

Regulação da Pesquisa Clínica no Brasil: Passado, Presente e Futuro

Dr. Sérgio de Andrade Nishioka*

RESUMO

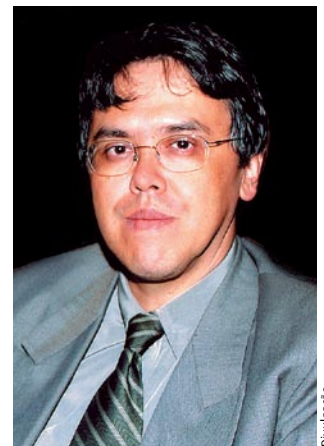
A pesquisa clínica no Brasil passou a ser regulada de forma efetiva a partir de 1996, com a publicação da Resolução n. 196 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que aborda aspectos éticos da pesquisa em seres humanos. Além da avaliação ética, que se baseia naquele regulamento e em uma série de outros que o sucederam, e que é feita por Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) e, em certos casos, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), existem também a avaliação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), feita para estudos com medicamentos e produtos para a saúde com finalidade de futuro registro, e a da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), para estudos com microrganismos geneticamente modificados. Argumenta-se que a pesquisa clínica no Brasil é regulada de forma comparável aos padrões internacionalmente aceitos, mas que o fato de ela necessitar de diversas aprovações faz com que o processo seja lento, o que diminui a competitividade do país no caso de estudos multicêntricos internacionais. Uma avaliação interna de seu funcionamento por CEPs, CONEP e ANVISA, identificando pontos fracos e buscando um melhor desempenho, e uma maior colaboração entre essas instituições, deve facilitar a realização de estudos clínicos no

Brasil, e também permitir que ocorram avanços quanto à regulação dos mesmos.

Palavras-chave: Ética em pesquisa. Pesquisa clínica. Registro. Regulação. Vigilância sanitária.

ABSTRACT

The regulation of clinical research in Brazil started to be properly regulated from 1996, after the publication of Resolution number 196 from the National Health Council (CNS), which regulates research involving human beings from an ethical standpoint. Other than the ethical evaluation, that is made by Research Ethics Committees (CEPs) and, in certain cases, by the National Commission on Ethics in Research (CONEP), there is also a regulatory assessment from the National Health Surveillance Agency (ANVISA), made for trials with drugs and medical devices aimed at future registration applications, and an assessment from the National Technical Commission on Biosafety (CTNBio), for studies with genetically modified organisms. It is argued that clinical research regulation in Brazil is comparable to internationally accepted standards, but the process is slow due to the need for several



Divulgação

* *Médico Infectologista, Mestre em Epidemiologia e em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Doutor em Epidemiologia. Ex-Gerente de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Chefe do Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária, da ANVISA.*

As opiniões expressas neste artigo são de única responsabilidade de seu autor e não refletem, necessariamente, as da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

approvals, what decreases this country's competitiveness in the case of international multicenter clinical trials. An internal assessment of how CEPs, CONEP and ANVISA work, aimed at identifying their weaknesses and improving their performances, as well as more collaboration between them, should make easier the approval of clinical trials in Brazil while also allowing advances in their regulation.

Key words: Clinical research. Ethics in research. Health surveillance. Registration. Regulation.

INTRODUÇÃO

A regulação da pesquisa clínica no Brasil é relativamente recente e, por envolver vários órgãos, seja em nível institucional ou governamental, não é de fácil

compreensão para o não iniciado que pela primeira vez se debruça sobre os diversos regulamentos existentes. Este artigo visa proporcionar ao leitor uma visão de conjunto dessa regulação, dentro de uma perspectiva histórica que explica como se chegou onde estamos, a que se somam uma avaliação crítica do presente e uma discussão sobre cenários futuros. Embora o autor tenha procurado abordar o tema de uma forma balanceada, é possível que o papel da vigilância sanitária na regulação da pesquisa clínica seja avaliado com um pouco mais de profundidade.

O PASSADO

Nesta seção será feito um histórico do arcabouço legal e de regulamentos pertinentes à pesquisa clínica, no qual se chama a atenção para os aspectos mais

importantes de cada norma, e são feitas algumas comparações nos casos de substituição de uma por outra. Essas normas estão relacionadas em ordem cronológica no quadro 1.

Em 1988 publicou-se no Diário Oficial da União a Resolução n. 1 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), de 13 de junho, que aprovava “normas de pesquisa em saúde”. Este primeiro regulamento sobre pesquisa clínica no Brasil já requeria aprovação ética para a realização de ensaios clínicos, mas tem apenas interesse histórico, pois teve impacto prático muito pequeno e acabou sendo revogado pela Resolução n. 196 do CNS, de 10 de outubro de 1996, que “estabelece os requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos”. Por esta resolução fica estabelecido que as pesquisas clínicas devem ter uma

Quadro 1. Principais normas brasileiras pertinentes à pesquisa clínica

Ano	Norma*	Órgão emissor	Pontos principais	Situação
1976	Lei n. 6360	Congresso Nacional	Vigilância sanitária de medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos, correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos	Em vigor
1988	Resolução n. 1	CNS**	Aprova normas de pesquisa de saúde	Revogada
1995	Lei n. 8974	Congresso Nacional	Organismos geneticamente modificados; criação da CTNBio	Em vigor
1995	Decreto n. 1752	Presidência da República	Competência, vinculação e composição da CTNBio	Em vigor
1996	Lei n. 9279	Congresso Nacional	Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial	Em vigor
1996	Resolução n. 196	CNS	Requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos	Em vigor
1997	Resolução n. 240	CNS	Define representação de usuários nos CEPs	Em vigor
1997	Resolução n. 251	CNS	Pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos	Em vigor
1998	Portaria n. 911	SVS**	Documentos necessários à instrução de pedidos de autorização para realização de Pesquisa Clínica	Revogada
1999	Lei n. 9782	Congresso Nacional	Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a ANVISA**	Em vigor
1999	Lei n. 9787	Congresso Nacional	Medicamentos genéricos	Em vigor
1999	Resolução n. 292	CNS	Pesquisas coordenadas do exterior/com participação estrangeira; remessa material biológico para o exterior	Em vigor
2000	Resolução n. 303	CNS	Reprodução humana	Em vigor
2000	Resolução n. 304	CNS	Pesquisas em povos indígenas	Em vigor
2004	Resolução n. 340	CNS	Genética humana	Em vigor
2004	Resolução RDC n. 219	ANVISA	Pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde	Em vigor
2005	Resolução n. 346	CNS	Projetos multicêntricos	Em vigor
2005	Resolução n. 347	CNS	Armazenamento de materiais ou uso de materiais armazenados em pesquisas anteriores	Em vigor

*Várias dessas normas sofreram correções e/ou modificações ao longo do tempo, as quais não estão apontadas neste quadro.

** ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CNS: Conselho Nacional de Saúde; SVS: Secretaria de Vigilância Sanitária

aprovação em nível local, pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), e determina-se a criação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), ligada ao CNS, que tem, entre outras, a função de coordenar e supervisionar os CEPs. Ainda em 1996 foi publicada a Lei n. 9279, de 14 de maio, que “regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial”, e pela qual o Brasil passa a reconhecer as patentes. O reconhecimento das patentes, e a existência de uma regulamentação sobre pesquisa clínica, tornaram este país atrativo para a indústria farmacêutica multinacional como local onde ensaios clínicos com novos medicamentos podiam ser realizados.

Novas regulamentações do CNS surgiram em 1997 - Resolução n. 251, de 7 de agosto, que “aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos”, - e 1999 - Resolução n. 292, de 8 de julho, que complementa a Resolução n. 196/96 com referência “à área específica sobre pesquisas em seres humanos, coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior”. Pela Resolução n. 292/99, todos os ensaios clínicos que tenham financiamento do exterior devem ser avaliados pela CONEP.

Entre a publicação desses dois regulamentos surgiu, da necessidade de regulamentar a entrada no país de produtos não registrados, para fins de pesquisa clínica, a Portaria n. 911 da Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) do Ministério da Saúde, de 12 de novembro de 1998, que listava “documentos necessários à instrução de pedidos de autorização para realização de pesquisa clínica com fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos”. Por essa portaria, apenas estudos que requeriam a emissão de licenciamento de importação (LI) necessitavam ser avaliados pela vigilância sanitária, ficando de fora, portanto, os estudos com produtos

fabricados no Brasil. Em 26 de janeiro de 1999, pela Lei n. 9782, foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que substituiu a SVS, ganhando, em relação a ela, maior independência do Ministério da Saúde.

O CNS publicou outras resoluções pertinentes à pesquisa clínica entre 2000 e 2004 (quadro 1). Em 2004, pela Resolução RDC n. 219, de 20 de setembro, a ANVISA “aprova o regulamento para elaboração de dossiê para a obtenção de comunicado especial (CE) para a realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde”, que substitui a Portaria n. 911/99. Por essa resolução, estudos com medicamentos e produtos para a saúde (também conhecidos como “correlatos”, que equivalem aos chamados, em inglês, *medical devices*) fabricados no Brasil também devem ser submetidos à avaliação da vigilância sanitária, e dados pré-clínicos e de estudos clínicos de fases anteriores ao protocolo devem ser apresentados para dar subsídio à sua avaliação.

Em 2005 foi publicada a Resolução n. 346, do CNS, de 13 de janeiro, que veio facilitar a tramitação dos protocolos de pesquisa multicêntricos, passando a CONEP a analisar apenas um protocolo, enviado por ela por um dos CEPs, e não mais como anteriormente, quando cada CEP envolvido encaminhava o mesmo protocolo, individualmente. No mesmo dia também foi aprovada a Resolução n. 347, que regulamenta o armazenamento e utilização de material biológico humano no âmbito de projetos de pesquisa.

Fora da ordem cronológica, por terem relação com a pesquisa clínica apenas quando ela estiver relacionada com a utilização de organismos geneticamente modificados, como é o caso de algumas vacinas, merecem ser citados a Lei n. 8974, de 5 de janeiro de 1995, que autorizou a criação da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), e o Decreto n. 1752, de 20 de dezembro do mesmo ano, que a regulamentou.

A CTNBio está vinculada à Secretaria Executiva do Ministério da Ciência e Tecnologia.⁽¹⁾ Também merecem menção a Lei n. 9787, de 10 de fevereiro de 1999, conhecida como “Lei dos Genéricos”, e a série de resoluções da ANVISA que a regulamentaram desde então.⁽²⁾ O grande incentivo dado na época pelo Ministério da Saúde para o desenvolvimento de um programa de medicamentos genéricos no Brasil fez com que esse tipo de medicamento recebesse atenção especial da ANVISA quanto à sua regulamentação e fiscalização. Disso decorre o fato de que ainda hoje a ANVISA realiza inspeções de Boas Práticas Clínicas apenas nos estudos de biodisponibilidade relativa, tanto os realizados em centros de bioequivalência nacionais como internacionais, desde que certificados por aquela agência.⁽²⁻⁴⁾

O PRESENTE

Nessa seção será explicado, com algum detalhe, o papel de CEP, CONEP e ANVISA na avaliação e acompanhamento dos ensaios clínicos. Seguirão exemplos de como um patrocinador, uma organização representativa de pesquisa clínica - termo utilizado para se referir às empresas que, por contrato com os patrocinadores, desempenham, em parte ou totalmente, as suas funções; tais empresas são conhecidas pela abreviatura de sua denominação em inglês, CRO, de *contract research organization* -, e/ou um investigador deve submeter para avaliação protocolos de pesquisa clínica para CEPs, CONEP e ANVISA, e quando é necessário que cada um destes faça sua avaliação. Posteriormente, serão apresentados dados numéricos sobre estudos clínicos realizados no Brasil nos últimos anos e, finalmente, será feita uma avaliação do funcionamento do sistema de regulação vigente.

