



## ATUALIZAÇÃO

# Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades

Cíntia M. Lanzarini Gouy<sup>1</sup>, Tiago F. Porto<sup>2</sup>, Carmen Penido<sup>2</sup>

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca), Rio de Janeiro/RJ 2. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

## Resumo

Ensaios clínicos devem ser aprovados e acompanhados por autoridades éticas e regulatórias para garantir que a conduta ética e os aspectos técnicos das pesquisas estejam em conformidade com os padrões exigidos. O conhecimento desse processo é primordial para que estudos sejam delineados e conduzidos de acordo com os padrões aplicáveis, sendo parte essencial para a capacitação técnica e científica nacional. No Brasil, a avaliação dos estudos é realizada pelos comitês de ética em pesquisa, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Pesquisadores e patrocinadores alegam que o tempo para aprovação e início de ensaios clínicos limita novos estudos. No entanto, as normas brasileiras estão em contínuo aperfeiçoamento, o que demonstra interesse e capacidade em aprimorar os trâmites, sem perder a qualidade na avaliação ética.

**Palavras-chave:** Ética em pesquisa. Experimentação humana. Ensaio clínico. Comitês de ética em pesquisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

## Resumen

### Evaluación de ensayos clínicos en Brasil: historia y actualidad

Los ensayos clínicos deben ser aprobados y acompañados por autoridades reguladoras y éticas con el fin de garantizar que la conducta ética y los aspectos técnicos de las investigaciones cumplan con los estándares exigidos. El conocimiento de este proceso es fundamental para que los estudios sean delineados y conducidos de acuerdo con los estándares aplicables, siendo una parte esencial para la capacitación técnica y científica nacional. En Brasil, la evaluación de los estudios es realizada por los Comités de Ética en Investigación, la Comisión Nacional de Ética en Investigación y por la agencia reguladora nacional, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Los investigadores y patrocinadores sostienen que el tiempo para la aprobación y el inicio de ensayos clínicos es un factor limitante para nuevos estudios. No obstante, las normas brasileñas están en continuo perfeccionamiento, lo que demuestra el interés y la capacidad para mejorar los trámites, sin perder calidad en la evaluación ética.

**Palabras clave:** Ética en investigación. Experimentación humana. Ensayo clínico. Comités de ética en investigación. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria.

## Abstract

### Evaluation of clinical trials in Brazil: history and current events

Clinical trials must be approved and monitored by ethical and regulatory authorities to ensure that the ethical conduct and technical aspects of the research are in compliance with required standards. The in-depth understanding of this process is crucial for studies to be delineated and conducted in accordance with applicable standards, being an essential part of national technical and scientific training. The evaluation of the studies in Brazil is performed by the research ethics committees, by the National Research Ethics Commission and by the Brazilian regulatory agency, the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (National Health Surveillance Agency). Researchers and sponsors claim that the time taken for approval and initiation of clinical trials limits further studies. However, Brazilian standards are constantly improving, demonstrating the interest and ability to improve procedures, without losing quality in ethical evaluation.

**Keywords:** Ethics research. Human experimentation. Clinical trial. Ethics committees research. Brazilian Health Surveillance Agency.

Declararam não haver conflito de interesse.

A realização de ensaios em seres humanos contribui para o entendimento e a capacidade do tratamento de doenças, sendo parte essencial para o progresso da prática clínica. A pesquisa clínica procura responder questões e gerar conhecimento, podendo beneficiar futuros pacientes e, a partir da medicina baseada em evidências e sua hierarquia de níveis de evidência, auxiliar a melhoria dos cuidados médicos. A prática médica tem como objetivo oferecer a melhor assistência para um paciente ou grupo<sup>1,2</sup>.

Os testes clínicos dependem da infraestrutura dos centros de pesquisa participantes, da qualificação profissional, da oferta de voluntários e das exigências regulatórias<sup>3,4</sup>. Indústrias farmacêuticas têm adotado estratégias de internacionalização, em que ensaios clínicos são realizados, em geral, de forma simultânea em diversos centros de pesquisa de vários países. Muitas questões éticas que envolvem a internacionalização dos ensaios clínicos devem ser levadas em consideração, principalmente devido à vulnerabilidade da população nos países em desenvolvimento.

A tendência pela participação de diversos países em um mesmo estudo é influenciada pela necessidade de redução de custos, seja pela possibilidade de utilizar infraestrutura e mão de obra qualificada de custo relativamente mais baixo (principalmente quando comparado aos valores praticados em países europeus e norte-americanos) ou pela maior rapidez e facilidade em incluir voluntários nos estudos. Essa questão pode ser influenciada pela vulnerabilidade das populações e epidemiologia das condições a serem tratadas.

Também têm sido adotadas estratégias de terceirização por meio das chamadas organizações representativas de pesquisa clínica (ORPC), contratadas para desenvolver ou administrar partes de projetos de pesquisa ou sua totalidade<sup>5</sup>. Como consequência, um mercado internacional e bastante competitivo se formou, particularmente em países em desenvolvimento, como o Brasil, caracterizando assim a globalização de ensaios clínicos<sup>4</sup>.

Os protocolos de ensaios clínicos devem ser aprovados por instâncias de avaliação ética e regulatórias, quando aplicáveis, antes de seu início. A conduta ética é o guia principal para administrar todos os projetos de pesquisa e é garantida mediante avaliação e aprovação prévia dos protocolos e acompanhamento contínuo de sua realização pelas autoridades éticas, em consonância com as ações dos pesquisadores em seguir o protocolo de pesquisa e

todos os preceitos das regulamentações e normas nacionais e internacionais aplicáveis.

As autoridades éticas são as responsáveis pelo exame dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos e devem salvaguardar direitos, segurança e bem-estar dos participantes da pesquisa<sup>6,7</sup>. O caráter técnico dos projetos de pesquisa é avaliado pelas autoridades regulatórias, o que inclui a avaliação das características físicas e de segurança dos medicamentos em estudo e da autorização para a importação de medicamentos.

