clínicos são uma parte essencial do desenvolvimento de novos medicamentos ou dispositivos. Esses estudos são muitas vezes um processo dispendioso. Uma percentagem crescente de ensaios clínicos está agora a ter lugar nos países em desenvolvimento. Alega-se que no passado alguns dos estudos podem não ter sido realizados segundo os padrões mais elevados. Isto não significa que todos os ensaios clínicos dos países em desenvolvimento não sejam éticos, mas pode envolver problemas mais complexos que nas investigações realizadas em contextos com muitos recursos, devido a várias razões:

Os cuidados de saúde na Europa e Estados Unidos têm um padrão elevado e um participante de um estudo de um país desenvolvido teria menos a ganhar, assim como mais a perder, de possíveis efeitos secundários testados num ensaio. Por outras palavras, o balanço pessoal custo-benefício para essa pessoa seria diferente de um participante em África.

Como os participantes em África não estão muitas vezes a tomar um medicamento específico, a empresa patrocinadora não tem a despesa de fornecer o tratamento-padrão ao grupo de controlo.

É considerado pouco ética a utilização de um placebo quando existe um tratamento-padrão eficaz. Se o tratamento-padrão não estiver normalmente disponível no país em desenvolvimento, pode ser considerado aceitável utilizar apenas um placebo, em vez de um tratamento activo.

Os padrões rigorosos que requerem que os formulários de consentimento contenham toda a informação disponível podem representar um desafio intimidante e complicado para pessoas de educação limitada. A utilização de várias línguas é uma característica em muitas partes de África e o consentimento deve estar disponível na língua do participante; isto significa uma língua que seja de fácil compreensão por parte de um leigo, na comunidade onde o estudo irá ser realizado.

Comissões éticas e conselhos de revisão institucional

Um dos principais requisitos da conformidade com as BPC é uma supervisão independente, forte, ética e regulamentar dos ensaios clínicos, de modo a garantir a segurança dos participantes na investigação e a integridade científica dos dados clínicos. As BPC definem as principais responsabilidades da comissão ética como “... salvaguardar os direitos, segurança e bem-estar de todos os participantes no ensaio”.

As comissões éticas independentes e os conselhos de revisão institucional são responsáveis por rever e aprovar a documentação do ensaio, como o protocolo, folheto do investigador, informação financeira, currículo do investigador e o formulário do consentimento informado, bem como quaisquer outros documentos dados aos participantes, antes do início das actividades do ensaio. As BPC da ICH estipulam que, no mínimo, uma comissão ética deve ser composta por:

pelo menos, cinco membros

pelo menos, um membro cuja principal área de interesse seja numa área não científica

pelo menos, um membro que seja independente da instituição ou do local do ensaio.

Em ensaios multinacionais, todas as instituições parceiras se devem candidatar independentemente para a aprovação do conselho de revisão institucional local.

Consentimento informado

Um dos grandes requisitos da conformidade com as boas práticas clínicas é o consentimento informado, que serve convencionalmente como o pilar da protecção dos participantes no estudo contra a exploração.

Ao consultarem a comunidade, os investigadores ganham muitas vezes uma percepção sobre se a questão da investigação é relevante e adequada às necessidades sanitárias da comunidade. Para além disso, consultar a comunidade pode melhorar o processo de consentimento informado e resolver problemas que surjam neste processo e que estejam associados à utilização de conceitos difíceis ou desconhecidos. Os conselhos consultivos comunitários são úteis para compreender a comunidade local e também para facilitar a comunicação entre investigadores e participantes. O conselho consultivo é muitas vezes de especial importância na fase de planeamento dos grandes estudos com base na comunidade.

De acordo com as boas práticas clínicas da ICH, o investigador deve cumprir os requisitos reguladores aplicáveis, as BPC e os seguintes princípios éticos:

Antes de inscrever quaisquer doentes, o formulário de consentimento informado deve ter a aprovação favorável, por escrito, da comissão ética independente.

O formulário de consentimento informado deve ser revisto e aprovado pela comissão ética independente, sempre que estejam disponíveis informações novas e importantes que possam ser relevantes para a participação do sujeito.

O participante não deve ser coagido ou influenciado indevidamente pelo investigador ou por qualquer outro pessoal do ensaio para participar ou continuar a participar no ensaio.

O formulário de consentimento informado não deve conter uma linguagem que aparente renunciar a quaisquer direitos legais.

O participante deve estar devidamente informado acerca de todos os aspectos pertinentes do ensaio, incluindo a opinião favorável, por escrito, por parte do conselho de revisão institucional ou da comissão ética independente.

A linguagem utilizada no formulário de consentimento deve ser prática e não técnica e deve também ser compreensível para o participante.

Deve ser dado ao participante tempo e oportunidade suficientes para pedir informação adicional acerca do ensaio, devendo todas as questões ser adequadamente respondidas.

Antes da participação do sujeito no ensaio, o formulário de consentimento informado deve ser assinado e datado pessoalmente pelo sujeito e pela pessoa que realizou a discussão sobre o consentimento informado.

O participante deve receber uma cópia do formulário de consentimento informado devidamente assinada e datada.

Por vezes é necessário um formulário de autorização, em casos que envolvam pessoas com compreensão diminuída, como menores ou doentes com demência grave.

O consentimento informado em situações de emergência, por exemplo, quando um sujeito não pode consentir pessoalmente devido ao seu nível de consciência reduzido, pode ser problemático. Em estudos realizados em populações altamente vulneráveis como essas, a aprovação do processo de consentimento por parte dos conselhos de revisão institucional deverá incluir uma metodologia detalhada.

Pessoal e funcionários da saúde qualificados

Embora o investigador assuma a total responsabilidade pelo estudo realizado no seu local, existe o requisito de demonstrar que toda a equipa de investigação está adequadamente qualificada para realizar a tarefa em mãos. As provas dessas qualificações devem estar disponíveis, através de um *curriculum vitae* actualizado ou qualquer outra documentação relevante. Cada membro da equipa de investigação deve ter conhecimento dos seus deveres e funções relacionados com o ensaio. O investigador deve manter uma lista de pessoas adequadamente qualificadas com deveres significativos delegados, que estejam relacionados com o ensaio. Em alguns países, é um requisito participar em cursos regulares de boas práticas clínicas. Estão disponíveis, na internet, vários cursos sobre boas práticas clínicas.

Notificação fiável de eventos adversos graves e muito graves

Um evento adverso consiste em qualquer ocorrência médica desfavorável que afecte um participante do estudo que tenha recebido um produto de investigação e que não tenha necessariamente uma relação causal com o tratamento. Os eventos adversos são classificados pelo investigador relativamente à sua relação causal, intensidade, medidas tomadas e datas de início e fim. Um evento adverso é considerado muito grave se cumprir qualquer um dos critérios que se seguem e deve ser notificado às autoridades reguladoras, ao patrocinador e à comissão ética independente, no prazo de 24 horas. Um evento adverso muito grave é definido como uma ocorrência médica desfavorável que, independentemente da dose:

*provoque a morte,
ponha em perigo a vida do participante,
requiera a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização,
provoque uma deficiência ou uma incapacidade duradoura ou significativa,
seja uma anomalia ou malformação congénitas.*

Gestão de dados clínicos

A gestão de dados é uma parte integrante do ciclo de vida do ensaio clínico e abrange todos os aspectos relacionados com o processamento dos dados. Isto inclui a entrada, verificação, validação e controlo de qualidade dos dados recolhidos durante o ensaio clínico. Existem várias orientações internacionais que regem a gestão de dados clínicos, incluindo:

Boas Práticas Clínicas de Gestão de Dados (GCDMP) – consiste numa orientação detalhada que fornece conselhos abrangentes sobre a criação e gestão de um departamento de gestão de dados de alta qualidade. Um bom departamento de gestão de dados deve possuir procedimentos operacionais padrão (POP) que rejam todas as principais operações, como a segurança, acesso e manutenção das tecnologias de informação; construção e validação da base de dados; e recepção, entrada, armazenamento e arquivo de formulários de notificação de casos.

21 CFR Parte 11 é um regulamento dos Estados Unidos que foi adoptado internacionalmente, como o padrão de ouro para a gestão e manutenção de registos electrónicos. Define os critérios sob os quais os registos electrónicos e as assinaturas electrónicas são considerados fidedignas, fiáveis e equivalentes a registos em papel.

O Consórcio dos Padrões de Intercâmbio de Dados Clínicos (CDISC) é um método para registar e notificar os dados dos ensaios clínicos, através de um conjunto de padrões utilizados na concepção de bases de dados.

