

REGISTRO DOS ENSAIOS CLÍNICOS

CLINICAL TRIALS REGISTER

Carlos Alberto Guimarães, TCBC-RJ

INTRODUÇÃO

Em setembro de 2004, o *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* - grupo representando 11 revistas médicas de prestígio – publicou uma declaração de que suas revistas passariam a solicitar, como condição para publicação, o registro de todo ensaio clínico (projeto em que há recrutamento prospectivo de sujeitos de pesquisa para estudar a relação de causa e efeito entre uma intervenção e um desfecho clínico) que iniciasse o recrutamento a partir de 1º de julho de 2005¹.

Essa medida objetivava tornar pública a existência de todo ensaio clínico, independentemente do seu interesse científico, haja vista que àquela época, o registro dos ensaios clínicos era voluntário e pouco utilizado. Desde 22 de julho de 2005, a política de registro dos ensaios clínicos conta com o total apoio da *World Association of Medical Editors*².

Em 19 de maio de 2006, a OMS anunciava os novos padrões para o registro de toda a pesquisa médica em seres humanos, instando as instituições de pesquisa a registrarem todos os estudos que testassem terapias em seres humanos, quer pacientes quer voluntários saudáveis³.

A *International Clinical Trials Registry Platform*⁴, projeto da OMS que estabelece normas para que o registro internacional dos ensaios clínicos se faça de forma ética e científica, recomenda que cada registro conste de 20 itens, os quais devem ser declarados quando do início dos estudos⁵.

A *ICTRP* não é um registro, mas fornece um conjunto de padronizações para todos os registros. Não somente normatizou o que deve ser declarado para registrar um ensaio clínico, mas criou um sistema de identificação global que confere um único número de referência a qualquer ensaio registrado. Atualmente, há várias centenas de registros de ensaios clínicos, distribuídos por todo o mundo, mas com pouca coordenação entre eles. A *ICTRP* cria condições para que todos os registros participem de uma rede global, a fim de prover um único ponto de acesso às informações armazenadas em cada um deles.

Na *ICTRP* estão a *Register Network*⁶ (rede formada pelos produtores dos Registros de Ensaio Clínicos) e o *International Search Portal*. A *Register Network* prove um fórum para os responsáveis por registros trocarem informa-

ções e para trabalharem em conjunto, a fim de estabelecerem as melhores práticas para o registro dos ensaios clínicos. Qualquer administrador, que registra ensaios prospectivos, pode ser um *Collaborating Register* da *Register Network*.

Para ser aceito como Registrador Primário da *Register Network*, o administrador do registro deve:

1. aceitar o registro dos ensaios clínicos prospectivos submetido por um pesquisador responsável;
 2. concordar com as Diretrizes para Registros de Ensaio Clínico;
 3. verificar o preenchimento de todos os campos do *WHO Trial Registration Data Set*⁷;
 4. recusar os ensaios que não completaram o *WHO Trial Registration Data Set*, no momento do registro inicial;
 5. enviar o *WHO Trial Registration Data Set*, devidamente preenchido e em inglês, para o Repositório Central;
 6. comprometer-se a manter os registros atualizados;
 7. comprometer-se a manter atalhos, a fim de que as atualizações feitas no *WHO Trial Registration Data Set* possam ser acessadas;
 8. nunca remover da base um ensaio que tenha sido registrado;
 9. tornar o registro acessível gratuitamente na Internet;
 10. tornar pública a informação sobre a propriedade dos dados, sobre a estrutura da gerência e sobre a existência ou não de fins lucrativos;
 11. ser mantido por instituição sem fins lucrativos;
 12. aceitar todos os registros prospectivos
- Atualmente, a Rede de Colaboradores está organizada em três categorias:

Registros Primários (cumprem os requisitos acima e contribuem diretamente para a *ICTRP*):

- Australian Clinical Trials Registry⁸;
- ClinicalTrials.gov⁹;
- International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (ISRCTN)¹⁰;

Registros Associados (cumprem com os requisitos mínimos, mas enviam os dados para a *ICTRP* somente por intermédio de um dos Registros Primários):

1. Professor Titular de Clínica Cirúrgica do Curso de Graduação de Medicina da Fundação Educacional Serra dos Órgãos (Teresópolis, RJ); Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro; Membro do Grupo de Pesquisa Núcleo de Comunicação Científica em Cirurgia do CNPq; Membro do Conselho de Revisores da Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões; Editor da Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis.