Apesar de a avaliação das questões éticas ser atribuída da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) e do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), as questões técnicas e científicas não podem ser dissociadas dos aspectos éticos de uma investigação científica. Vale lembrar que, muito embora seja prerrogativa das instâncias ético-regulatórias avaliar e acompanhar a execução desses projetos, o pesquisador e a instituição onde a pesquisa será realizada (personificada por seu representante legal), por força das normativas, são responsáveis por garantir que tais pesquisas sigam os princípios éticos e níveis técnicos de excelência. Ainda que esses entes não sejam os proponentes primários do projeto, o estudo só ocorrerá no centro de pesquisa em questão mediante concordância com seu delineamento por parte do pesquisador e da instituição. Sendo assim, tornam-se corresponsáveis pela gênese do projeto.

O ambiente ético e regulatório brasileiro está em consonância com as mudanças no panorama mundial e com as necessidades locais, mantendo-se atualizado aos padrões éticos e às tecnologias. Nesse contexto destaca-se o recente debate sobre a regulamentação da pesquisa clínica no país, a cargo do Projeto de Lei do Senado 200 (PLS 200) e da recente inclusão da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no rol de integrantes do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH). Esta inclusão denota o reconhecimento internacional da capacidade técnica da agência e do país. Além disso, o Brasil tem pesquisadores com elevado nível de competência em pesquisa clínica, muitos considerados formadores de opinião<sup>4</sup>.

O processo regulatório da pesquisa clínica desempenha etapa importante para a realização de ensaios clínicos. O entendimento do processo para realizar ensaios clínicos no país, incluindo seus aspectos regulatórios, auxilia a capacitação de pesquisadores e o desenvolvimento nacional de novos medicamentos, sendo uma das formas de quebrar

possíveis barreiras entre pesquisa básica e pesquisa clínica<sup>8</sup>. Ainda assim, é interessante que os patrocinadores entendam o processo de aprovação de ensaios clínicos no Brasil, uma vez que o país se encontra inserido no contexto de globalização desses ensaios e que o processo regulatório é etapa que pode interferir na seleção de países e de centros de pesquisa.

No decorrer deste trabalho, apresentaremos a evolução da regulamentação da pesquisa clínica no Brasil, seus marcos históricos e últimas atualizações. Foi verificada necessidade de publicação de trabalhos sobre o assunto no país, principalmente contemplando as mudanças ocorridas a partir de 2012. O intuito do artigo é contribuir para o entendimento do processo de aprovação de estudos no país e a reflexão sobre as recentes propostas e atualizações regulamentares.

A pesquisa sobre esses estudos foi realizada em bases de dados PubMed, Medline e SciELO, a partir dos seguintes descritores: ética em pesquisa, ensaio clínico, experimentação humana, ensaio clínico, Comitês de Ética em Pesquisa e Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em português, espanhol e inglês.

Os critérios para a seleção de artigos foram: publicações ocorridas entre 2010 e 2016 e que tratassem da regulamentação da pesquisa clínica no Brasil, seu histórico e formas de avaliação. Foi feita ainda a busca de artigos referentes ao PL 200 – posteriormente encaminhado para tramitação na câmara dos deputados com denominação de PL 7.082/2017 – publicados até dezembro de 2017.

Além de artigos, também foram utilizadas as normas e regulamentações relacionadas ao tema, tanto vigentes quanto obsoletas. Nenhum dos artigos identificados apresentou histórico da evolução da pesquisa clínica no país, englobando os recentes acontecimentos que, por serem de caráter bastante relevante, podem ter grande impacto na condução e aprovação de ensaios clínicos no país. Não foram incluídos nesta revisão artigos sobre regulamentações relacionadas ao armazenamento de amostras biológicas, uma vez que esse assunto não pertence ao escopo deste trabalho.

### Histórico da regulamentação da pesquisa no Brasil

O Código de Deontologia Médica de 1984<sup>9</sup>, em seus artigos 30, 31 e 32, já abordava de forma abrangente questões éticas na realização de pesquisas,

considerando como infração, por exemplo, o uso de terapêutica ainda não liberada no país e estudos sem as devidas autorizações e sem o consentimento informado do paciente ou de seu responsável.

No entanto, a regulamentação da ética em pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil teve seu início com a Resolução 1, de 13 de junho de 1988. Esta deliberação criou comitês para análise ética em qualquer instituição de saúde que realizasse pesquisa em seres humanos, sendo responsabilidade dos comitês emitirem pareceres sobre os aspectos éticos da pesquisa<sup>10,11</sup>. Porém, como não teve impacto prático relevante na pesquisa científica, foi revogada por resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) – Resolução CNS 196<sup>12</sup>, de 10 de outubro de 1996, que instituiu o sistema composto pelos CEP e pela Conep, o chamado Sistema CEP/Conep.

Essa resolução aprovou as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, criando e normatizando o sistema de apreciação ética constituído por instâncias regionais, os CEP, e uma instância federativa, a Conep, órgão nacional de controle de pesquisas envolvendo seres humanos<sup>4,10,11</sup>. Com a publicação da norma, considerada um dos principais marcos da pesquisa clínica em âmbito nacional, e principalmente devido à criação de um sistema sólido de apreciação ética, essencial para o desenvolvimento da pesquisa em seres humanos e de outras que a complementam, começou a se consolidar a pesquisa clínica no Brasil<sup>11-14</sup>.

Após vigência de mais de 15 anos, a Resolução CNS 196/1996<sup>12</sup> foi revogada e substituída pela CNS 466<sup>15</sup>, de 12 de dezembro de 2012 (atualmente vigente), cujo intuito seria consolidar o Sistema CEP/Conep por meio de trabalho cooperativo entre os integrantes do sistema, coordenado de maneira descentralizada, visando à proteção dos participantes de pesquisa no Brasil.