Estudos posteriores à introdução no mercado e farmacovigilância

Os ensaios de fase IV são também conhecidos como estudos de vigilância posteriores à introdução no mercado e são realizados num produto após a recepção do registo da marca, para aumentar a vigilância da segurança (farmacovigilância) do produto ou para expandir os seus dados técnicos. A vigilância da segurança é feita para detectar quaisquer efeitos adversos raros ou a longo prazo sobre uma população de doentes muito maior e durante um período de tempo mais alargado do que foi possível durante os ensaios clínicos das fases I-III. A expansão dos dados técnicos após o registo de um novo produto é feita por várias razões, incluindo como requisito da autoridade reguladora por razões de comercialização, realizada por isso pelo patrocinador, ou para expandir o ficheiro do medicamento, por exemplo, as suas interacções, as populações onde foi testado, ou o seu desempenho relativamente a um medicamento comparável.

Acesso ao tratamento

O problema da disponibilidade do medicamento aos participantes do ensaio quando o ensaio termina é alvo de muitas discussões e muitos consideram que um ensaio não é ético se não fornecer um tratamento de seguimento. A Declaração de Helsínquia refere que “... a investigação médica só se justifica se existirem probabilidades razoáveis de que a população, sobre a qual a investigação se realiza, poderá beneficiar dos seus resultados” e que “no final da investigação, todos os doentes que participam no estudo devem ter a certeza de que contaram com os melhores métodos profilácticos, de diagnóstico e terapêuticos disponíveis, identificados pelo estudo”.

Em África, o actual número de principais investigadores formados e qualificados e de pessoal de apoio em ensaios clínicos é ainda pequeno e precisa urgentemente de aumentar, algo que pode ser abordado através da oferta de uma formação de longa duração a nível universitário, pós-universitário e profissional. É um empreendimento caro, mas necessário, e deve ser abordado por todos os parceiros interessados numa base sustentável. Todos os parceiros envolvidos na criação de uma plataforma de investigação clínica sustentável e funcional devem integrar governos africanos, o sector privado, agências bilaterais e multilaterais e fundações filantrópicas. Todos estes parceiros são partes interessadas nas actividades dos centros de investigação em diferentes capacidades e em alturas diferentes. O seu apoio irá ter sucesso se for baseado na confiança e orientado por profissionais que compreendam a dinâmica da investigação clínica, em contextos com poucos recursos (6).

Referências

1. Organisation mondiale de la Santé, *Ann Oncol*. Cancer priorities in developing countries. Ngoma T., 2006, 17(8):9–14.
2. Mellstedt H. Cancer initiatives in developing countries. *Ann Oncol*. 2006, 17(8):24–31.
3. Farmer P et al. Expansion of cancer care and control in countries of low and middle income: a call to action. *Lancet*. 2010, 376:1186–1193.
4. Pollack A. In drug research, some guinea pigs are now human. *NY Times*, 2004, A:1, C:3.
5. Zon R et al. American Society of Clinical Oncology Statement on minimum standards and exemplary attributes of clinical trial sites. *J Clin Oncol*. 2008, 26:2562–2567.
6. Ogutu BR et al. Sustainable development of a GCP-compliant clinical trials platform in Africa: the malaria clinical trials alliance perspective. *Malar J*. 2010, 9:103.
7. Zani B et al. Randomized controlled trials of HIV/AIDS prevention and treatment in Africa: results from the Cochrane HIV/AIDS Specialized Register. *PLoS ONE*. 2011, 6:e28759.
8. Kent DM et al. Clinical trials in sub-Saharan Africa and established standards of care: a systematic review of HIV, tuberculosis, and malaria trials. *JAMA*. 2004, 292:237–242.
9. Orem J et al. Capacity building for the clinical investigation of AIDS malignancy in East Africa. *Cancer Detect Prev*. 2005, 29:133–145.
10. Huo D et al. Population differences in breast cancer: survey in indigenous African women reveals over-representation of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009, 27:4515–4521.
11. Olopade OI. Developing an infrastructure to conduct clinical breast cancer trials in resource poor nations such as Nigeria. BCRF Proposal 2004.
12. Matee MI et al. European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP): the path towards a true partnership. *BMC Public Health*. 2009, 9:249.
13. Zumla A et al. Trials and tribulations of an African-led research and capacity development programme: the case for EDCTP investments. *Trop Med Int Health*. 2010, 15:489–494.
14. Abrams AL. One of a kind--the Pan African Clinical Trials Registry, a regional registry for Africa. *Pan Afr Med J*. 2011, 9:42.
15. Mohammed SI et al. The African Organization for Research and Training in Cancer: historical perspective. *Curr Oncol*. 2012, 19:272–276.
16. Kuepfer I, Burri C. Reflections on clinical research in sub-Saharan Africa. *Int J Parasitol*. 2009, 39:947–954.

SECÇÃO III: COMUNICAR A INVESTIGAÇÃO

Advocacia da investigação: princípios e práticas

Folakemi Odedina, Kwanele Asante-Shongwe, Emanuel Kandusi e Mary Jackson Scroggins

Organização do capítulo

1. Elementos básicos de advocacia da investigação
2. Quadro para a advocacia da investigação: perspectiva de um defensor sobre os princípios das práticas
3. Estudo de caso: factores socioculturais que actuam como barreiras ao tratamento do cancro da mama na África do Sul negra: lições para a África
4. Conclusão

1. Elementos básicos da advocacia para a investigação

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a advocacia é o "esforço para influenciar as pessoas, principalmente os decisores, para criar a mudança, a qual no contexto do controlo do cancro resulta em políticas abrangentes e na implementação de programas eficazes, através de várias formas de comunicação persuasiva"(1). A advocacia da investigação é um dos seis tipos de advocacia, juntamente com os outros, que são a política, a educação, a sensibilização da comunidade, o apoio e a mobilização de recursos (2). A advocacia da investigação sobre o cancro tem como objectivo garantir que a investigação se adapte às prioridades dos doentes com cancro (2). As actividades dos defensores da investigação compreendem:

- Estimular questões de investigação, participando numa equipa de investigação que elabore protocolos de bolsas e investigação;
- Proteger os participantes na investigação, através da participação em painéis de avaliação das bolsas e nas Comissões de Avaliação Institucional (IRB), procedendo à revisão dos protocolos de investigação;
- Ajudar no recrutamento e retenção dos participantes na investigação biomédica;
- Auxiliar na interpretação dos resultados do estudo para uso do doente ou do público;
- Promover a divulgação dos resultados da investigação aos doentes e ao público em geral.

Embora a advocacia do cancro esteja no início em África, a advocacia da investigação é uma área de prática activa no continente. Numa avaliação de organizações africanas de advocacia, Odedina, Rodrigues e Raja (3) constataram que cerca de 72% das organizações participantes se dedicavam à advocacia da investigação. Para o cancro, este é um grande passo na direcção certa para fomentar a investigação apropriada que irá abordar as necessidades dos doentes com cancro. No entanto, ainda há muito trabalho a fazer, especialmente no que diz respeito à protecção dos participantes na investigação, seu recrutamento e retenção, bem como à divulgação dos resultados da investigação.

2. Quadro para a advocacia da investigação: perspectiva de um defensor sobre os princípios e práticas

Considerando que o sistema de investigação em África se está a desenvolver e a ganhar força, este é o momento oportuno para introduzir a advocacia da investigação como componente das estruturas de investigação continentais. O quadro para a advocacia da investigação em África pode ser desenvolvido com base na experiência e infra-estruturas para a advocacia da investigação em países desenvolvidos, como os Estados Unidos. No entanto, espera-se que as modalidades de advocacia da investigação nos países africanos sejam diferentes das dos países desenvolvidos e que estejam em sintonia com as normas, culturas, religiões, linguagem nacionais e regionais e processos de apoio. Todavia, a estrutura essencial de advocacia para África pode fundar-se nos princípios que contribuem para o sucesso e influência do doente e para a advocacia da investigação nos EUA.