Comitês de ética em pesquisa

São atribuições dos CEPs a avaliação prévia de projetos de pesquisa a serem

Quadro 2. Áreas temáticas especiais

1. Genética humana
2. Reprodução humana
3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que em fase IV) ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações
4. Equipamentos, insumos e dispositivos para a saúde novos, ou não registrados no país
5. Novos procedimentos ainda não consagrados na literatura
6. Populações indígenas
7. Projetos que envolvam aspectos de biossegurança
8. Pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior

Fonte: Resolução n. 196/96. Nesta resolução está enumerado dentro das áreas temáticas especiais um item 9: "projetos que, a critério do CEP, devidamente justificado, sejam julgados merecedores de análise pela CONEP".

Quadro 3. Atribuições da CONEP

Compete à CONEP o exame dos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, bem como a adequação e atualização das normas atinentes. A CONEP consultará a sociedade sempre que julgar necessário, cabendo-lhe, entre outras, as seguintes atribuições:

- I** - estimular a criação de CEP institucionais e de outras entidades;
- II** - registrar os CEP institucionais e de outras entidades;
- III** - apreciar os protocolos de pesquisa no prazo de 60 (sessenta) dias e acompanhá-los nos casos previstos;
- IV** - sob as diretrizes e aprovação do plenário do CNS, editar normas específicas no campo da ética em pesquisa, inclusive nas áreas temáticas especiais, bem como recomendações para aplicação das mesmas;
- V** - funcionar como instância final de recursos, a partir de informações fornecidas sistematicamente, em caráter *ex-officio* ou a partir de denúncias ou de solicitação de partes interessadas, devendo manifestar-se em um prazo não superior a 60 (sessenta) dias;
- VI** - rever responsabilidades, proibir ou interromper pesquisas, definitiva ou temporariamente, podendo requisitar protocolos para revisão ética, inclusive, os já aprovados pelo CEP e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
- VII** - constituir um sistema de informação e acompanhamento dos aspectos éticos das pesquisas envolvendo seres humanos em todo o território nacional, mantendo atualizados os bancos de dados;
- VIII** - organizar sistema de avaliação e acompanhamento das atividades dos CEP;
- IX** - informar e assessorar o CNS e outras instâncias do SUS, bem como do governo e da sociedade, sobre questões éticas relativas à pesquisa em seres humanos, manter contatos necessários especialmente com os órgãos de vigilância sanitária;
- X** - divulgar a Res. CNS 196/96 e outras normas relativas à ética em pesquisa envolvendo seres humanos;
- XI** - estabelecer junto com outros setores do Ministério da Saúde, normas e critérios para o credenciamento de Centros de Pesquisa. Este credenciamento deverá ser proposto pelos setores do Ministério da Saúde, de acordo com suas necessidades, e aprovado pelo Conselho Nacional de Saúde;
- XII** - sob aprovação do plenário do CNS, estabelecer suas próprias normas de funcionamento;
- XIII** - atuar como instituição consultiva em matérias de difícil decisão ética associada à pesquisa, emitindo, se necessário, comentários e informações ao público.

Fonte: Regimento interno da CONEP, Art. 11⁽⁷⁾

desenvolvidos em suas instituições e o acompanhamento da execução das pesquisas. De acordo com a Resolução n. 196/96, os CEPs devem ser compostos de pelo menos sete membros, de formações profissionais diferentes, que exercem sua atividade voluntariamente, não recebendo remuneração para isso. Segundo dados da CONEP, em 2003 a média de membros por CEP era de 11, e era cumprido o seu caráter multiprofissional nos diferentes CEPs.⁽⁵⁾ Os CEPs devem ter aprovação pela CONEP - em agosto de 2006 havia 503 CEPs no Brasil aprovados por ela.⁽⁶⁾

Os CEPs se reúnem com periodicidade variável, de acordo com a necessidade e disponibilidade de seus membros e avaliam, entre outros, o protocolo do estudo, a eles submetidos pelos investigadores, o termo de consentimento livre e esclarecido, os currículos dos investigadores, e o orçamento do estudo. São avaliados não apenas ensaios clínicos, sejam eles com medicamentos, outros produtos ou sobre outras intervenções, mas também estudos observacionais (de coorte, caso-controle, transversais, e mesmo levantamentos retrospectivos de séries de casos). O foco de sua avaliação deve ser ético, e a grande preocupação dos CEPs está com a segurança dos sujeitos de pesquisa. Aspectos metodológicos podem, porém, ser abordados, dependendo da formação profissional, do interesse e conhecimento do relator, e do estudo em questão.

Os CEPs devem submeter à avaliação da CONEP protocolos de estudo de áreas temáticas especiais (quadro 2), mas lhes é facultado submeter qualquer outro estudo que não se enquadre nessas situações, desde que haja justificativa para tal. É função dos CEPs o monitoramento de eventos adversos observados em pesquisa clínica, os quais lhes são notificados pelos investigadores, e sobre os quais deve fazer uma apreciação. Tais relatos de eventos adversos devem ser comunicados à CONEP.

CONEP

A CONEP é um órgão de controle social, criado pela Resolução n. 196/96 para analisar e acompanhar os aspectos éticos das pesquisas em seres humanos, desenvolver regulamentação sobre proteção dos sujeitos da pesquisa e constituir uma instância final de recursos para qualquer das partes interessadas (quadro 3).⁽⁶⁾ Ela coordena a rede de CEPs com os quais constitui o sistema CEPs-CONEP. É composta de 13 membros e 13 suplentes, também de formações profissionais diferentes e que trabalham voluntariamente, sem remuneração. O mandato dos membros da CONEP é de quatro anos, havendo renovação de seis ou sete membros, alternadamente, a cada dois anos.⁽⁷⁾ Além deles há um pequeno número adicional de quadros permanentes ou temporários, a maioria deles trabalhando na área de apoio. A CONEP deve se reunir, de acordo com seu regimento interno, 11 vezes por ano, de fevereiro a dezembro, mas atualmente, em função do grande volume de protocolos a ela submetidos, vem fazendo muitas reuniões extraordinárias, de forma que a periodicidade está, de fato, quinzenal.