Dessa forma, as instituições que realizam pesquisa em seres humanos devem constituir um CEP, ou utilizar o de outra instituição, sendo este o responsável por analisar o aspecto ético da pesquisa e emitir parecer de análise, além de ter papel educativo e consultivo para pesquisadores, comunidade institucional, participantes da pesquisa e comunidade em geral como agente corresponsável pelo desenvolvimento do estudo<sup>16</sup>.

A Conep, além de ser responsável por aspectos éticos, emitir pareceres e encarregar-se do aspecto normativo, coordena e supervisiona os CEP, cabendo a ela a acreditação e o registro desses comitês, conforme a Resolução CNS 370<sup>17</sup>, de 8 de março de

2007. Esse processo verifica se o CEP atende a condições mínimas de funcionamento: 1) envio semestral de relatórios sobre os projetos aprovados à Conep; 2) existência de espaço físico exclusivo e adequado, de forma que mantenha o sigilo das documentações; e 3) existência de regimento interno após o primeiro ano de funcionamento, entre outras.

Alguns comitês de ética podem ainda ser credenciados pela Conep, o que se deu com a Resolução CNS 506<sup>18</sup>, de 3 de fevereiro de 2016, que aprova o processo de acreditação dos CEP que compõem o sistema. Essa norma objetiva descentralizar o reconhecimento do CEP institucional, pois os comitês acreditados estariam aptos a avaliar protocolos de risco elevado, ou seja, aqueles que se enquadram nas áreas temáticas da Resolução CNS 466/2012 (Quadro 1)<sup>17,18</sup>.

Os aspectos técnicos e sanitários dos ensaios clínicos, assim como a autorização para eventuais importações de materiais e medicamentos necessários ao estudo, são avaliados pela agência reguladora de medicamentos no Brasil. A Anvisa foi criada pela Lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999, tem patrimônio próprio e autonomia administrativa e financeira<sup>19</sup>. Anteriormente à criação da agência, a regulamentação técnica de ensaios clínicos estava relacionada aos pedidos de importação de produtos não aprovados no país para fins de pesquisa, incluindo medicamentos, vacinas e produtos para diagnóstico, e não se aplicava a estudos realizados com produtos fabricados no Brasil.

Após a criação da agência, foi promulgada a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 219, de 20 de setembro de 2004, que passou a abranger todos os estudos clínicos com produtos passíveis de registro na Anvisa, incluindo os fabricados no país, além de reconhecer as ORPC e introduzir elementos das boas práticas clínicas, à luz do caminho normativo sanitário<sup>20</sup>. Entretanto, essa resolução apresentava algumas limitações que, por consequência, levavam à demanda excessiva de tempo para a avaliação de um estudo pela Anvisa e à demora em iniciar um estudo clínico no país.

Durante a vigência da RDC 219/2004, no caso dos ensaios clínicos com mais de um centro de pesquisa, era necessária a emissão de documento de aprovação, denominado de comunicado especial (CE), para cada centro participante. Nesse formato, a avaliação pela Anvisa era feita para cada petição específica de determinado centro de pesquisa participante do estudo. Além disso, o recebimento do dossiê específico de um centro de pesquisa estava condicionado à aprovação ética do estudo, sendo obrigatório aguardar a aprovação

ética pelo CEP institucional e pela Conep para então iniciar a apreciação pela Anvisa de determinado centro participante.

O formato de avaliação exigido pela RDC 219/2004 permitia que os aspectos de cada centro de pesquisa fossem avaliados com maior rigor pela agência reguladora antes do início do estudo no centro de pesquisa em questão, levando em consideração peculiaridades e características de cada local em que o estudo seria realizado. Além disso, evitava avaliação técnica sem reflexão ética completa do estudo, desperdiçando tempo e pessoal da agência em estudos que poderiam não ser iniciados, dada a possibilidade de não obter aprovações éticas.

No entanto, os patrocinadores argumentavam que a avaliação segregada, ou seja, a avaliação específica para cada centro de pesquisa, resultaria ocasionalmente em pareceres divergentes para o mesmo estudo. E que, além disso, a exigência de aguardar a aprovação ética pelo CEP institucional e pela Conep, quando aplicável, para só então enviar o dossiê para a apreciação da Anvisa, dilatava o período para iniciar estudos multicêntricos, os quais eram na maior parte patrocinados por indústrias farmacêuticas.

A RDC 219/2004 foi revogada pela RDC 39, de 5 de junho de 2008, que definiu que a avaliação pela agência ocorresse simultaneamente para todos os centros e fosse emitido apenas um CE para cada estudo. Essa resolução teve grande impacto na condução de estudos multicêntricos e permitiu que a avaliação pela Anvisa ficasse condicionada ao recebimento do parecer ético apenas do CEP do centro coordenador.

Para estudos multicêntricos é determinado um centro coordenador, e seu respectivo CEP é denominado “CEP coordenador”. Assim, a análise pela Anvisa poderia ser feita de forma concomitante à análise da Conep, quando aplicável. Complementar à RDC 39/2008, em 2012 foi publicada a RDC 36<sup>21</sup>, de 27 de junho de 2012. De forma geral, essa resolução permitiu a análise simplificada de estudos que já tivessem iniciado a inclusão de pacientes em outro país ou sido analisados e aprovados por outra agência regulatória, entre as quais foram admitidas: Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, European Medicines Agency (EMA), da União Europeia, Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA), do Japão, ou Health Canada, do Canadá.