Princípios básicos da advocacia da investigação: argumentos

A advocacia do doente não é um conceito novo em África, mas está na sua fase inicial de desenvolvimento, com os grupos que despontam na paisagem da saúde, como a Breast Cancer Association of Nigeria, Tanzania 50 Plus Campaign, e People Living with Cancer. Tais grupos e a crescente capacidade de investigação continental são reforçados através do trabalho de organizações como a Organização Africana para a Investigação e Formação em Oncologia (AORTIC). A advocacia da investigação é fundamental para a prevenção e controlo do cancro, uma vez que irá fortalecer o processo de investigação, mudar a forma como os investigadores vêem os doentes, considerar as necessidades do doente e mantê-los no centro da reflexão e condução da investigação. Isso ocorre porque os defensores:

- Dão rosto às doenças. Muitos investigadores terão encontrado apenas os doentes mais graves e no seu pior estado.
- Dão voz a todos os doentes e sobreviventes e aumentam a consciencialização sobre questões relacionadas com o cancro e ensaios clínicos. As vozes dos doentes são únicas, baseiam-se na experiência e são indispensáveis.
- Fazem perguntas específicas sobre a experiência de viver ou de cuidar de alguém com cancro.
- Criam um sentido de urgência, pela sua própria presença.
- Formam parcerias e relacionamentos mutuamente respeitosos e benéficos com os investigadores.
- Suscitam esperança nos doentes com cancro e nas suas famílias.

Sem dúvida, os resultados da advocacia da investigação, que é mais focalizada em questões importantes para os doentes, mais amiga dos doentes, têm mais probabilidades de recrutar participantes informados, aumentando, assim, a perspectiva de benefício para os doentes.

O quadro para a advocacia da investigação é baseado numa parceria entre defensores e investigadores; assim, a advocacia da investigação deve ser vista como sendo fundamental para a investigação centrada no doente e acumulável. No entanto, a advocacia da investigação não é fácil, não é para pessoas que se desencorajem facilmente e requer investimentos significativos de tempo e de esforço. Também requer defensores dedicados, uma rede de advocacia de apoio e um sistema de investigação, formação e educação para os defensores e investigadores, uma situação de respeito mútuo e aceitação entre os defensores e investigadores, e investimentos e apoio do sector público e do privado. Para promover o crescimento e a influência de uma rede de defensores da investigação

afrocêntrica viável, o quadro para a advocacia da investigação deve ser específico do país e de coordenação Africana, com o apoio e a orientação de países e regiões com estruturas modelares.

Práticas associadas: trabalhar com enquadramento

Uma reserva de voluntários

Para se ter um grupo permanente de defensores eficazes da investigação, deve-se constituir uma reserva de voluntários dispostos e capazes. Os defensores da investigação podem vir de qualquer camada social; muitos deles começam como apoiantes, a sensibilizar a comunidade, a educar, a interceder junto dos políticos ou na angariação de fundos. Seja qual for a sua rota de entrada na advocacia, são cidadãos comuns, tais como:

- doentes, sobreviventes, familiares e cuidadores,
- formandos curiosos e disponíveis, com ou sem formação médica,
- contactos na comunidade que sabem ler, escrever ou falar a língua das populações representadas ou servidas,
- membros de grupos de advocacia da saúde ou outros esforços activistas,
- cientistas e médicos pessoalmente afectados pelo cancro,
- outras pessoas interessadas, com tempo suficiente e empenhamento na advocacia da investigação.

Formação contínua e educação

Muitas pessoas sentem-se atraídas pela advocacia, através da experiência pessoal ou familiar com o cancro. Entram para a advocacia sem uma experiência formal. Assim, a formação e a educação são muito importantes para prepará-las para a advocacia da investigação. A formação pode ocorrer por meio de uma aprendizagem independente e a educação informal através da interacção com outros defensores, uso de recursos *online*, programas de formação formais de advocacia, presença e participação em reuniões científicas, trabalho em rede com outros defensores e formação prática com um defensor experiente. A combinação de técnicas formais e informais de formação é a melhor forma de preparação para a advocacia da investigação.

Oportunidades para melhorar competências e trabalhar

Uma vez formados, os defensores da investigação podem crescer em competência e influência, oferecendo perspectivas do doente e mantendo firmemente a focalização nos doentes. Trabalharão em comissões de ética, em painéis para avaliação do conceito e do protocolo de investigação, em equipas de investigação, em painéis de financiamento de bolsas e em outros grupos orientados para a investigação. Apesar das suas oportunidades e responsabilidades poderem variar em todo o continente, sempre haverá oportunidades de advocacia se houver defensores empenhados e preparados, dispostos a partilhar as suas experiências colectivas, a ser persistentes mas concisos ao fornecer o ponto de vista dos doentes, a demonstrar a profunda preocupação e paixão e a construir relacionamentos em vez de marcar território. Os defensores da investigação devem preocupar-se sempre em garantir os melhores benefícios e resultados para os doentes.

Atenção centrada nos doentes

Ao concentrarem-se nos benefícios e resultados para o doente, os defensores da investigação também se concentram em tipos específicos de problemas e, muitas vezes, apresentam comentários e preocupações como perguntas. Por exemplo, podem perguntar:

- O que significa esta investigação em termos de atendimento, qualidade de vida ou sobrevivência?
- Será que os resultados da investigação podem mudar a prática ou contribuir para as opções de tratamento?
- Será que o ensaio inclui disposições para superar possíveis barreiras à participação do doente, tais como a distância do local do ensaio, frequência das visitas, custos adicionais e questões relacionadas com a língua e a cultura?
- Quem vai fornecer os medicamentos experimentais?
- Haverá um custo para os participantes no ensaio?
- O medicamento será fácil de tomar ou administrar fora da clínica ou do hospital?
- Será que os participantes no ensaio são capazes de trabalhar ou assumir responsabilidades domésticas, estando envolvidos no ensaio?
- Quem e que grupos, documentos ou procedimentos protegerão os interesses e a segurança dos participantes no ensaio?

Ninguém está em melhor posição para fazer estas perguntas ou está mais interessado do que os doentes e os seus defensores.

Verificação da realidade: avaliação da advocacia da investigação em África

Avaliar a viabilidade e as realizações

Os esforços de formação e do primeiro ano do African Cancer Advocates Consortium (ACAC) respondem à pergunta de se é possível estabelecer uma rede de advocacia africana viável. O ACAC foi formado com 51 sócios fundadores, depois do seminário internacional sobre a advocacia do cancro para os países africanos, realizado durante a conferência AORTIC 2011. No seu primeiro ano, os membros do ACAC permaneceram empenhados, trabalhando em várias iniciativas. Por exemplo, foram essenciais no fornecimento de estudos de caso para o *Cancer advocacy training toolkit for Africa*, publicado pela AORTIC, a African Oxford Cancer Foundation (AfrOx), a European Society for Medical Oncology e a Union for International Cancer Control (3). Além disso, a liderança ACAC alerta proactivamente os defensores africanos para a educação sobre advocacia e oportunidades de formação. O ACAC é o começo de uma rede robusta, com representação regional e de subespecialidade, incluindo a advocacia da investigação. Numa mensagem aos utilizadores do conjunto de instrumentos, David Kerr, fundador e administrador da AfrOx, observou que "Uma das formas mais importantes de sentirmos que podemos ajudar a reduzir a incidência do cancro em África é trabalhar com organizações africanas de advocacia, para ajudar a educar e a defender a luta contra o cancro nos seus países"(4).

A advocacia da investigação é viável e exequível: a existência de grupos de advocacia activos, o apoio da AORTIC e seminários que oferecem formação em todas as subespecialidades da advocacia, o modelo diferente do ACAC, tanto a nível regional como de subespecialidade, e o conjunto de instrumentos servem como prova antecipada.

Resposta a necessidades urgentes

Entre as necessidades mais urgentes no desenvolvimento da advocacia da investigação sustentável e sólida na África encontram-se:

- Esforços de consciencialização pública que colocam o cancro na lista de prioridades das questões de saúde em África;
- Uma estrutura de investigação que apoia e incorpora a advocacia de investigação como uma componente central de valor acrescentado;
- Recrutamento activo e desenvolvimento de um núcleo e um grupo de doentes interessados e outros activistas;
- Programas de formação contínua elaborados, em parte, através da colaboração e partilha de interesses entre grupos de advocacia em todo o continente e de outras regiões do mundo;
- Parcerias mundiais entre defensores, investigadores e clínicos.

3. Estudo de caso: como os factores socioculturais constituem barreiras no tratamento do cancro da mama na África do Sul negra: lições para a África

Introdução

O cancro da mama é o mais vulgarmente diagnosticado e a principal causa de morte por cancro entre as mulheres na África Austral, com 9 000 casos e 4 500 óbitos em 2008 (5). A Declaração de Dakar, publicada pela AORTIC em 2011, considera a dura realidade da incidência crescente de cancro no continente Africano (6). São necessários esforços concertados para implementar estratégias de controlo do cancro, adequadas aos contextos socioculturais e aos recursos materiais africanos. Para serem eficazes e sustentáveis, todas as intervenções se devem basear no conhecimento da investigação e serem conduzidas com a plena participação e colaboração de doentes africanos com cancro e criar organizações de base comunitária sobre o cancro. O caso sul-africano aqui relatado é um exemplo do papel da advocacia da investigação do doente com cancro da mama.