São avaliados pela CONEP cerca de 10% dos estudos avaliados pelos CEPs, particularmente aqueles de áreas temáticas especiais, entre eles os estudos patrocinados do exterior, aqueles com produtos novos e/ou não registrados, os que envolvem aspectos de biossegurança, e aqueles com minorias, como povos indígenas (quadro 2). Assim como no caso dos CEPs, o foco da avaliação são os aspectos éticos, mas pode haver questionamento sobre aspectos metodológicos. Em cerca de 60% dos protocolos dos estudos multicêntricos submetidos a ela em 2004, a CONEP detectou inadequações, que ela colocou como pendências, as principais delas sendo protocolos incompletos e termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) inadequado. A CONEP pode se valer do auxílio de consultores *ad hoc* para

avaliação de protocolos ou temas de maior complexidade. As pendências e o eventual pedido de auxílio a consultores *ad hoc* tendem a prolongar o tempo necessário para aprovação – 60 dias – que é definido pela Resolução n. 196/96.

A CONEP acompanha o trabalho dos CEPs principalmente através da apreciação de projetos de áreas temáticas especiais aprovados previamente por eles, mas também o faz pelos relatórios trimestrais, notificações de eventos adversos, e emendas, consultas e solicitação de renovação do registro enviados pelos mesmos.⁽⁸⁾ No caso dos eventos adversos, a CONEP avalia se houve análise do investigador, a conduta por ele tomada, e como foi feita a avaliação pelo CEP. Após essa avaliação, a CONEP envia os relatos de eventos adversos para a ANVISA.

ANVISA

A avaliação de protocolos de ensaios clínicos na ANVISA é feita pela Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos (GEPEC), que está subordinada à Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED). Esta gerência, apesar de estar ligada à área de medicamentos, também avalia estudos com produtos para saúde (*medical devices*). No momento em que está sendo escrito este artigo (outubro de 2006) há apenas sete profissionais (médico, dentista, biomédico, farmacêuticos) responsáveis pela análise dos protocolos de pesquisa, todos eles trabalhando em período integral. A ANVISA não tem se utilizado de consultores *ad hoc* para a avaliação de protocolos de ensaios clínicos. Conforme explicado na seção anterior, a regulamentação vigente é a Resolução RDC n. 219/04, que substituiu a Portaria n. 911/98. O principal objetivo prático daquela portaria era regularizar a entrada no Brasil de produtos ainda não registrados destinados a estudos clínicos, viabilizando, assim, a pesquisa clínica financiada do exterior. A avaliação da ANVISA era, então, quase que apenas documental, incluindo

aspectos de interesse sanitário, como a verificação da origem e composição do material importado, visando prevenir a introdução no país das encefalopatias espongiformes transmissíveis.^(8,9)

A Resolução RDC n. 219/04 deu base para que a ANVISA passasse a avaliar os protocolos quanto ao seu mérito do ponto de vista metodológico, e quanto a estarem sendo corretamente endereçadas questões pertinentes para a avaliação, no futuro, do registro dos produtos em investigação. Verifica-se se o delineamento do estudo está correto, se seus objetivos, desfechos, critérios de inclusão e exclusão estão bem definidos, se foi apresentado cálculo do tamanho da amostra, e se os testes estatísticos propostos são apropriados. Passou a ser exigida a apresentação de resultados de estudos não-clínicos e de estudos clínicos de fases anteriores, o que não era requerido pela Portaria n. 911/98. Passou também a ser necessária a aprovação pela ANVISA de protocolos com produtos desenvolvidos no país, alguns novos, mas na maioria das vezes ensaios clínicos sobre novas formas farmacêuticas e novas indicações terapêuticas de produtos já comercializados, ou que tiveram (ou têm) que modificar suas formulações para se manter no mercado, em cumprimento a um outro regulamento da própria ANVISA (Resolução RDC n. 134, de 29 de maio de 2003).⁽⁸⁻¹⁰⁾

A GEPEC, hoje, mantém a avaliação documental e de riscos sanitários. Para estudos multicêntricos, a RDC n. 219/04 diferenciou os centros entre um principal, de anuência, e os demais, de inclusão, o que diminuiu substancialmente a necessidade de submissão de documentos em duplicata. A análise dos protocolos pela GEPEC pode ser feita simultaneamente à da CONEP - quando esta se aplica, como no caso de estudos financiados do exterior -, desde que o momento de submissão do protocolo seja propício. Como a ANVISA cobra taxa, patrocinadores, CROs ou investigadores podem optar

pela submissão para a Agência uma vez obtida a aprovação da parte ética, porém isso acaba acarretando demora para a aprovação final do estudo.⁽⁶⁾ Para o caso de estudos clínicos que exijam importação de produtos não registrados no país há uma série de procedimentos de alguma complexidade a serem seguidos.⁽¹¹⁾

A ANVISA não tem regulamentado ainda hoje o acompanhamento dos ensaios clínicos. Houve uma consulta pública sobre notificação de eventos adversos em pesquisa clínica em 2004.⁽¹²⁾ Ela chegou a ser aprovada pela Diretoria Colegiada da ANVISA, mas ainda não foi publicada devido ao não desenvolvimento pela Agência, até hoje, de um sistema que permita a notificação *on-line* e o processamento das informações. A agência também não faz, e nem tem regulamento próprio, ainda, sobre inspeções de Boas Práticas Clínicas, exceto para o caso particular dos estudos de bioequivalência, conforme já mencionado acima.⁽²⁻⁴⁾

Exemplos práticos

Se um investigador quiser fazer um estudo caso-controle para avaliar a efetividade de uma vacina contra o menin-

gococo tipo C já registrada no país, ele necessitará apenas obter aprovação de um CEP, isso por se tratar de estudo com seres humanos com uma vacina (vide Resolução n. 196/96). Note-se que este é um estudo observacional, em que não há nenhuma intervenção do investigador, que não é quem vai determinar se os indivíduos a serem estudados recebem ou não a vacina. Este estudo não precisará avaliação da CONEP – a não ser que o CEP assim o queira – por não se enquadrar nas áreas temáticas especiais (quadro 2) relacionadas na Resolução n. 196/96. Também não é necessária avaliação da ANVISA, pois a vacina já é registrada, e se está investigando a efetividade da formulação existente no mercado, para a mesma indicação aprovada na bula. Vale a pena reforçar que quem encaminha o projeto de pesquisa para um CEP é o investigador, e não o patrocinador do estudo, caso haja algum, ou CRO.