Recebido em 13/03/2007

Aceito para publicação em 09/04/2007

Conflito de interesses: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

- ArQule, Inc (associado ao ClinicalTrials.gov)¹¹;
- Dutch Trial Register (associado ao ISRCTN)¹²;
- Eli Lilly (associado ao ClinicalTrials.gov)¹³;
- Mitsubishi Pharma Corporation (associado ao ClinicalTrials.gov)¹⁴;
- Physician Data Query (associado ao ClinicalTrials.gov)¹⁵; Registros Potenciais (em processo de validação pela Secretaria da ICTRPI, não contribuindo ainda para o Portal);
- Centre for Clinical Trials, Chinese University of Hong Kong¹⁶;
- Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR)¹⁷;
- Clinical Trial Database of the University Hospital Freiburg¹⁸;
- Clinical Trials Registry - India (ainda não aberto aos registradores)¹⁹;
- German Somatic Gene Transfer Clinical Trial Database²⁰;
- HIV/AIDS, Tuberculosis and Malaria Clinical Trial Registry (ATM Registry) (ainda não aberto aos registradores)²¹;
- Latin American Clinical Trials Register (LatinRec)²²;
- National Swedish Competence Centre for Musculoskeletal Disorders (ainda não aberto aos registradores)²³;
- South African National Clinical Trial Register (SANCTR)²⁴;
- University Hospital Medical Information Network (UMIN)²⁵.

O *International Search Portal*²⁶ é uma interface que permite busca simultânea nas diversas bases de dados de registros dos ensaios clínicos (Registros Primários). Esse portal permite que os pesquisadores, os profissionais de saúde, os usuários, os editores e os jornalistas científicos tenham acesso fácil e rápido às informações sobre as pesquisas clínicas²⁷. A pesquisa no Portal pode ser feita por palavras, pelos títulos dos ensaios clínicos ou pelo número de identificação. O resultado mostra todos os ensaios clínicos existentes, em diferentes fases de execução, com atalhos para a descrição completa no Registro Primário de Ensaios Clínicos correspondente²⁸.

Em 15 de maio de 2007, a BIREME publicou uma recomendação aos editores das revistas indexadas na LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde)²⁹ e SciELO (*Scientific Library Electronic Online*)³⁰ sobre Registro de Ensaios Clínicos, na qual é sugerido o seguinte texto para inclusão nas Instruções aos Autores: “O periódico XXX apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação, a partir de 2007, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços es-

tão disponíveis no site do ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo³¹.

Zarin *et al.* reportaram um estudo sobre o ClinicalTrials.gov, o maior registro público existente. O ClinicalTrials.gov é produzida pela *National Library of Medicine* e inclui estudos observacionais e de intervenção. Os estudos com fármacos dominam o número de registros, sendo muito poucos os estudos de aparelhos. O sítio recebe cerca de 30.000 visitas por dia. Aproximadamente 47% dos ensaios registrados estão atualmente abertos para alocação. O ClinicalTrials.gov utiliza uma ferramenta de busca que usa vários produtos da *National Library of Medicine*, inclusive o *Medical Subject Headings (MeSH)* para identificar os ensaios que interessam ao usuário. Idealmente, cada ensaio registrado no ClinicalTrials.gov está representado somente uma vez, resultando em correspondência entre o *NCT (number of clinical trial)* e um único protocolo de ensaio. O ClinicalTrials.gov espera a participação de outros países na criação de um sistema de registro universal e continua registrando os ensaios de todos os países³².

O ICMJE reavaliou a política da obrigatoriedade do registro dos ensaios clínicos, após dois anos de sua implementação. Naquela época, o maior Registro era o ClinicalTrials.gov, contendo 13.153 ensaios. Em abril de 2007, esse Registro já continha mais de 40.000 ensaios (estudos de intervenção e observacionais de mais de 140 países), a um ritmo de mais de 200 novos ensaios por semana. Felizmente, a *International Clinical Trial Registry Platform* da OMS desenvolveu-se rapidamente e oferece, atualmente, várias possibilidades de registros ordenados. Desse modo, o ICMJE passou a aceitar qualquer Registro Primário da plataforma da OMS. Atualmente, são os seguintes os Registros aceitos pelo ICMJE:

- Australian Clinical Trials Registry
- ClinicalTrials.gov
- International Standard Randomized Controlled Trial Number Register
- UMIN Clinical Trials Registry
- Netherlands Trial Register