O caso da investigação centrada no doente: estudo de caso de cancro da mama

Num estudo intitulado "Isso faz de mim uma mulher?: O cancro da mama, decisões sobre mastectomia e reconstrução mamária entre as mulheres das minorias sexuais", Rubin e Tanenbaum (7) comentam sobre os pressupostos sexistas e heterossexistas, muitas vezes incorporados no tratamento médico do cancro da mama, e em especial da mastectomia. O estudo aborda as três questões pertinentes que o trabalho de advocacia do doente de BreastSens centra em: (a) identificar as principais razões por que as mulheres indigentes negras do Soweto comparecem à primeira consulta, quando o cancro da mama já se encontra em estado avançado, (b) estabelecer qual o principal decisor a convencer o doente a fazer ou não uma mastectomia e, (c) avaliar o impacto de factores socioculturais e práticas médicas paternalistas no comportamento das mulheres que procuram de tratamento.

BreastSens é uma organização não-governamental de advocacia para o cancro da mama dedicada, a promover a voz de doentes com cancro da mama indigentes no bairro do Soweto de Joanesburgo. A organização realizou três encontros em grupo com mulheres do Soweto na sua rede de atendimento, para saber mais sobre as experiências vividas de cancro da mama associado à perda da mama. Estes encontros foram realizados dentro de um contexto sociocultural no qual as fragilidades do corpo das mulheres são altamente estigmatizadas e não comentadas. Dez mulheres com idades entre 26 e 46 anos participaram de sessões informais de uma hora de duração, durante as quais partilharam narrativas sobre o tema "O cancro da mama em África: os meus seios fazem de mim uma mulher? – casamento ameaçado e possibilidades de reprodução".

Apesar de muitas mulheres africanas indigentes viverem em ambientes urbanos, os sistemas de crenças socioculturais indígenas ainda têm muita influência na vida diária, incluindo a forma como as mulheres gerem as suas necessidades de saúde.

A crença em feitiçaria e bruxaria está profundamente enraizada e não é incomum entre as pessoas instruídas nem entre as pobres. Este sistema de crenças aparentemente dualista é visível no comportamento das pessoas em busca de saúde, em que a biomedicina ocidental e hospitais e clínicas modernos são populares e amplamente utilizados, juntamente com os serviços de curandeiros tradicionais. Na sua maior parte, as pessoas são capazes de gerir a coexistência com o que são essencialmente tradições religiosas logicamente inconsistentes (8,9).

Considerando-se o contexto sociocultural africano e o quadro descrito nas palavras da feminista Nombulelo Gasa sobre o fato de os corpos das mulheres africanas serem altamente contestados nas sociedades africanas, torna-se pertinente que as campanhas de sensibilização sobre o cancro da mama e de gestão de doenças ou tratamento sejam enquadradas de forma diferente das campanhas em países industrializados. A nossa premissa é de que os esforços de controlo da doença realizados na África do Sul e no continente africano devam ser culturalmente adequados para serem bem-sucedidos. As mulheres africanas constituem o maior grupo populacional na África do Sul, 64,2% da população total.

As considerações sobre beleza e a aparência física muitas vezes sobrepõem-se às necessidades de cuidados de saúde entre as mulheres na faixa etária dos 20 - 35 anos. A possibilidade de poder casar-se é uma questão fundamental nesta faixa etária, e a pergunta mais frequente em sessões de aconselhamento é: "Quem é que se vai casar comigo, sem peito", como perguntou Zoleka, de 29 anos. É muito difícil aconselhar uma jovem cuja principal razão para se lamentar é a perda do seu futuro, como noiva, esposa e mãe, especialmente no contexto cultural patriarcal africano, em que a capacidade de reprodução define tanto a feminilidade quanto a masculinidade. Um homem é um homem de verdade se puder procriar. Por conseguinte, um bom homem deve encontrar uma boa mulher para ter filhos e garantir a continuidade do nome da família.

Leclerc-Madlala et al. (10) descreveram adequadamente como a posição e o lugar da mulher são socioculturalmente definidos nas sociedades tradicionais africanas, incluindo na África do Sul:

Ainda hoje as mulheres estão muito conscientes das prescrições culturais para mostrar respeito pelos maridos e sogros. A plena aceitação da mulher numa família patriarcal só acontecia com o nascimento do seu primeiro filho e, em particular, quando a criança era um rapaz. A partir de então, a cultura diz que o modo de alguém se dirigir a uma mulher dentro de casa já não é utilizando termos que signifiquem "jovem esposa", mas um termo que signifique "mãe de fulano ou beltrano". Como mãe de uma criança de um determinado lar e linhagem, uma mulher era então mais plenamente integrada e aceite na família de seu marido. Estas

prescrições continuam a fundamentar maneiras de pensar sobre o casamento, a maternidade e o papel da fertilidade e da criança na sociedade.

As campanhas de mensagens de laço cor-de-rosa do cancro da mama, inspiradas na cultura ocidental, não reconhecem ou incorporam o aspecto crítico da experiência vivida pelas mulheres africanas indigentes de deferência para com a autoridade masculina externa, sobre assuntos relativos à fertilidade e à reprodução. Os seios dentro do contexto sociocultural africano tradicional não são objetos sexuais, mas são considerados como uma fonte de alimento naturalmente saudável para os filhos. Uma participante nas narrativas do Soweto explicou o seu trauma pela perda da mama, de acordo com esta referência cultural: "Todas as pessoas no meu bairro costumavam chamar-me 'Nyanya', como os bebés em amamentação chamam carinhosamente aos seios das suas mães. Portanto, lidar com a perda de uma mama devido ao cancro é complicado para essas mulheres, especialmente para 17 milhões, que vivem nas zonas rurais do país. Para as mulheres rurais, a perda da mama não é apenas uma questão privada e pessoal, afecta também as suas redes familiares alargadas. A perda da mama de uma jovem donzela é uma perda potencial patrilinear para seu pai ou tios maternos, que são tradicionalmente os beneficiários da "lobola" paga pela mão dela como dote de casamento. Leclerc-Madlala et al. (10) explicam o valor sociocultural da patrilinearidade com a riqueza da noiva como se segue:

O casamento é legitimado em todas estas sociedades com a transferência de riqueza da noiva da família do marido para a família da esposa, o que tradicionalmente assume a forma de gado. Com esta transferência um homem e a sua família obtêm consideráveis direitos jurídicos sobre a sua esposa e os seus filhos. As crianças nascidas de uma união foram e são consideradas filhas do pai, e a linhagem é traçada através dos homens. Apesar de várias pressões históricas e modernas continuarem a minar esses arranjos sociais tradicionais, o sistema combinado de poligamia, patrilocalidade e patrilinearidade com a riqueza da noiva continua a ter repercussões e influências importantes na natureza das relações conjugais e nas relações sociais em geral (p. 15).

O caso de Nosipho é talvez o melhor retrato da complexidade da visão africana sobre o cancro da mama e o género. Ela era uma mãe de 36 anos de idade, com três filhos, grávida de seu quarto filho, quando lhe foi diagnosticado cancro da mama, em Dezembro de 2010. Nosipho estava no seu primeiro trimestre de gravidez e o diagnóstico de cancro da mama tinha implicações directas para o feto. O médico informou-a da sua doença, que o seu cancro era receptor hormonal positivo, o que significava que ela estava a correr um risco elevado de crescimento da doença e propagação sistémica rápidos. Foi recomendada uma interrupção da gravidez electiva, para maximizar a eficácia do seu tratamento de quimioterapia. A sogra da Nosipho era uma enfermeira recém-aposentada que fizera ela mesma um tratamento ao cancro da mama, incluindo uma mastectomia, seis meses antes do diagnóstico da nora. A narrativa de Nosipho e da sua sogra é um claro exemplo da dualidade de sistemas de crenças a que Leclerc-Madlala et al. (10) se referiram, em relação aos hábitos de tratamento médico das mulheres africanas. Apesar de sua educação, da longa carreira como enfermeira, da sua recente mastectomia e tratamento sistémico, a sogra viu o diagnóstico de Nosipho e aconselhou a interrupção da gravidez, como prova evidente de feitiçaria e da ira dos ancestrais que se abateram sobre ela que era a matriarca da família. Estava convencida de que ela e a sua família estavam a ser punidas e que a raiva dos seus antepassados se estava a manifestar, através de um ataque contra os seios, o órgão de nutrição, um ataque directo à gravidez (a perda de uma vida jovem ainda no útero) e o peito da sua nora (que ainda estava no auge de seus anos reprodutivos).