Em um ensaio clínico sobre uma nova técnica cirúrgica para correção de hérnia abdominal incisional, que tipo de aprovação se faz necessária? A resposta é: CEP, por se tratar de pesquisa sobre uma intervenção médica em seres hu-

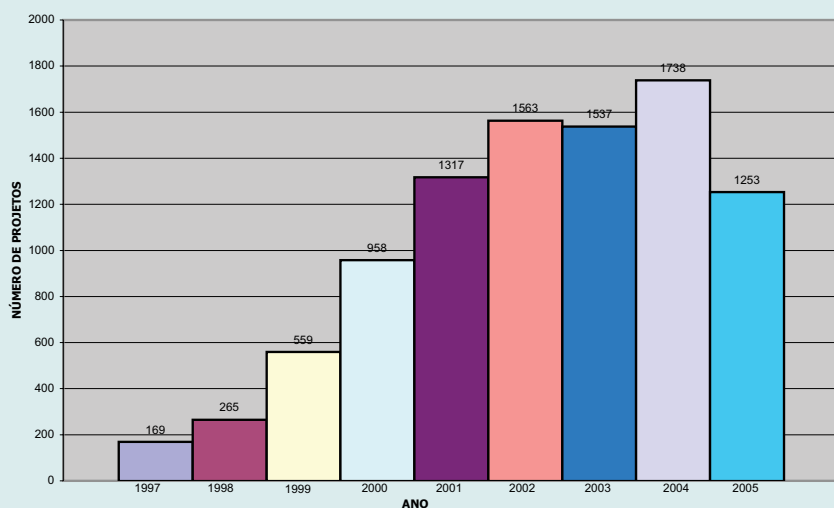
manos, e também CONEP, por se tratar de estudo numa área temática especial, no caso, sobre um novo procedimento não consagrado na literatura (quadro 2). Não se tratando de pesquisa com um medicamento ou produto para saúde, ela não se enquadra nas situações previstas pela Resolução RDC n. 219/04, e portanto não necessita ser submetida à avaliação da ANVISA. É importante lembrar que quem encaminha um protocolo para avaliação da CONEP é o CEP, e não o investigador, patrocinador ou CRO.

O terceiro exemplo é de um ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, financiado por indústria farmacêutica multinacional, comparando um novo antimicrobiano a um antibiótico considerado de eleição, no tratamento de pneumonias comunitárias. Esse é um estudo que necessita de avaliação não só de CEP (estudo em seres humanos com um novo medicamento) e CONEP (estudo com novo medicamento e financiado do exterior), mas também da ANVISA, pois esta, pela RDC n. 219/04, avalia ensaios clínicos (financiados ou não do exterior) com medicamentos e produtos para a saúde, que visem subsidiar o registro desses produtos. Diferentemente do caso de CEP e CONEP, a avaliação da ANVISA exige recolhimento de taxa.

Ensaio clínicos realizados no Brasil

Estatísticas sobre estudos clínicos avaliados pela CONEP e ANVISA são disponíveis nos respectivos *websites*.^(5,13,14) Neste artigo são reproduzidos apenas os dados relativos ao número de estudos submetidos à CONEP e à SVS-ANVISA. Nessas estatísticas, tanto CONEP como ANVISA computam estudos multicêntricos como se fossem um estudo por centro. Na figura 1 estão representados, ano a ano, o número de projetos avaliados pela CONEP de 1997 a 2005. Esse número foi crescente até 2004, sendo a queda observada em 2005 consequência da publicação da Resolução 346/05, pela qual um mesmo

Figura 1. Número de projetos avaliados pela CONEP – 1997 a 2005



Fonte: CONEP^(5,13)

projeto passou a não ser mais analisado mais de uma vez por aquela comissão. Na figura 2 estão representados o número de comunicados especiais emitidos pela Vigilância Sanitária (inicialmente pela SVS, e depois pela ANVISA), entre 1995 e 2005. Não estão incluídos nesses números os estudos de bioequivalência. No Brasil, a grande maioria dos ensaios clínicos com medicamentos avaliados tem sido de fase III, sendo proporcionalmente muito menos freqüentes os estudos de fase II, e ainda raros os de fase I.

Avaliação da regulação vigente de pesquisa clínica

O texto acima confirma a complexidade da regulação da pesquisa clínica no Brasil. Isso se explica pelo fato de que a preocupação inicial que motivou o surgimento dessa regulamentação foi a condução ética dos ensaios clínicos, particularmente, mas não exclusivamente, os financiados do exterior, sem que houvesse exploração dos sujeitos de pesquisa, até hoje, pejorativamente, chamados por alguns de “cobaias humanas”. A regulamentação brasileira sobre pesquisa clínica (conjunto de resoluções do CNS) sob o foco bioético é bastante avançada, podendo ser considerada em nível de igualdade com as dos países mais desenvolvidos.