Quanto ao tipo de ensaio clínico que precisa ser registrado, o ICMJE passou a incluir aqueles ensaios preliminares (fase 1), adotando a definição de ensaio clínico da OMS: “qualquer estudo que recrute prospectivamente sujeitos de pesquisa para serem submetidos a intervenções relacionadas à saúde (fármacos, procedimentos cirúrgicos, aparelhos, terapias comportamentais, dietas e modificações nos cuidados de saúde), com a finalidade de avaliar os efeitos sobre desfechos clínicos (qualquer variável biomédica ou relacionada à saúde, inclusive medidas farmacocinéticas e efeitos adversos)”. Os periódicos membros do ICMJE passarão a adotar essa definição de ensaio clínico a partir de 1º de julho de 2008. Nos últimos anos, tem havido um pleito para registro também dos resultados dos ensaios. Atualmente, o ICJE não considera os resultados colocados no mesmo registro primário de um ensaio clínico, no qual o registro inicial significa uma publicação prévia, se os resultados forem apresentados sob a forma de um resumo estruturado (< 500 palavras) ou tabela. Há três anos, o registro dos ensaios era a exceção; hoje, é a regra. O

registro facilita a disseminação da informação entre os médicos, pesquisadores e pacientes e assegura aos sujeitos de pesquisa que a informação obtida como resultado do seu al-

truísmo será de domínio público. Os esforços da OMS e do ICMJE para o registro dos ensaios clínicos objetivam a aumentar a confiança da sociedade na ciência médica^{33,34}.

ABSTRACT

The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) proposed trials registration in a public trials registry, as a condition for publication. This policy started after July 1, 2005, and was supported by the World Association of Medical Editors (WAME). In May 19, 2006, the WHO urged research institutions and companies to register all medical studies that test treatments on human beings, whether they involve patients or healthy volunteers. The WHO also started the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), aimed at standardizing the way information of studies is made available to the public. The following registers contribute data directly to the Who Search Portal: Australian Clinical Trials Registry, ClinicalTrials.gov, and International Standard Randomized Controlled Trial Number Register. In May 15, 2007, the Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information (BIREME) published a recommendation for editors of health journals indexed in Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS) and Scientific Library Electronic Online (ScieLO) about registration of clinical trials. In addition to the UMIN Clinical Trial Registry and the Netherlands Trial Register, the ICMJE is now accepting registration in any of the primary registers that participate in the WHO ICTRP. The ICMJE is also adopting the WHO's definition of clinical trial. Three years ago, trials registration was the exception; now it is the rule. Registration facilitates the dissemination of information, and it helps to assure trial participants that the information that accrues as a result of their altruism will become part of the public record (Rev. Col. Bras. Cir. 2007; 34(3): 201-204).