Além disso, passou-se a exigir a submissão dos ensaios clínicos à base de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC). Também seriam aceitos estudos que tivessem sido registrados antes da vigência da resolução em bases de registros primários da International Clinical

Trials Registration Platform (ICTRP) da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>21</sup>. O ReBEC é de propriedade pública e gerenciado pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), principal organização de pesquisa governamental brasileira que opera sem fins lucrativos e compõe a rede da ICTRP/OMS como registro primário. Por esse motivo, o registro no ReBEC atende, consequentemente, aos requerimentos do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)<sup>22,23</sup>.

Mais recentemente, a Anvisa publicou a RDC 9<sup>24</sup>, de 20 de fevereiro de 2015, revogando a RDC 39/2008 e a RDC 36/2012. Essa resolução alterou consideravelmente o procedimento de análise pela Anvisa de ensaios clínicos no Brasil. Anteriormente, cada ensaio clínico era avaliado separadamente. Com a RDC 9/2015, passou-se a avaliar o Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento (DDCM), no qual estariam inseridos todos os ensaios clínicos realizados no país para fins de registro do medicamento na Anvisa, não sendo aplicado aos estudos de bioequivalência e biodisponibilidade.

Desde a promulgação dessa resolução, a agência tem buscado implementar a nova norma, trabalhando de forma clara e instrutiva, mediante a elaboração de manuais e de aproximações entre os setores da própria agência envolvidos com os processos de ensaios clínicos e registro de medicamentos. A RDC 9/2015 é considerada novo marco regulatório para a pesquisa clínica no Brasil.

Como resultado, o prazo regulatório teve redução significativa de aproximadamente cinco meses para avaliação, conforme informado pela agência. A Anvisa reforça que o tempo de análise é fator relevante para atrair estudos clínicos para o Brasil e para dar mais credibilidade e reconhecimento nacional e internacional à Agência. No entanto, ressalva que essa redução não compromete a qualidade da avaliação técnica<sup>24</sup>.

### Fluxo regulatório da pesquisa clínica no Brasil

O processo para analisar ensaios clínicos inclui a avaliação ética, que no Brasil é realizada pelos CEP e pela Conep, e a avaliação regulatória pela Anvisa. No país, todo o trâmite de comunicação e envio de documentos para apreciação ética é feito pela plataforma *online*, denominada “Plataforma Brasil”. Trata-se de base nacional e unificada de registros de pesquisa com seres humanos. O objetivo é assegurar agilidade e transparência ao permitir o envio de documentação por meio digital e o acompanhamento dos processos pela internet<sup>4</sup>.

Em cada instituição em que será conduzido o ensaio clínico, a documentação exigida para a

apreciação ética, denominada “dossiê ético”, deve ser encaminhada pelo pesquisador responsável ou por pessoa por ele delegada ao CEP institucional. Caso a instituição não tenha CEP, poderá solicitar à Conep a avaliação pelo CEP de outra instituição. Nos casos de estudos multicêntricos, a pesquisa deve inicialmente ser aprovada pelo CEP coordenador e, se aplicável, pela Conep, e posteriormente ser replicada aos demais centros participantes e seus respectivos CEP. Cada CEP deverá aprovar o protocolo para avaliar tanto aspectos éticos quanto a viabilidade do projeto na instituição (aspectos de infraestrutura e recursos disponíveis).

Após a emissão do parecer de aprovação do estudo pelo CEP, em alguns casos, o projeto precisa ainda ser apreciado pela Conep, dependendo da área temática em que se enquadra. Conforme resolução vigente, qualquer projeto que se enquadre em uma das áreas apresentadas no Quadro 1 deve ser encaminhado para análise da Conep.

Qualquer patrocinador que tenha interesse em fazer ensaios clínicos no território nacional com medicamentos para fins de registro deve encaminhar à Anvisa o DDCM, acompanhado de ao menos um dossiê específico de ensaio clínico com o medicamento em estudo. O DDCM é o conjunto de documentos com informações sobre as etapas de desenvolvimento da medicação sendo pesquisada, incluindo o plano de desenvolvimento e a brochura do investigador, e deve ser avaliado pela Anvisa em 90 dias corridos ou 180 dias, para casos de desenvolvimento nacional, de produtos biológicos e de estudos Fase I ou II. Caso não haja manifestação da agência neste período, o desenvolvimento clínico poderá ser iniciado, desde que aprovações éticas aplicáveis tenham sido obtidas<sup>24</sup>.

O dossiê específico de ensaio clínico é único para cada caso e contém detalhes específicos do estudo, como protocolo de pesquisa, comprovante de registro em base de dados e, parecer de aprovação do estudo pelo CEP e, no caso de estudos multicêntricos, pelo CEP coordenador. A manifestação da Anvisa quanto à autorização desses ensaios se dá com a emissão de um CE, mencionando aqueles que poderão ser conduzidos no país para cada DDCM. Caso a manifestação não ocorra, um documento que permite a importação ou exportação do(s) produto(s) em investigação, o Documento para Importação do(s) produtos(s) sob investigação do DDCM, pode ser emitido<sup>24</sup>.

Estudos que não se enquadram nessas áreas não necessitam de apreciação da Conep. O início da pesquisa está condicionado à aprovação do CEP institucional e, quando aplicável, da Conep e à aprovação ou não manifestação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A submissão do dossiê específico de ensaios clínico para Anvisa ocorre após a aprovação do CEP do centro coordenador.