A regulamentação sanitária, por outro lado, começou muito tímida (Portaria n. 911/98), com uma visão restrita ao controle da entrada no Brasil, para fins de pesquisa clínica, de produtos sob vigilância sanitária não registrados no país. Só em 2004, com a Resolução RDC n. 219, é que passou a existir um regulamento coerente com a visão de que a Vigilância Sanitária tem um papel importante na avaliação de ensaios clínicos com produtos que, futuramente, poderão ser registrados no Brasil, pela própria ANVISA.⁽¹⁰⁾ Isso deveria se aplicar a todos os produtos sob vigilância sanitária mas, por enquanto, a regulamentação se restringe a medicamentos e produtos para a saúde. A GEPEC tem pro-

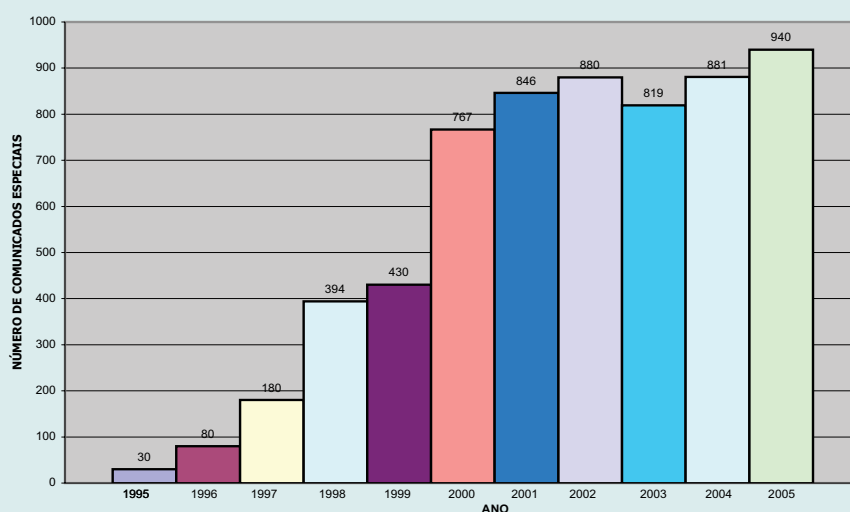
A regulamentação brasileira sobre pesquisa clínica (conjunto de resoluções do CNS) sob o foco bioético é bastante avançada, podendo ser considerada em nível de igualdade com as dos países mais desenvolvidos

curado fazer as avaliações dos protocolos de ensaios clínicos com medicamentos com um olhar para o seu futuro registro, e eventualmente faz questionamentos ao patrocinador ou CRO em função disso. Embora isso possa prolongar o tempo para a aprovação de alguns estudos, na verdade é benéfico para os patrocinadores, pois podem ser levantados pontos em momentos em que protocolos podem ser modificados, ou estudos complementares podem ser planejados, de forma a poder

produzir evidências necessárias para o futuro registro do produto, possivelmente abreviando o tempo total de investigação, e proporcionando registros mais precoces. Não existe ainda a mesma integração entre a GEPEC e área responsável pelo registro de produtos para saúde na ANVISA, a Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para a Saúde (GGTPS). Pode-se argumentar que a ANVISA, pelo menos na área de medicamentos, caminha para regulamentar ensaios clínicos de forma semelhante a agências reguladoras de países mais desenvolvidos, com a visão de que o registro de novos produtos se inicia com os ensaios clínicos e que, portanto, pesquisa clínica e registro são etapas diferentes da vida dos produtos, que continua com a vigilância pós-comercialização e com as reavaliações por ocasião das renovações de registro.

Se tanto as avaliações ética (CEPs e CONEP) como a sanitária (ANVISA) evoluíram, poder-se-ia pensar que tudo caminha a contento. Investigadores, patrocinadores e CROs, contudo, criticam o sistema regulador de pesquisa clínica no Brasil basicamente num ponto: a demora para aprovação. Esse aspecto tem

Figura 2. Número de comunicados especiais emitidos pela Secretaria de Vigilância Sanitária (até 1999) e ANVISA (a partir de 2000) – 1995 a 2005



Fonte: ANVISA⁽¹⁴⁾

sido particularmente criticado quanto aos estudos clínicos multicêntricos patrocinados do exterior, na maioria dos casos pela indústria farmacêutica, mas também por outras instituições. Tais estudos são de natureza competitiva, de forma que centros que recebem aprovação mais precoce têm chance de recrutar mais pacientes, o que proporciona vantagens econômicas para eles, assim como para os patrocinadores ou CROs locais. Em vários outros países, particularmente do leste europeu, o tempo de aprovação de ensaios clínicos é muito mais rápido que no Brasil, que fica, assim, em situação desvantajosa em relação a eles, inclusive quanto à sua escolha como país onde tais estudos podem ser realizados. Por outro lado, o Brasil não está isolado quanto às críticas de existência de múltiplos fóruns para avaliação de protocolos e consequente pouca agilidade de aprovação. O modelo britânico, por exemplo, também requer avaliações múltiplas, e é criticado pela sua lentidão.⁽¹⁵⁾

Há dois lados na discussão dessa crítica. Um deles é que o sistema brasileiro, com duas instâncias éticas e uma sanitária é, de fato, pouco ágil, muito embora as avaliações possam ser feitas em paralelo,⁽⁶⁾ o que nem sempre é feito porque alguns patrocinadores e CROs esperam a aprovação dos protocolos por CEPs e CONEP para só então submetê-los à ANVISA, pois tais submissões exigem pagamento de taxa. Parte da demora pode ser resolvida por um aperfeiçoamento do funcionamento de CEPs, CONEP e ANVISA, o que passa por uma revisão dos fluxos, estímulo para participação de voluntários nos CEPs, aumento do número de quadros ligados à avaliação de estudos clínicos na ANVISA, e capacitação de todos os envolvidos. É bastante improvável, porém, que o sistema regulador brasileiro seja modificado e passe a ter um único fórum. Entra, assim, o outro lado da discussão, que é o dos pesquisadores, patrocinadores e CROs, conhecendo a relativa morosidade do

*Em vários outros países,
particularmente do leste
europeu, o tempo de
aprovação de ensaios clínicos
é muito mais rápido que
no Brasil, que fica, assim,
em situação desvantajosa
em relação a eles, inclusive
quanto à sua escolha como
país onde tais estudos
podem ser realizados*

sistema, e sua limitação quanto à possibilidade de chegar à mesma agilidade de outras agências – até porque isso poderia comprometer a qualidade da análise -, procurar agilidade de seu lado, através de submissão precoce dos estudos para os CEPs e para a ANVISA, de forma que esta faça sua análise em paralelo com a CONEP, e de que a submissão seja feita com a documentação completa, e sem as falhas que usualmente levam a exigências da ANVISA, e pendências da CONEP.