Leclerc-Madlala et al. (10) acrescentam que "Como nora, Nosipho está sujeita a inúmeras instruções para demonstrar "respeito" que definem a forma como deverá interagir e subordinar-se aos membros da família do seu marido... "Foi essa deferência que a sogra de Nosipho solicitou, quando pediu que a jovem noiva participasse num ritual de purificação da família e numa cerimónia sacrificial de oferendas, para aplacar a ira dos ancestrais, antes de se submeter à sua interrupção de gravidez iminente, recomendada por profissionais biomédicos ocidentais. No que respeita à mulher mais velha, a esfera materna combinada da família estava sob ataque, manifestada através do seu cancro da mama e conseqüente perda da mama, a perda de um feto (um neto), insistiu, e o posterior diagnóstico da nora que indicava uma mastectomia.

É difícil avaliar o trauma psicológico imenso que as duas mulheres sofreram. Trabalhar com a jovem realçou diretamente os complexos desafios individuais, familiares e socioculturais enfrentados pelas mulheres que vivem em ambientes sociais paralelos. Com apenas seis meses separando o diagnóstico de cancro da mama de Nosipho do da sua sogra, os seus mundos divergentes mas intrinsecamente ligados foram postos em conflito directo, pois a mulher mais jovem procurou afirmar a sua independência de género e lidar com as suas necessidades biomédicas urgentes, enquanto que a mulher mais velha procurou as suas raízes socioculturais africanas para lidar com os vários traumas físicos e psicológicos causados pelo cancro da mama. Surgiu um grande conflito entre as duas mulheres, no momento em que a sua experiência comum com o cancro deveria ter sido um laço delicado que as unisse.

Campanhas de sensibilização laço cor-de-rosa, e literatura que não inclui experiências vividas por mulheres africanas que lidam com o cancro da mama em ambientes pobreza e de outras pressões psicossociais, tornam mais difícil para essas mulheres lidar com o trauma físico e psicológico. Isto porque os seus medos, tristezas e múltiplas perdas não são reconhecidos no diálogo habitual sobre o cancro da mama. É inquietante que os preconceitos de idade, de classe social e racial continuem a existir e a afetar mulheres jovens como Nosipho. As mulheres africanas indigentes não podem ser relacionadas com os depoimentos sobre cancro da mama e coragem na adversidade dos modelos dos Estados Unidos e do estilo europeu, porque as testemunhas descritas na literatura vivem num ambiente social muito diferente: são na maioria brancas, com mais de 55 anos de idade, donas de casa sem carências económicas e educadas.

Discussões informais com as mulheres nos bairros populares descobriram e destacaram testemunhos únicos de desafios socioculturais, socioeconómicos e religiosos, que impedem a procura de tratamento precoce para o cancro. Vimos os desafios intrincados que Nosipho enfrentou para negociar os seus dois mundos, abrangendo o seu estado civil sociocultural africano e o seu estatuto profissional de jovem livre. Ela percebeu os seus direitos sobre a autonomia do corpo, mas teve que suportar angústia mental para os exercer. Um acompanhamento psicoterapêutico profissional teria sido um benefício para ela e seu parceiro, mas as dificuldades financeiras e a falta de serviços de saúde mental no sector público sul-africano não lhes proporcionou essa opção. Da mesma forma, a falta de acesso aos serviços gerais de oncologia é enfrentada por mulheres e homens que vivem com cancro em todo o continente africano.

4. Conclusão

Os defensores da investigação têm um papel fundamental a desempenhar no diálogo sobre controlo e tratamento do cancro em África. Eles trazem uma riqueza da sua experiência vivida com a doença, juntamente com uma base de compreensão única das comunidades locais. De grande importância são as narrativas dos doentes, muitas vezes retiradas de investigações académicas tradicionais. O enquadramento e as experiências partilhadas neste capítulo fornecem diretrizes para advocacia da investigação em África. Um quadro ideal deve incluir cinco características importantes: (a) as parcerias entre os defensores e investigadores, (b) o apoio público e privado e o investimento, (c) um sistema de investigação que valorize o contributo do doente e incorpore a advocacia da investigação, (d) um fluxo regular de cidadãos dispostos e capazes de serem defensores da investigação e (e) a formação contínua e a preparação dos defensores. No entanto, o sucesso da advocacia da investigação reside na estrutura do compromisso de um envolvimento significativo.

Os defensores podem e vão fazer a diferença na consciencialização, prevenção, incidência, tratamento e resultados do cancro em toda a África. A única exigência é a acção, afastando-se da retórica que pede urgência e a formulação habitual de recomendações e grandes declarações para medidas práticas, atribuição de acções, colaborações sensatas e implementação de boas práticas. O apelo à acção em África é dispor de defensores da investigação do cancro: (a) representados em equipas de investigação que desenvolvam protocolos de bolsas de estudos e de investigação, (b) como revisores em painéis de avaliação de bolsas para o cancro, (c) activamente envolvidos na revisão de protocolos de investigação, através de comissões institucionais de revisão; (d) que apoiem os esforços de recrutamento e retenção dos participantes na investigação, (e) que interpretem os resultados do estudo para o público e (f) que divulguem activamente os resultados da investigação oncológica para a prevenção e o controlo eficazes da doença. Tudo isso é viável, exequível e necessário.

Referências

1. Organisation mondiale de la Santé. *Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes*. Module 6. ISBN 92 4 154752 9, Geneva, Switzerland, 2008.
2. Emerging Solution Cancer Information and Support Network. Advocacy. http://www.cisncancer.org/advocacy/types_of_advocacy.html (accessed 19 Oct 2011).
3. *Cancer Advocacy Training Toolkit for Africa* ([http://www.aortic-africa.org/images/uploads/AdvocacyToolkit\(Web\).pdf](http://www.aortic-africa.org/images/uploads/AdvocacyToolkit(Web).pdf))
4. Kerr D. Message from Africa Oxford Cancer Foundations founder and trustee professor David Kerr. In: Godfrey E, ed. *Cancer advocacy training toolkit for Africa*. Oxford: Africa Oxford Cancer Foundation; 2012:3. ([http://www.aortic-africa.org/images/uploads/AdvocacyToolkit\(Web\).pdf](http://www.aortic-africa.org/images/uploads/AdvocacyToolkit(Web).pdf))
5. Société américaine du cancer. *Cancer in Africa Atlanta American Cancer Society, 2011*.
6. Communiqué de presse sur la Déclaration de Dakar, novembre 2011 www.aortic-africa.org, visité le 4 janvier 2013.
7. Rubin L, Tanenbaum M. Does that make me a woman? Breast cancer, mastectomy, and breast reconstruction decisions among sexual minority women. *Psychology of Women Quarterly*, 2011, 35(3):401–414,
8. Hopa M, Simbayi LC, Du Toit C. Perceptions on integration on traditional and western healing in the new South Africa. *South African Journal of Psychology*, 1998, 28(1):8–14.
9. Mzimkulu KG, Simbayi LC. An investigation of perspectives and practices of Xhosa-speaking African traditional healers when managing psychoses. *International Journal of Disability, Development and Education*, 2006, 53(4):417–431.
10. Leclerc-Madlala S, Simbayi LC, Cloete A. Socio-cultural aspects of HIV/Aids in South Africa. In Rohleder P et al., eds. *HIV/AIDS in South Africa 25 years on*. 13 DOI 10.1007/978-1-4419-0306-8_2, Springer Science+Business Media, LLC 2009.