**Quadro 1.** Áreas dos projetos de pesquisa que devem ser apreciados pela Conep

Áreas temáticas especiais
<b>Genética humana</b>
Se houver envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o governo brasileiro Se houver armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no país, quando de forma conveniente com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais Se houver alterações da estrutura genética de células humanas para utilização in vivo Se forem pesquisas na área da genética da reprodução humana (reprogenética) Se forem pesquisas em genética do comportamento Se forem pesquisas nas quais esteja prevista a dissociação irreversível dos dados dos participantes da pesquisa
<b>Reprodução humana</b>
Pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas pesquisas serão considerados “participantes da pesquisa” todos os que forem afetados pelos procedimentos delas
<b>Reprodução assistida</b>
Manipulação de gametas, pré-embriões, embriões e feto Medicina fetal, quando envolver procedimentos invasivos
<b>Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no país</b>
<b>Novos procedimentos terapêuticos invasivos</b>
<b>Estudos com populações indígenas</b>
Projetos de pesquisa que envolvam organismos geneticamente modificados, células-tronco embrionárias e organismos que representem alto risco coletivo, incluindo organismos relacionados a eles, nos âmbitos de: experimentação, construção, cultivo, manipulação, transporte, transferência, importação, exportação, armazenamento, liberação no meio ambiente e descarte
<b>Protocolos de constituição e funcionamento de biobancos para fins de pesquisa</b>
Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do governo brasileiro
Projetos que, a critério do CEP e devidamente justificados, sejam julgados merecedores de análise pela Conep, serão classificados como “A critério do CEP”

Fonte: Adaptado da Resolução CNS 466/2012

O patrocinador deve encaminhar à Anvisa relatórios de acompanhamento de ensaios clínicos, contendo informações sobre a condução da pesquisa no Brasil, incluindo dados de análise estatística, desvios de protocolo, eventos adversos e resultados obtidos, entre outros. A documentação deve ser protocolada na agência, anualmente, no prazo de até 60 dias após completar cada ano a contar da data de início do estudo no Brasil, que corresponde à data da inclusão do primeiro participante de pesquisa no país. Todo o processo dessa tramitação para a Anvisa deve ser feito pelo patrocinador do estudo ou por uma ORPC contratada<sup>24</sup>. Os prazos determinados nas normativas, relacionados ao trâmite regulatório para aprovação de ensaios clínicos, são apresentados no Quadro 2.

Além dos prazos e trâmites determinados pelas resoluções brasileiras, vale ressaltar que, para que o estudo inicie, é necessário cumprir diversas etapas de desenvolvimento e implantação do projeto, o que requer mão de obra qualificada e recursos financeiros.

Qualquer documentação para análise em instâncias éticas e regulatórias brasileiras deve ser entregue em português e, no caso de estudos com país de origem fora do Brasil, o tempo para que seja feita uma tradução de qualidade deve ser levado em consideração no momento em que se planeja realizar o estudo no território nacional.

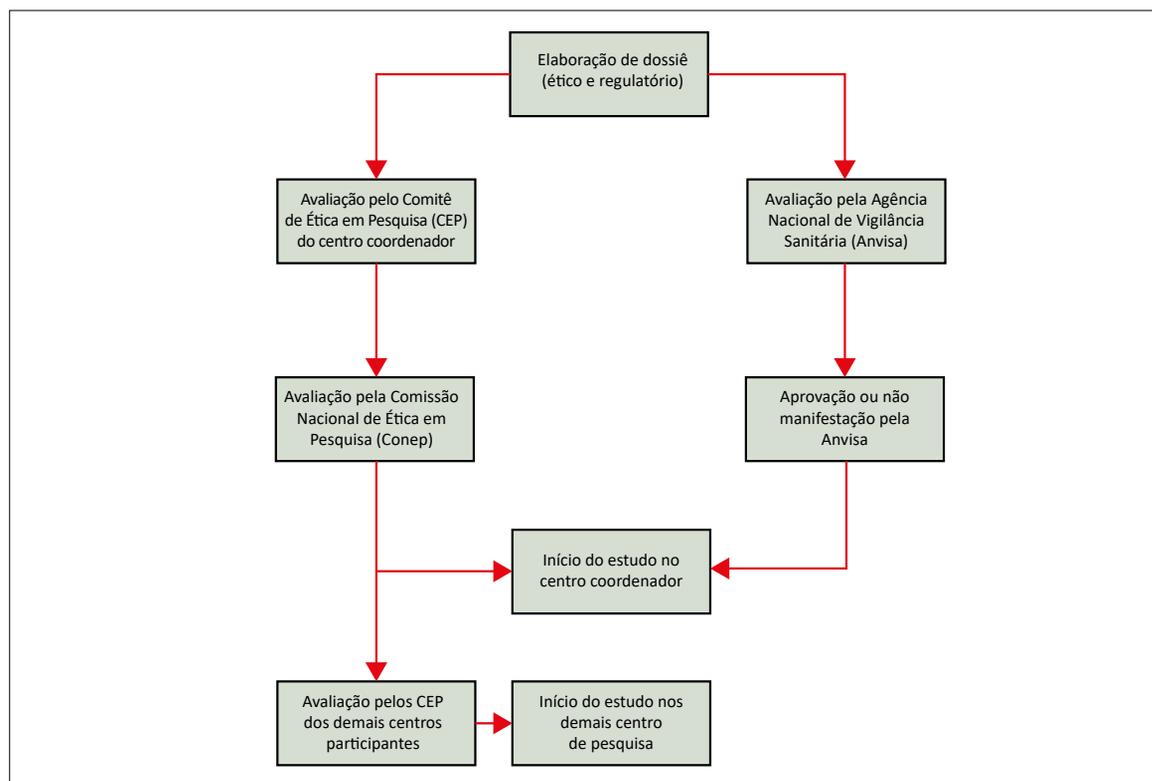
Outra etapa importante é a seleção de centros de pesquisa participantes do estudo. Para tanto, devem ser avaliados parâmetros específicos, como infraestrutura adequada, disponibilidade de mão de obra qualificada, equipamentos calibrados necessários e laboratório(s) de análise. Por último, o início de inclusão de pacientes no estudo é marcado pela visita de treinamento, chamada de visita de iniciação no centro de pesquisa. Nessa ocasião, os membros da equipe do estudo são devidamente treinados pelo patrocinador ou investigador-patrocinador e então, após a resolução de quaisquer pendências, o centro estará apto a iniciar o recrutamento. A Figura 1 apresenta o fluxograma do processo de aprovação de ensaios clínicos no Brasil.