Outro aspecto importante a ser ressaltado é de que tanto o sistema CEPs-CONEP como a ANVISA avaliam e eventualmente aprovam protocolos de ensaios clínicos com base na intenção expressa pelos investigadores, ou seja, no que eles dizem que “vão fazer”. Pouco se faz hoje em dia quanto ao acompanhamento dos estudos, ou seja, “o que está sendo feito”. Os CEPs e a GEPEC fazem esse acompanhamento apenas através de notificações de eventos adversos e de relatórios periódicos que lhes são submetidos. A notificação de eventos adversos, hoje, só é obrigatória para os CEPs, pois a regulamentação da ANVISA ainda não foi publicada. Tais notificações, e sua análise por CEPs e CONEP acabam chegando à GEPEC tardiamente, e de forma impressa,

o que dificulta imensamente seu processamento e análise. Nem CEPs-CONEP nem ANVISA fazem inspeções de estudos clínicos, à exceção desta última, apenas para os estudos de bioequivalência.

O controle dos ensaios clínicos acaba ficando, na prática, muito sob a responsabilidade dos próprios investigadores, patrocinadores e CROs. Para os estudos multicêntricos internacionais com novos medicamentos patrocinados pela indústria farmacêutica há indicadores indiretos de que os estudos estão sendo conduzidos a contento, isso porque eles são monitorados/auditados pelas CROs e patrocinadores, e porque estão sujeitos a inspeções de outras agências internacionais, particularmente da agência reguladora americana, *Food and Drug Administration* (FDA). A possibilidade destas inspeções, muito temidas pela implicação prática que um eventual seu resultado negativo teria, acaba criando um mecanismo de controle que favorece que tais ensaios clínicos sejam bem supervisionados. Nem todos os ensaios clínicos, porém, se beneficiam de tais mecanismos. Estudos com produtos nacionais para registro ou adequação de registro no Brasil sofrem o crivo apenas de CEPs e da ANVISA, na maioria das vezes não necessitando de avaliação da CONEP. Há outros estudos que só necessitam de avaliação de CEPs, prescindindo inclusive da ANVISA. Por existirem esses estudos é que é importante que o sistema CEPs-CONEP e a ANVISA se fortaleçam, pois deles dependem não só uma boa avaliação pré-aprovação, mas um acompanhamento adequado.

O FUTURO

Nessa seção serão apresentadas as propostas de modificação da regulamentação atual da pesquisa clínica no Brasil, tanto do ponto de vista ético como sanitário.

Está em discussão atualmente que a CONEP, que este ano completou dez anos, deixe de avaliar protocolos de pesquisa,

passando a ter um papel de supervisionar o desempenho dos CEPs nesta função. Essa medida, se aprovada, poderá ter consequências importantes (quadro 4). Uma delas seria a de que a responsabilidade maior de aprovação dos estudos estaria com os CEPs, de forma que estes teriam que estar muito bem capacitados para avaliação de protocolos complexos. Alguns CEPs menos estruturados poderiam se ressentir disso num primeiro momento, mas a médio prazo teriam que se adaptar. Para o caso de estudos multicêntricos, avaliação independente de vários CEPs poderia acarretar pendências distintas para o mesmo estudo, o que traria dificuldades operacionais hoje não existentes. Em muitos casos a medida poderia abreviar substancialmente o tempo de aprovação ética de estudos clínicos. Nesse cenário, a ANVISA poderá se tornar o fator limitante para uma aprovação de protocolos de pesquisa mais ágil do que é hoje. A implicação para a GEPEC seria, pois, de procurar se tornar mais ágil.

A GEPEC está em processo de revisão

Outro aspecto importante a ser ressaltado é de que tanto o sistema CEPs-CONEP como a ANVISA avaliam e eventualmente aprovam protocolos de ensaios clínicos com base na intenção expressa pelos investigadores, ou seja, no que eles dizem que “vão fazer”

da RDC n. 219/04 (quadro 4). Dois anos após sua publicação, verificou-se que ela pode ser melhorada em alguns aspectos, por exemplo: 1. pela solicitação da apresentação de mais dados sobre a caracterização do produto em investigação, como por exemplo a apresentação de testes de estabilidade do produto – os quais determinam o seu prazo de validade –

2. pela criação da figura do investigador-patrocinador, que poderia facilitar futura revisão da legislação de taxas, isentando delas certos estudos; 3. pela aprovação de ensaios clínicos multicêntricos por estudo, não mais diferenciando centros de anuência e inclusão; e 4. pela permissão da importação de medicamentos para todos os centros com um único licenciamento de importação. Tal revisão, se concretizada, deverá passar por consulta pública. Um caminho possível seria publicar uma resolução aplicável apenas a medicamentos, separada da RDC n. 219/04, que não seria, porém, revogada, permanecendo válida apenas para produtos para a saúde. Quando, ou se, no futuro, a GGTPS assumir a regulamentação dos ensaios clínicos com produtos para a saúde, ela poderia modificar a RDC n. 219, ou substituí-la, moldada de acordo com as características desses produtos, e a necessidade de ensaios clínicos para subsidiar seu registro.