Capítulo 12

Divulgação da Investigação

Timothy R Rebbeck e Isaac F Adewole

Organização do capítulo

1. Princípios gerais da divulgação da investigação
2. Questões que o investigador deve colocar
3. Maximização do sucesso da publicação
4. Redacção do manuscrito
5. Autoria
6. Ética na divulgação da investigação
7. Conflito de interesses
8. Processo editorial
9. Resumo

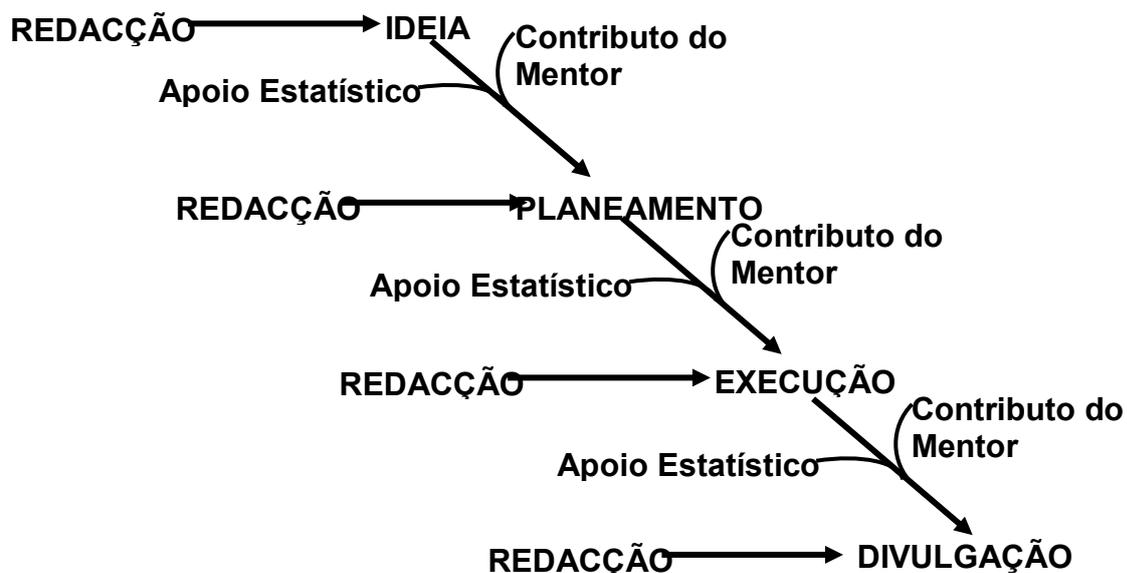
1. Princípios gerais da divulgação da investigação

A divulgação da investigação é parte integrante do processo de investigação. Envolve a comunicação dos resultados da investigação a outros cientistas, à comunidade abrangida pelas investigações, aos decisores políticos e a outros que possam vir a beneficiar do conhecimento obtido na investigação.

Como mostra a Figura 1, o processo de divulgação da investigação não se limita às fases finais da investigação, mas é uma actividade contínua que culmina numa apresentação oral ou na preparação de um resumo, numa apresentação em cartazes, num manuscrito ou qualquer outro produto. O processo abrange todas as etapas da investigação, desde a concepção de uma ideia de investigação, passando pelo planeamento e execução do estudo e redacção do relatório, até à divulgação final formal dos resultados. A Figura 1 identifica os contributos essenciais para cada etapa ao longo do ciclo de investigação. O primeiro é o apoio estatístico, incluindo a concepção do estudo epidemiológico, considerações sobre a potência e o tamanho da amostra e considerações sobre análise estatística. O contributo de colegas técnicos de estatística e epidemiologistas deve ser incorporado no início e revisto regularmente no processo de investigação, a fim de se obter um produto de investigação que possa ser eficazmente difundido, por exemplo, sob a forma de publicações de investigação de alta qualidade. Os conselhos de mentores são um contributo crucial, em particular para jovens investigadores. Tais mentores podem incluir conselheiros académicos que fornecem orientação sobre o melhor processo de investigação, para maximizar as oportunidades de carreira, e peritos científicos que comentem e participem na investigação. Muitos investigadores podem considerar a redacção de um manuscrito como algo que ocorre na fase final do processo de investigação. No entanto, para otimizar a qualidade do produto final de investigação, a redacção deve ocorrer em todas as fases do ciclo de investigação. A informação sobre os antecedentes, escrita

durante a formação das ideias de investigação, pode ser usada nas secções de introdução e de discussão do manuscrito. O material preparado na fase de "planeamento" do ciclo da investigação pode ser usado na secção do manuscrito sobre materiais e métodos, enquanto o que foi escrito durante as fases de "execução" da investigação poderá ser usado na secção de resultados do manuscrito. Embora provavelmente o manuscrito exija uma discussão aprofundada, a edição e a revisão durante o processo de investigação, bem como a redacção à medida que a investigação avança em vez de esperar pela sua conclusão, podem beneficiar o processo de investigação e melhorar o produto final.

Figura 1: Ciclo de divulgação da investigação



2. Questões que o investigador deve colocar

Logo no início do ciclo de investigação, o investigador deve fazer uma série de perguntas, a fim de garantir uma óptima divulgação dos resultados da investigação. Estas incluem:

Que conclusões podem ser importantes?

Embora não seja possível saber o resultado da investigação, as hipóteses formuladas no início podem orientar o processo de divulgação. Conhecer os resultados possíveis dos testes da hipótese fornecerá orientações para os tipos de reuniões, revistas ou outros meios de divulgação da investigação.

Quem é o público?

Muitas vezes, a comunidade de investigação é o público a que é dirigida a divulgação dos resultados. No entanto, o investigador também pode considerar outros públicos que possam beneficiar com os resultados da investigação. Clinicamente, a investigação clinicamente relevante pode interessar aos médicos que, eventualmente, mudariam a sua prática clínica se a investigação estiver pronta para implementação. Os decisores políticos, também se interessam muitas vezes pela investigação, se a mesma ajudar a orientar a utilização de recursos, tais como despesas de saúde ou o planeamento. Os decisores políticos podem também interessar-se pelas implicações económicas

da investigação na saúde. O público será diferente de um campo para outro, mas a definição do público que pode estar interessado em aprender acerca da investigação pode ajudar a concentrar o tipo de meios de divulgação que o investigador considera, podendo estes incluir meios não tradicionais.

Como é que a investigação deve ser divulgada?

Além de serem publicados como artigos científicos completos, os resultados da investigação podem ser apropriados para divulgação através de outros meios. Estes incluem relatórios curtos, por exemplo, para resultados importantes, mas mais estreitamente definidos; cartas ao editor, por exemplo, para discutir questões anteriormente colocadas numa revista ou para expor aspectos relevantes da investigação que não são passíveis de publicação como artigo completo; editoriais, por exemplo, para fornecer comentários sobre a investigação; e apresentações orais ou por cartazes, por exemplo, para apresentar a investigação a um público de partes interessadas e obter feedback sobre os métodos e resultados da investigação. Considerar a adequação de tudo isto como opções, ao tentar comunicar os resultados da investigação às comunidades relevantes.

3. Maximização do sucesso das publicações

Características de artigos de investigação bem-sucedidos

Os artigos que mais provavelmente serão aceites para publicação têm algumas características em comum. São baseados em hipóteses bem justificadas e bem formuladas e tratam de objectivos específicos bem definidos. Os métodos utilizados são adequados para lidar com estes objectivos. Utilizam medidas bem definidas e bem calibradas, assim como pontos de chegada, empregando sólidos métodos estatísticos. Apesar de isso variar substancialmente por tópico e por área, os melhores artigos deverão conter informações suficientes para contar uma história, ou seja, abordam um sólido conjunto de objectivos. O investigador deve evitar a tentação de dividir partes de um estudo de investigação em muitos artigos menores e menos completos, a fim de obter um grande número de publicações. Os investigadores devem familiarizar-se com bons e maus artigos na sua área, para entenderem a gama de investigações que estão a ser publicadas.

Escolha da revista certa

Focalizar o objectivo da divulgação da investigação é outro factor crítico para o sucesso do investigador e para fazer chegar os resultados da investigação ao consumidor apropriado. A investigação deverá incidir no objectivo de divulgação, identificando as revistas apropriadas nessa área. Com a ajuda de mentores e de outros colegas, pode familiarizar-se com revistas que publicam artigos dessa mesma área. Em alguns casos, essas revistas são patrocinadas por sociedades profissionais a que o investigador ou colegas no terreno pertencem.

Estando o investigador familiarizado com a literatura na área, deverá observar as revistas citadas e que irão publicar trabalhos relacionados com mais frequência do que outras. O investigador deve analisar os documentos que cita no seu próprio trabalho. Essas citações muitas vezes identificam revistas que podem estar interessadas no trabalho do investigador. Ler as "informações para os autores", disponíveis em cada revista, também é uma boa maneira de compreender o seu âmbito.

Deve ser garantida uma ampla divulgação da investigação, em revistas de grande circulação neste século, que não sejam tão importantes como as revistas catalogadas pelo PubMed ou outras bases de dados *online*, embora a maioria das revistas de alta qualidade se inclua em ambas as categorias. Artigos em revistas disponíveis *online* ou através de "acesso aberto" (ou seja, sem

encargos para o leitor), assim como aqueles que podem ser facilmente encontrados através de buscas em bases de dados *online* atingirão o público-alvo.

O investigador deve apresentar trabalhos à "melhor" revista, ou seja, a revista com o maior impacto possível. Apesar de alguns artigos de investigação não serem adequados a revistas de grande impacto, o investigador deve considerar essas revistas para o seu melhor trabalho. Muitas dessas revistas apenas aceitam uma pequena percentagem de apresentações, mas é importante tentar que elas publiquem investigação, para que esta tenha o máximo de visibilidade e a carreira do autor obtenha o maior impacto positivo possível.