**Quadro 2.** Prazos estabelecidos por regulamentação para os trâmites regulatórios para aprovação de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil

Ações	Prazos	Determinado por
Revisão documental do protocolo pelo CEP	15 dias (contados a partir da data de submissão do protocolo)	Norma Operacional 1, de 30 de setembro de 2013
Emissão do parecer pelo CEP	30 dias (contados a partir do aceite da documentação)	
Submissão de resposta ao parecer do CEP	30 dias	
Revisão documental do protocolo pela Conep	15 dias (contados a partir da data de submissão do protocolo)	
Emissão do parecer pela Conep	60 dias (contados a partir do aceite da documentação)	
Submissão de resposta ao parecer de pendência da Conep	30 dias	Resolução da Diretoria Colegiada 9, de 20 de fevereiro de 2015
Emissão do comunicado especial pela Anvisa	Desenvolvimento nacional e de produtos biológicos, e fase I e II em até 180 dias; demais estudos em até 90 dias. Se a Anvisa não se manifestar dentro desse período, o desenvolvimento clínico pode ser iniciado	
Relatórios à Anvisa	Relatórios anuais de acompanhamento. Relatório final em até 12 meses do término do ensaio clínico	Resolução CNS 466/2012
Relatórios ao CEP	A cada seis meses	

Fonte: Adaptado da Resolução CNS 466/2012, RDC 9/2015 e da Norma Operacional 1/2013

**Figura 1.** Processo de aprovação de ensaios clínicos no Brasil para estudos multicêntricos que se enquadram nas áreas temáticas especiais da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep).



## Mudanças recentes e perspectivas

Tanto a Conep quanto a Anvisa têm procurado elaborar meios e ferramentas para melhorar o processo de análise dos projetos no que diz respeito ao tempo de análise e orientação a pesquisadores, patrocinadores e ORPC. A comunicação com os grupos de pesquisa é essencial, uma vez que protocolos apresentados com falta de dados e questões técnicas deficientes demandam mais tempo de análise<sup>25</sup>.

Em 2015, a Conep publicou manual de pendências frequentes em protocolos de pesquisa, fornecendo orientações claras para o preenchimento e a elaboração dos documentos de estudo, bem como para as relacionadas às respostas a exigências, correlacionando-as com normativas que justificam essas obrigações. Por parte da agência regulatória, os guias técnicos e manuais passaram a ser nova ferramenta de trabalho.

A partir da publicação da RDC 9/2015, a Anvisa lançou publicações com orientações técnicas específicas para a submissão e análise dos ensaios clínicos, como o “Manual para submissão de dossiê de desenvolvimento clínico de medicamento e dossiê específico de ensaios clínico” e o guia “Perguntas & respostas: principais questionamentos sobre a RDC 9/2015”<sup>26</sup>. Além disso, de acordo com Jarbas Barbosa, atual diretor da agência, reuniões prévias com grupos de pesquisa têm sido realizadas<sup>25</sup>.

Barbosa já ressaltou em ocasiões que a centralização de análise pelo Sistema CEP/Conep precisa ser revista e considera como referência a determinação do prazo para manifestação de análise, semelhante ao determinado pela agência regulatória pela RDC 9/2015<sup>25</sup>. Uma das propostas da Conep para reforçar a descentralização e diminuir o tempo de tramitação dos estudos seria a acreditação de alguns comitês de ética que passariam a desempenhar a função da Conep. Nesse modelo, os estudos seriam analisados pelo CEP autorizado e apenas aspectos locais seriam analisados por cada comitê participante do estudo. Esses aspectos incluem análise de documentos locais, adaptação ao termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), conforme necessidade da região, análise da capacidade da instituição de conduzir o estudo e da competência do pesquisador responsável, ou mesmo se o CEP acreditar serem necessários mais esclarecimentos, desde que não requeira alterações no projeto ou TCLE detalhado, havendo possibilidade de não aprovação, conforme regulamentado pela Resolução 506/2016<sup>18,20</sup>.

Em 2015 foi apresentado o Projeto de Lei 200 da senadora Ana Amélia e dos senadores Waldemir Moka e Walter Pinheiro. Anteriormente, em 2003 e 2006, outros projetos de lei também já tinham sido criados, porém foram arquivados. Se, por um lado, o projeto de lei atual ganhou força por parte de alguns pesquisadores – muitos deles associados à indústria farmacêutica e patrocinadores, que afirmam que a burocracia afasta a pesquisa e o desenvolvimento de tecnologias e do conhecimento da saúde –, por outro, parte significativa da comunidade acadêmica acusa a proposta de atender precipuamente a interesses comerciais, favorecendo a indústria farmacêutica<sup>27</sup> em detrimento da segurança dos participantes de pesquisas. A Conep também considerou a proposta como retrocesso que extingue o sistema de análise ética e não leva em consideração as dimensões éticas essenciais, colocando em risco os participantes de pesquisa<sup>28</sup>.

Desde que foi protocolado no Senado, o projeto sofreu diversas emendas, com posicionamentos contra e a favor ao texto por parte de órgãos, instituições e associações importantes diretamente relacionados à pesquisa clínica. Entre as alterações na proposta inicial pode-se destacar o fato de que o PL passou a abranger todas as pesquisas clínicas e não apenas os ensaios clínicos<sup>29,30</sup>.

Além disso, o texto sobre comitês de ética independentes (CEI) foi retirado, como também foi excluída a proposta de vinculação à Anvisa da instância denominada Sistema Nacional de Revisão Ética das Pesquisas Clínicas, mantendo a instância diretamente ligada ao Ministério da Saúde. A extinção do Sistema CEP/Conep enfraquece ou suprime conquistas alcançadas com o sistema, devido à transferência de responsabilidades para outros setores do Ministério da Saúde<sup>29,30</sup>.