A publicação da regulamentação sobre notificação de eventos adversos é uma necessidade, a qual a ANVISA precisa

Quadro 4. Possíveis futuras modificações na regulação de pesquisa clínica no Brasil e suas implicações

Modificação	Implicações
CONEP Protocolos avaliados apenas pelos CEPs; CONEP apenas supervisionaria os CEP	<ul style="list-style-type: none"> - Insegurança de alguns CEPs frente a protocolos de maior complexidade - Heterogeneidade de análise de estudos multicêntricos - Maior agilidade na aprovação
ANVISA Revisão da Resolução RDC n. 219/04	
- Melhor caracterização dos produtos estudados	- Melhor acompanhamento do produto em diferentes fases de investigação
- Caracterização do investigador-patrocinador	- Para possível futura revisão sobre legislação de taxas
- Aprovação de estudos multicêntricos por estudo, e não por anuência e inclusões	- Maior agilidade nas avaliações de estudos multicêntricos
- Licenciamento de importação único	- Maior facilidade de execução de estudos multicêntricos
Publicação de resolução sobre notificação de eventos adversos	- Possibilidade de intervenção mais precoce e independente da iniciativa do patrocinador, CRO, investigador, ou de comunicação pela CONEP
Regulamento sobre Inspeções de Boas Práticas Clínicas	<ul style="list-style-type: none"> - Melhor acompanhamento de alguns estudos - Melhor supervisão de todos os estudos pelos patrocinadores, CROs e investigadores

resolver o mais rápido possível, já que até agora, passados quase três anos da consulta pública e mais de dois anos de sua aprovação pela Diretoria Colegiada, ela não conseguiu desenvolver um sistema para notificação eletrônica e processamento dos dados notificados. A forma confusa e ineficiente como tem sido feito o controle dos eventos adversos observados em pesquisa clínica pelas autoridades brasileiras precisa ser urgentemente melhorada, sendo que a ANVISA tem uma parcela grande de responsabilidade nisso.

É também importante que a ANVISA desenvolva uma regulamentação sobre inspeção de Boas Práticas Clínicas, e que passe a inspecionar alguns estudos ou centros. No caso brasileiro é provável que tais inspeções sejam feitas, em sua maioria, durante os estudos, e não após a conclusão dos mesmos, como o faz a FDA. Certamente só será possível à ANVISA inspecionar uma pequena porcentagem dos estudos, mas o fato da autoridade reguladora brasileira estar fazendo inspeções será um estímulo importante para que os estudos sejam conduzidos de forma correta no país, em particular aqueles que não têm hoje o mecanismo de retroalimentação positiva que têm os estudos multicêntricos internacionais.

CONEP e ANVISA, representada pela GEPEC, têm hoje um bom relacionamento e têm procurado trabalhar conjuntamente. Esse relacionamento deve ser fomentado, pois só assim o Brasil terá uma regulamentação cada vez mais forte sobre ensaios clínicos, que atenda às exigências éticas e às necessidades sanitárias, e que ao mesmo tempo não seja empecilho para que estudos de boa qualidade sejam realizados no país, beneficiando pacientes, profissionais de saúde, hospitais, universidades, e as próprias instituições governamentais reguladoras.

Para que haja progresso na regulação da pesquisa clínica no Brasil, e para que os órgãos reguladores não se transformem em fatores limitantes para a sua expansão, são

Certamente só será possível à ANVISA inspecionar uma pequena porcentagem dos estudos, mas o fato da autoridade reguladora brasileira estar fazendo inspeções será um estímulo importante para que os estudos sejam conduzidos de forma correta no país

necessários planejamento e investimento. É essencial que o sistema CEPs-CONEP receba cada vez mais suporte financeiro e logístico do Ministério da Saúde, o que hoje tem ocorrido via Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), ligado à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE).⁽¹⁶⁾ Do lado da ANVISA, faz-se necessário um aumento do número de quadros na área de pesquisa clínica, que possam não só desempenhar a contento a função de análise dos protocolos de pesquisa, mas que também passem, num futuro não distante, a acompanhar de forma efetiva os relatos de eventos adversos e a fazer inspeções de boas práticas clínicas. Avanços na regulação de ensaios clínicos, porém, só serão conseguidos se houver vontade política das instituições nela envolvidas. ♦

REFERÊNCIAS

1. Comissão Técnica Nacional de Biossegurança. Cadernos de Biossegurança Legislação. Disponível em: <http://www.ctnbio.gov.br/index.php/content/view/148.html>. Consulta em 21 de outubro de 2006.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bioequivalência: histórico. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/historico.htm>. Consulta em 21 de outubro de 2006.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bioequivalência. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/index.htm>. Consulta em 21 de outubro de 2006.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade Bioequivalência. Vol. I. Brasília: ANVISA, 2002. 71 p.
5. Freitas CB, Lobo M, Hossne WS. Sistema CEPs-CONEP – 9 anos (1996 a 2005). Disponível em <http://conselho.saude.gov.br/comissao/eticapesq.htm>. Consulta em 21 de outubro de 2006.
6. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. CEPs registrados. Disponível em <http://conselho.saude.gov.br/comissao/eticapesq.htm>. Consulta em 21 de outubro de 2006.
7. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Regimento interno. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/comissao/eticapesq.htm>. Consulta em 21 de outubro de 2006.
8. Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos. Avaliação de protocolos de estudos clínicos pela Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos. 12 de julho de 2005. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/avaliacao.htm>. Consulta em 21 de outubro de 2006.
9. Nishioka SA, Sá PFG. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. Rev Assoc Med Bras. 2006;52:60-2.
10. Nishioka SA. Como é feito o registro de medicamentos novos no Brasil. Prática Hospitalar. 2006;VIII(45):13-17.
11. Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos. Instruções para submissão na Anvisa de dossiês de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde que exijam licenciamento de importação. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/importa.htm>. Consulta em 21 de outubro de 2006.
12. Consulta Pública n. 04, de 19 de janeiro de 2004. Disponível em [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP\[6217-1-0\].pdf](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP[6217-1-0].pdf). Consulta em: 21 de outubro de 2006.
13. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Gráfico do relatório 9 anos. Disponível em <http://conselho.saude.gov.br/comissao/eticapesq.htm>. Consulta em 21 de outubro de 2006.
14. Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos. Dados de pesquisa clínica. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/dados/index.htm>. Consulta em: 21 de outubro de 2006.
15. Sheard L, Tompkins CNE, Wright NMJ, Adams CE. Non-commercial clinical trials of a medicinal product: can they survive the current process of research approvals in the UK? J Med Ethics. 2006;32:430-4.
16. Departamento de Ciência e Tecnologia. Apresentação. Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/sctie/decit/decit_apresenta.htm. Consulta em: 21 de outubro de 2006.

Endereço para correspondência:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária -
Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de
Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária
- SEPN 515, Bloco B, Edifício Omega
CEP 70770-502 - Brasília - DF.