4. Redacção do manuscrito

Redigir um manuscrito que resume os resultados da investigação é uma das actividades académicas mais importantes. Analisar cuidadosamente a abordagem da redacção e dedicar tempo suficiente ao trabalho é fundamental para o sucesso académico.

Um obstáculo comum para investigadores que tentam completar um projecto de investigação é a incapacidade de reservar tempo para escrever. A divulgação da investigação, incluindo resumos de comunicações ou documentos e a preparação de apresentações, implica um esforço substancial. O tempo perdido com atrasos devido à revisão ou rejeições do manuscrito ou à sua apresentação deve ser integrado no calendário do processo de divulgação da investigação.

Como é que um investigador, em particular se for muito ocupado, encontra tempo para concluir a investigação, a ponto de poder publicar um artigo? A Figura 2 sugere uma estrutura para ajudar o investigador a determinar a forma de reservar tempo para a divulgação da investigação. A Figura 2 apresenta uma tabela de contingência 2 x 2, com dois eixos que definem tarefas como "importante" ou "urgente". As tarefas que são importantes e urgentes (célula A), como a assistência ao doente e as responsabilidades familiares, devem ser tratadas e não devem ser facilmente eliminadas. As tarefas urgentes, mas não importantes (célula B), também podem ser inevitáveis, mas se o tempo gasto com elas puder ser limitado, mais tempo restará para as outras necessidades académicas, de maior prioridade.

Figura 2: Priorização das actividades de investigação

		<i>Importante?</i>	
		Sim	Não
<i>Urgente?</i>	Sim	A	B
	Não	C	D

5. Autoria

O debate sobre a autoria deve ocorrer no início do processo de investigação. O acordo sobre quem são os autores elegíveis e o contributo necessário para ser nomeado como autor podem evitar mal-entendidos e confusões sobre o papel de cada indivíduo no processo de investigação. A autoria é geralmente dada àqueles que prestam contributo intelectual significativo e contribuem para a elaboração do manuscrito. Esses contributos podem incluir informações técnicas, tais como o desenvolvimento de métodos ou a aquisição de dados e informações científicas, incluindo a concepção e desenho do estudo e a análise e a interpretação dos dados. Contribuir para a redacção e aprovação do manuscrito deve ser um critério a cumprir por todos os autores. Uma regra de ouro é que cada autor deva poder assumir a responsabilidade pública das suas partes apropriadas do artigo e explicar a mensagem geral da investigação. Cada equipa de investigação deve definir quem será listado como autor ou quem vai ser mencionado nos agradecimentos. Muitas revistas têm critérios para a determinação da autoria, e estas directrizes devem ser seguidas de perto.

6. Ética na divulgação da investigação

A prática da ética na divulgação da investigação é importante, não só para manter a integridade da literatura, mas também para garantir que a carreira e a reputação do investigador estão protegidas. É fundamental publicar um resultado apenas uma vez; a publicação duplicada da mesma investigação não é apropriada. Se a investigação relatada num artigo for relevante para um outro artigo, ela deve ser citada e não repetida nesse novo artigo.

Podem ocorrer erros inocentes na investigação. Estes podem ser corrigidos através de uma errata ou de emendas à investigação publicada. Os pequenos erros, incluindo erros tipográficos ou afirmações incorrectas, podem constar de errata. O investigador é obrigado a contactar o editor da revista na qual a investigação foi publicada para denunciar tais erros. Erros mais graves que comprometam toda a mensagem do artigo podem exigir a retirada do artigo. Cabe ao investigador denunciar esses problemas quando são encontrados. Muitas revistas têm agora um software sofisticado para identificar o material publicado anteriormente, em geral no momento da apresentação, e têm meios para detectar plágios e qualquer outra má conduta científica. Nunca é do interesse do autor fornecer dados incorrectos, plagiados ou fraudulentos.

7. Conflito de interesses

Pode surgir um conflito de interesses se um autor tiver relações financeiras ou outras que possam influenciar a apresentação da investigação ou pôr em causa a sua seriedade. Por exemplo, a investigação publicada por autores que possam obter lucros financeiros com os resultados seria considerada como um conflito de interesses. Os conflitos de interesses podem também ser associados a relações pessoais, tais como laços familiares ou fontes de apoio ao projecto. Os conflitos de interesses não impedirão o investigador de publicar o seu trabalho, mas todos os potenciais conflitos devem ser revelados no momento da apresentação do manuscrito. A maioria das revistas exigirá declarações de todos os autores sobre conflito de interesses.

8. Processo editorial

Cada disciplina e revista de investigação terá normas e práticas editoriais ligeiramente exclusivas, mas existem alguns princípios gerais que são comuns à maioria das publicações na área da oncologia. Normalmente, após a apresentação (geralmente *online*) o manuscrito é encaminhado para um editor para revisão. O editor irá considerar se o manuscrito se inclui no âmbito da revista, se tem impacto suficiente para que a revista tenha interesse na sua publicação e se é provável que seja aceite para publicação por não conter falhas óbvias nem graves. Em alguns casos, a decisão de "rejeitar sem avaliação" é tomada, se o manuscrito não obedecer aos critérios iniciais do editor. Esta decisão pode ser angustiante para o autor, mas, de fato, uma decisão rápida é útil para os autores, pois não atrasa a apresentação do manuscrito a uma outra revista. Em muitos casos, a decisão de "rejeitar sem avaliação" não significa que o manuscrito seja de má qualidade; pode acontecer apenas que o manuscrito não se integre no âmbito da revista.

Se o editor considerar o manuscrito de interesse para a revista, serão designados um ou mais revisores para avaliar o seu conteúdo. Estes indivíduos são especialistas na área e têm qualificações para rever os métodos, resultados e conclusões encontrados no manuscrito. Em alguns casos, um terceiro revisor poderá ser solicitado se os dois revisores não concordarem com a decisão; poderá ainda ser necessário um revisor estatístico para a análise dos dados.

Uma vez que a revisão pelos pares estiver concluída, será tomada uma decisão. As categorias dessas decisões variam de acordo com a revista, mas em geral as mensagens são as mesmas:

- Aceitar como está: o manuscrito é aceite para publicação sem revisões. Esta decisão geralmente não é normal.
- Aceitar com pequenas revisões: O manuscrito pode ser aceite, mas são necessárias algumas pequenas mudanças antes da publicação. Esta decisão também é relativamente rara.
- Exigir grandes revisões: o manuscrito tem pontos fortes, mas há questões importantes que devem ser abordadas pelos autores, antes que o manuscrito seja aceite para publicação. Os autores geralmente são convidados a rever e reenviar o manuscrito, com a descrição detalhada das alterações efectuadas em resposta aos comentários. Os autores devem abordar todos os pontos da avaliação com respeito e seriedade, mesmo se não concordarem com os comentários do revisor. Geralmente não há nenhuma garantia de que o manuscrito será aceite. O manuscrito revisto pode ser enviado de volta aos revisores originais ou a novos revisores, a critério do editor. O editor pode também tomar uma decisão com base nos comentários, sem dar mais atenção aos revisores.
- Rejeitar: a rejeição geralmente resulta da decisão conjunta dos revisores e do editor. As rejeições são muito comuns em revistas de alto impacto.

As decisões são normalmente tomadas com base numa combinação das críticas dos revisores e na impressão geral sobre a novidade ou a importância da investigação. Um manuscrito pode ser rejeitado, muito embora a concepção do estudo, os métodos e a análise sejam adequados, por se considerar insuficiente o impacto do trabalho.

Os comentários, mesmo no caso de uma decisão de rejeição, são de grande valor para os autores. A revisão forneceu informações importantes sobre como melhorar o manuscrito, que podem ser valiosas para a investigação em curso do investigador ou para outras apresentações à mesma revista ou outras.

Como é que um autor lida com a rejeição de um manuscrito? Em primeiro lugar, todo autor, até mesmo o cientista mais conhecido e respeitado, já teve um manuscrito rejeitado. Se o manuscrito for rejeitado, sem revisão, deve ser reformulado e enviado a outra revista. Se for rejeitado após revisão, as informações obtidas nos comentários deverão ser usadas para melhorar o manuscrito. Se houver evidência de que a rejeição deve ser contestada porque se baseou em comentários inadequados, incluindo parcialidade ou possível comportamento antiético, o editor deve ser notificado sobre essa preocupação. A refutação de uma rejeição deve basear-se em factos e levada ao conhecimento do editor com o devido respeito. Não é aconselhável que o autor faça afirmações e ameaças severas ou pouco profissionais na refutação apresentada.