O projeto de lei foi aprovado pelo Senado Federal em 2017. Apesar das críticas que recebeu, o texto foi encaminhado para a Câmara dos Deputados para análise, uma vez que passou por alterações, onde segue tramitando com a denominação de PL 7.082/2017<sup>31</sup>. Conforme dados da Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (Abracro), em relatório de 2016, o cenário regulatório da pesquisa clínica no Brasil apresentou melhora significativa tanto em relação ao tempo de análise pela Conep quanto pela Anvisa. Em setembro de 2016, por exemplo, o tempo médio de aprovação pela Conep, incluindo o tempo de resposta de pendências, foi em média de quatro meses e meio. Em 2013, o tempo sob análise pela Conep chegava, em alguns casos, a 322 dias, comparado ao tempo

médio de 81 dias no segundo trimestre de 2016. Quanto à Anvisa, em 2013 o tempo de análise gasto em média pela agência foi de 342 dias e, após a RDC 9/2015, passou a 177 dias<sup>32</sup>. A significativa redução de tempo de análise se deve muito a esforços realizados pela Conep, e espera-se que seja ainda mais relevante com o processo de acreditação dos CEP<sup>30</sup>.

### Considerações finais

O Brasil tem ambiente ético e regulatório bem estabelecido, alinhado com normas universais. E encontra-se aberto a revisões, orientações e esclarecimentos quanto às próprias normas. As instâncias éticas e regulatórias brasileiras estão em contínuo aperfeiçoamento, com revisões recentes de normas, como no caso da Resolução CNS 466/2012 e RDC 9/2015. No entanto, sofrem pressão tanto por parte de pesquisadores quanto por parte de patrocinadores para que o processo do trâmite para avaliação de ensaios clínicos seja mais “eficiente”, no que diz respeito ao tempo de análise. Cabe considerar, pelo exposto, que já houve redução significativa nesse tempo entre 2013 e 2016, em torno de 25%. Segundo a Conep, atualmente esse período de avaliação é de menos de um trimestre.

A busca por maior agilidade no processo de revisão ético-regulatório é salutar e benéfica para aprimorar a pesquisa clínica no país, visando maior competitividade do Brasil em relação a outros países. No entanto, não se pode perder de vista a necessidade de manter a proteção aos voluntários de estudos, melhorando o processo sem abrir mão

de preceitos éticos essenciais. O conjunto de mecanismos de proteção aos participantes, instituído ao longo dos anos, foi fruto de muitos debates da comunidade científica – construção plural e balanceada que contou com pesquisadores, especialistas, representantes de “usuários”, entre outros atores do processo.

Todo esse esforço não deve ser ignorado ou atropelado pela ânsia por “velocidade”, que pode em alguns casos apenas ser conveniente para a indústria. A ponderação do binômio “agilidade” *versus* “proteção aos voluntários” deve ser valorizada nesse momento atual de revisão das normas, para trazer à tona a discussão acerca do custo-benefício de cada proposição. No entanto, deve-se ter em mente que certas questões precisam ser tratadas com condições pétreas, de modo que a integridade dos direitos dos voluntários não seja deturpada por outros interesses.

Os órgãos envolvidos podem continuar abertos a mudanças e demandas dos pesquisadores e da sociedade, como foi demonstrado neste artigo, que sintetiza os processos de alteração das RDC e resoluções do CNS. Esse movimento contínuo de discussão e aprimoramento visa garantir a proteção dos participantes de pesquisa e a celeridade dos processos de análise. No entanto, convém ressaltar que, apesar do mérito apregoado de que a criação de uma lei será novo marco para pesquisas clínicas no Brasil, na forma como é apresentada vai fragilizar os mecanismos regulatórios vigentes e retirar das mãos dos órgãos ética e tecnicamente competentes – CNS e Anvisa – as atribuições de atualizar normas e resguardar boas práticas em todos os estudos realizados no país.

### Referências

1. Gallin JI, Ognibene FP. Principles and practice of clinical research [Internet]. London: Elsevier; 2007 [acesso 13 out 2016]. Disponível: <https://bit.ly/2lkczHF>
2. Kim WO. Institutional review board (IRB) and ethical issues in clinical research. *Korean J Anesthesiol.* 2012;62(1):3-12.
3. Pieroni JP, Capanema LXL, Reis C, Souza JOB, Silva LG. Terceirização da P&D de medicamentos: panorama do setor de testes pré-clínicos no Brasil. *BNDES Setorial* [Internet]. 2009 [acesso 13 out 2016];(29):131-58. Disponível: <https://bit.ly/2MFTOGf>
4. Gomes RP, Pimentel VP, Landim AB, Pieroni JP. Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. *BNDES Setorial* [Internet]. 2012 [acesso 13 out 2016];(36):45-84. Disponível: <https://bit.ly/2MEr3yr>
5. Zoboli E, Oselka G. Conflito de interesses na pesquisa clínica. *Rev. Bioética* [Internet]. 2007 [acesso 13 out 2016];15(1):65-76. Disponível: <https://bit.ly/2llunlw>
6. Dainesi SM, Goldbaum M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58(1):2-6.
7. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: guideline for good clinical practice E6(R1) [Internet]. Geneva: ICH; 1996 [acesso 3 fev 2017]. Disponível: <https://bit.ly/2C9S5LV>
8. Quental C, Salles Filho S. Ensaios clínicos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. *Rev Bras Epidemiol.* 2006;9(4):408-24.

9. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.154, de 13 de abril de 1984. Aprova o código brasileiro de deontologia médica [Internet]. Diário Oficial da União. Brasília; 9 maio 1984 [acesso 24 abr 2018]. Disponível: <https://bit.ly/2tmjRyh>
10. Silva-Barbosa A, Boery RNSO. Entraves e potencialidades para estudar comitês de ética em pesquisa (CEP): uma experiência vivenciada na pós-graduação. *Pers Bioét.* 2013;17(1):58-67.
11. Barbosa AS, Boery RNSO, Boery EN, Gomes Filho DL, Sena ELS, Oliveira AAS. A Resolução 196/96 e o sistema brasileiro de revisão ética de pesquisas envolvendo seres humanos. *Rev. bioét. (Impr.)* [Internet]. 2011 [acesso 13 out 2016];19(2):523-42. Disponível: <https://bit.ly/2JYgeFv>
12. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União. Brasília; nº 201, p. 21081-5, 16 out 1996. Seção 1.
13. Nishioka SA, Sá PFG. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(1):60-2.
14. Lousana G. Pesquisa clínica no Brasil. Rio de Janeiro: Revinter; 2002.
15. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União. Brasília; nº 12, p. 59-61, 13 jun 2013. Seção 1.
16. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Manual operacional para comitês de ética em pesquisa [Internet]. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2008 [acesso 13 out 2016]. Disponível: <https://bit.ly/2MC1aPE>
17. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 370, de 8 de março de 2007. Registro e credenciamento de comitês de ética em pesquisa. Diário Oficial da União. Brasília; p. 65, 3 set 2007. Seção 1.
18. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 506, de 3 de fevereiro de 2016. Aprova a resolução referente ao processo de acreditação de comitês de ética em pesquisa (CEP) que compõem o Sistema CEP/Conep. Diário Oficial da União. Brasília; nº 56, p. 65-6, 23 mar 2016. Seção 1.
19. Sandri MM, Seta MH, Luiza VL. Drug regulatory authorities in South America: an analysis based on organizational rules. *Rev Panam Salud Pública.* 2013;34(3):169-75.
20. Nishioka SA. Regulação da pesquisa clínica no Brasil: passado, presente e futuro. *Prat Hosp.* 2006;8(48):17-26.
21. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 36, de 27 de junho de 2012. Altera a RDC nº 39, de 5 de junho de 2008, e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília; p. 207, 28 jun 2012. Seção 1.
22. Martins A. ReBEC: plataforma on-line divulga pesquisas e ensaios clínicos feitos no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 20 jul 2012 [acesso 13 out 2016]. Disponível em: <https://bit.ly/2K0Cgrl>
23. World Health Organization. Primary registries [Internet]. Geneva: WHO; 2010 [acesso 13 out 2016]. Disponível: <https://bit.ly/1tsUJBM>
24. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União. Brasília; nº 41, p. 69, 3 mar 2015. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/2ITla38>
25. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Avaliação ética de novas drogas precisa ser descentralizada, diz diretor da Anvisa [Internet]. 30 mar 2016 [acesso 13 out 2016]. Disponível: <https://bit.ly/2JYitsp>
26. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Perguntas e respostas sobre a RDC 09 de 2015 [Internet]. Brasília: Anvisa; 2015 [acesso 13 out 2016]. Disponível em: <https://bit.ly/2K3TJCE>
27. Duarte AC, Resende CC, Murahovschí D, Vasconcelos FPJ. Análise da indústria farmacêutica: perspectivas e desafios [Internet]. Brasília: Núcleo de Estudos e Pesquisas da Consultoria Legislativa; 2015 [acesso 13 out 2016]. (Texto para Discussão 183). Disponível: <https://bit.ly/2ME65jb>
28. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Carta aberta à sociedade: "Projeto de Lei nº 200/2015: um desserviço à sociedade brasileira" [Internet]. Brasília; 14 maio 2015 [acesso 17 out 2016]. Disponível: <https://bit.ly/2lvS8Vi>
29. Zanetti CHG, Tannous GS. Sob a pele do PL-200/2015 do Senado Brasileiro. *Epidemiol Serv Saúde.* 2015;24(4):789-94.
30. Palácios M, Rego S. A proposta de regulamentação ética da pesquisa clínica apresentada ao Senado Brasileiro não interessa aos participantes de pesquisa. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2015 [acesso 13 ago 2018];31(8):1583-5. Disponível: <https://bit.ly/2z3kWBa>
31. Brasil. Senado Federal. Projeto de Lei do Senado nº 200, de 2015. Dispõe sobre a pesquisa clínica [Internet]. Senado Federal; 2015 [acesso 20 dez 2017]. Disponível: <https://bit.ly/1LJ4Bel>
32. Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica. A melhora do cenário regulatório da pesquisa clínica no Brasil [Internet]. 1º set 2016 [acesso 6 dez 2016]. Disponível: <https://bit.ly/2M2Vq0q>

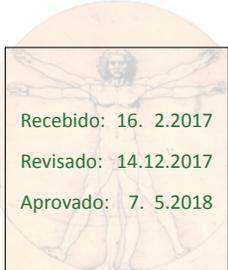
**Correspondência**

Cíntia Maria Lanzarini Gouy – Rua André Cavalcanti, 37, Centro CEP 20231-050. Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

Cíntia M. Lanzarini Gouy – Mestre – [cintia.gouy@inca.gov.br](mailto:cintia.gouy@inca.gov.br)  
 Tiago F. Porto – Mestre – [tiago.porto@ini.fiocruz.br](mailto:tiago.porto@ini.fiocruz.br)  
 Carmen Penido – PhD – [cpenido@cdts.fiocruz.br](mailto:cpenido@cdts.fiocruz.br)

**Participação dos autores**

Cíntia Maria Lanzarini Gouy escreveu a primeira versão deste artigo, revisada por Tiago Porto e Carmen Penido. As revisões se sucederam até chegarmos à versão final consensual.



Recebido: 16. 2.2017

Revisado: 14.12.2017

Aprovado: 7. 5.2018