9. Resumo

A divulgação da investigação é uma parte fundamental do processo de investigação. A investigação não tem valor para as comunidades académica, clínica, de saúde pública ou política se os seus resultados não forem devidamente comunicados ao público certo. É necessário que as várias vias de divulgação sejam consideradas numa fase inicial e posteriormente, a fim de maximizar o valor da investigação.

Apêndice

Autores colaboradores

Adekunle M Adesina, MD, PhD

Professor of Pathology, Immunology and Pediatrics-Hematology/Oncology
Medical Director, Neuropathology and Molecular Neuropathology
Texas Children's Hospital
Baylor College of Medicine
One Baylor Plaza, Room 286A
Houston, TX, USA

Professeur Isaac F Adewole

Président de l'Organisation africaine pour la recherche et la formation sur le cancer (OAREC)
Vice-Chancellor, Université d'Ibadan
Ibadan, Nigeria

Titilola Akinremi MD, FMCPATH, MPH

Chief Consultant Anatomic Pathologist
Director, Abeokuta Cancer Registry
Federal Medical Centre
Idi-Aba, Abeokuta, Nigeria

Kwanele Asante-Shongwe, JD

BreastSens
58 Savuti Sands, 1 Naivasha Road
2191 Sunninghill, South Africa

Fotini Betsou, PhD, HDR

Chief, Biospecimen Science
Integrated BioBank of Luxembourg
6 rue Nicolas Ernest Barble
L-1210 Luxembourg

Dr Matthys H Botha

Unit for Gynaecologic Oncology
Stellenbosch University and Tygerberg Hospital
PO Box 19063
Tygerberg 7505, South Africa

Professeur Oliver D Cohen, MD, PhD

Département AGIM, Faculté de médecine
Université Joseph Fourier de Grenoble
Domaine de la Merci
38700 La Tronche, France

Linda B Cottler, PhD, MPH

Associate Dean for Research and Planning
College of Public Health and Health Professions
Dean's Professor and Chair, Department of Epidemiology
College of Public Health and Health Professions and College of Medicine
University of Florida
1225 Center Drive, Room 3107
PO Box 100231
Gainesville, FL, USA

Rebecca DeBoer, MD, MS

Department of Medicine
University of Chicago
5841 S Maryland Avenue, MC2115
Chicago, IL 60637, USA

Professor Lynette Denny MBChB, MMED, PhD, FCOG (SA)

Chair, Department Obstetrics & Gynaecology
H45 Old Main Building
Groote Schuur Hospital
Observatory 7925
Cape Town, South Africa

Adeyinka G Falusi PhD, NPOM, FAS

L'OREAL/UNESCO Laureate (Africa 2001)
Professor of Haematology
President, Sickle Cell Hope Alive Foundation (SCHAF)
House 38, Opposite ABH, UCH
UI PO Box 22772
Ibadan, Nigeria

Michelle O Forson, MD

Centre for Cancer Risk and Global Health
Section of Hematology and Oncology
University of Chicago
5841 S Maryland Avenue
Chicago, IL 60637, USA

Rebecca S Giesecker

Program Coordinator
Center for Global Health
University of Chicago
5841 S Maryland Avenue
Chicago, IL 60637, USA

Serigne M Gueye, FWACS

Professeur titulaire d'urologie, Université
Cheikh Anta Diop
Chef de service d'urologie et d'androgologie
Hôpital général de Grand Yoff (Ex-CTO)
Directeur, IFRU-SF
BP 3270
Dakar, Sénégal

John H Holmes, PhD, FACE, FACMI

Associate Professor of Medical Informatics
in Epidemiology at HUP
Director, Doctoral Program in Epidemiology
Center for Clinical Epidemiology and
Biostatistics
Perelman School of Medicine, University of
Pennsylvania
726 Blockley Hall, 423 Guardian Drive
Philadelphia, PA 19104, USA

Glenn Jones, BSc MD FRCPC MSc BioStatEpi

Oncoradiologie
Trillium Health Partners, Hôpital Credit
Valley
2200 Eglinton Avenue West
Mississauga, ON, Canada

Nathan A Jones, BASc

PhD Pre-Candidate
Macromolecular Science and Engineering
University of Michigan
515 E Jefferson
Ann Arbor, Michigan, USA

Reverend Canon Dr Emamnuel Kandusi

Chair, ACAC Community Outreach Advocacy
Group
Founder, Tanzania 50 Plus Campaign—
Prostate Health Education
PO Box 1854
Dar es Salaam, Tanzania

Rita T Lawlor

ARC-Net Applied Research on Cancer Centre
University of Verona
Piazzale LA Scuro 10
Verona 37134, Italy

Tina Madzima, HBSc

MD Candidate 2016
McGill University
845 Sherbrook Street West
Montréal, ON, Canada

Damali N Martin, PhD, MPH

Global Health Coordinator
Epidemiology and Genomics Research
Program
Division of Cancer Control and Population
Sciences
National Cancer Institute, National
Institutes of Health
Shady Grove Campus
9609 Medical Center Dr, Room 4E108
Rockville, MD, USA

Maimuna E Mendy, PhD

Chef des Services de laboratoire et du
Groupe Biobanque
Bureau du Directeur
Agence internationale de recherche sur le
cancer
150 Cours Albert Thomas
Lyon, France

Trishala Menon, HBSc

Clinical Research Assistant
Radiation Oncology
Trillium Health Partners, Credit Valley
Hospital
2200 Eglinton Avenue West
Mississauga, ON, Canada

Ann Marie Nelson, MD

Joint Pathology Center
606 Stephen Sitter Avenue
Silver Spring, MD, USA

Folakemi T Odenina, PhD

Professor, Pharmaceutical Outcomes and Policy, College of Pharmacy
Research Professor, Radiation Oncology, College of Medicine
Associate Director of Health Disparities, UF Shands Cancer Center
University of Florida
North America VP, AORTIC
PI, Prostate Cancer Transatlantic Consortium (CaPTC), 9200 113th Street
North Seminole, FL, USA

Christopher Olusola Olopade, MD, MPH

Section of Pulmonary and Critical Care
Department of Medicine and the Center for Global Health
University of Chicago
5841 S Maryland Avenue, MC 6076
Chicago, IL 60637, USA

Olufunmilayo I Olopade, MD, FACP

Walter L Palmer Distinguished Service
Professor of Medicine and Human Genetics
Associate Dean, Global Health
Director, Center for Clinical Cancer Genetics
University of Chicago, Medicine
5841 S Maryland Avenue
Chicago, IL 60637, USA

Bakgaki Ratshaa, RN, MNsc (UB)

Senior Research Coordinator
Botswana-UPenn Partnership
PO Box AC 157, ACH Riverwalk
Gaborone, Botswana

Timothy R Rebbeck, PhD

Professor of Epidemiology
Associate Director for Population Science, Abramson Cancer Center
Director, Center for Genetics and Complex Traits
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
217 Blockley Hall
Philadelphia, PA 19104, USA

Peter HJ Riegman, PhD

Pathology
Erasmus MC
Dr Molewaterplein 40
Rotterdam, The Netherlands

Mary (Dicey) Jackson Scroggins

Co-Founder, In My Sister's Care
Partner/Producer, Pinkie Hugs, LLC
112 36th Street, NE
Washington, DC 20019, USA

Andrew P Steenhoff, MBBCh, DCH(UK), FCPaed(SA), FAAP

Assistant Professor of Pediatrics, Perelman School of Medicine
University of Pennsylvania and Children's Hospital of Philadelphia
Associate Country Director and Research Director, Botswana-UPenn Partnership
Botswana: PO Box AC 157, ACH Riverwalk, Gaborone, Botswana
Civic Center Blvd, Suite 1202 ARC,
Philadelphia, PA, USA

D Cristina Stefan, MD, PhD, Professor

Paediatrics and Child Health
Stellenbosch University and Tygerberg Hospital
Francie van Zijl Avenue
Faculty of Medicine and Health Sciences
Clinical Building, Room 2091A, 2nd Floor
Tygerberg, 7505, South Africa.

Edward L Trimble, MD, MPH

Director
Center for Global Health
National Cancer Institute
9609 Medical Center Drive
Rockville, MD, USA

Anne Linda Van Kappel, M Sc, PhD

Département R&D
IMV Technologies
61300 l'Aigle, France

Makeda J Williams, PhD, MPH

International Program Officer
Center for Global Health
National Cancer Institute
9609 Medical Center Drive, Room 3W522
Rockville, MD, USA

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
Escritório Regional Africano
Brazzaville • 2013