REFERÊNCIAS

- De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R et al. Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors [editorial]. *Ann Intern Med.* 2004 Sep 21;141(6):477-8.
- The World Association of Medical Editors [página na Internet]. London: WAME; c2000-2007 [acessada em 10 jun 2007]. WAME Policy Statements [15 telas]. Disponível em: <http://www.wame.org/resources/policies#trialreg>
- World Health Organization [página na Internet]. Geneva: WHO; c2007 [acessada em 9 jun 2007]. Media centre; [2 telas]. Disponível em URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr25/en/index.html>
- World Health Organization [página na Internet]. Geneva: WHO; c2007 [acessada em 9 jun 2007]. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP); [2 telas]. Disponível em: <http://www.who.int/ictrp/en/>
- De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R et al. Is This Clinical Trial Fully Registered?: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. Disponível em: http://www.icmje.org/clin_trialup.htm
- World Health Organization [página na Internet]. Geneva: WHO; c2007 [acessada em 9 jun 2007]. The Register Network; [2 telas]. Disponível em: <http://www.who.int/ictrp/network/en/index.html>
- World Health Organization [página na Internet]. Geneva: WHO; c2007 [acessada em 9 jun 2007]. Trial Registration Data Set; [8 telas]. Disponível em: http://www.who.int/ictrp/data_set/en/
- Australian Clinical Trials Registry [página na Internet]. Camperdown: ACTR; c2005 [atualizada em 22 dez 2006; acessada em 9 jun 2007]. Disponível em: <http://www.actr.org.au/>
- ClinicalTrials.gov [página na Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; c2006 [atualizada em 22 dez 2006; acessada em 9 jun 2007]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/>
- Current Controlled Trials [página na Internet]. London: Current Controlled Trials Ltd [acessada em 9 jun 2007]. International Standard Randomized Controlled Trial Number Register; [3 telas]. Disponível em: <http://www.controlled-trials.com/isrctn/>
- ArQule [página na Internet]. Woburn: ArQule; c2006 [acessada em 9 jun 2007]. Disponível em: <http://www.arqule.com/>
- Netherlands Trial Register [página na Internet]. Amsterdam: Dutch Cochrane Centre [acessada em 9 jun 2007]. Disponível em: <http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp>
- Lilly Clinical Trial Registry [página na Internet]. Indianápolis: Eli Lilly and Company; c2004-2007 [acessada em 9 jun 2007]. Disponível em: <http://www.lillytrials.com/index.html>
- Mitsubishi Pharma Corporation [página na Internet]. Osaka: Mitsubishi Pharma Corporation [acessada em 9 jun 2007]. Disponível em: <http://www.m-pharma.co.jp/e/index.php>
- National Cancer Institute [página na Internet]. Bethesda: NCI [atualizada em 27 abr 2007; acessada em 9 jun 2007]. PDQ® - NCI's Comprehensive Cancer Database [5 telas]. Disponível em: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cancerdatabase#clinical_trial
- Centre for Clinical Trials [página na Internet]. Hong Kong: The Chinese University of Hong Kong [acessada em 9 jun 2007]. Disponível em: <http://www.cct.cuhk.edu.hk/eng/contact/index.html>
- Chinese Clinical Trial Registry [página na Internet]. Sichuan: Sichuan University; c2005 [acessada em 9 jun 2007]. Disponível em: <http://www.chictr.org/Site/English/aboutus.htm>
- The Biotech/Life Sciences Portal Baden-Württemberg [página na Internet]. Freiburg: BIOPRO [acessada em 9 jun 2007]. The Region's Largest Centre for Patient-Oriented Clinical Research [4 telas]. Disponível em: <http://www.bio-pro.de/en/region/freiburg/magazin/01223/index.html>
- Indian Council of Medical Research [página na Internet]. New Dehli:ICMR [acessada em 10 jun 2007]. Disponível em: <http://www.icmr.nic.in/>
- Deutches Register für somatische Gentransferstudien [página na Internet]. Freiburg: DeReG; c2005 [acessada em 9 jun 2007]. Disponível em: http://www.dereg.de/index_engl.html
- European and Developing Countries Clinical Trials Partnership [página na Internet]. Cape Town: EDCTP [acessada em 10 jun 2007]. ATM Clinical Trials Registry [2 telas]. Disponível em: <http://www.edctp.org/Clinical-Trials-Registry.145.0.html>
- Registro Latinoamericano de Ensayos Clínicos en Curso [página na Internet]. Bogota: Latin-Rec [acessada em 10 jun 2007]. Disponível em: <http://www.latinrec.org/>

23. Nationellt Kompetenscentrum för Rörelseorganens Sjukdomar [página na Internet]. Lund: NKO; c2007 [acessada em 10 jun 2007]. Disponível em: <http://www.nko.se/se/index.php>
 24. South África National Clinical Trial Register [página na Internet]. Pretoria: SANCTR; c2005 [acessada em 10 jun 2007]. Disponível em: <http://www.sanctr.gov.za/>
 25. University Hospital Medical Information Network [página na Internet]. Tokyo: UMIN [acessada em 10 jun 2007]. UMIN Clinical Trials Registry [2 telas]. Disponível em: <http://www.umin.ac.jp/ctr/>
 26. World Health Organization [página na Internet]. Geneva: WHO; c2007 [acessada em 10 jun 2007]. About the International Search Portal; [1 tela]. Disponível em: <http://www.who.int/ictpr/search/en/index.html>
 27. World Health Organization [página na Internet]. Geneva: WHO; c2007 [acessada em 10 jun 2007]. ICTRP Search Portal; [1 tela]. Disponível em: <http://www.who.int/trialsearch/>
 28. Biblioteca Virtual em Saúde [página na Internet]. São Paulo: BVS [atualizada em 11 mai 2007; acessada em 10 jun 2007]. Newsletter; [2 telas]. Disponível em: <http://espacio.bvsalud.org/boletim.php?articleId=05100440200751&newsLang=>
 29. Biblioteca Virtual em Saúde [página na Internet]. São Paulo: BVS [acessada em 10 jun 2007]. Base de Dados LILACS; [2 telas]. Disponível em: <http://bvsmodelo.bvsalud.org/site/lilacs/P/lilacs.htm>
 30. Scientific Electronic Libray Online [página na Internet]. São Paulo: SciELO Brazil [acessada em 10 jun 2007]. Disponível em: <http://www.scielo.br/>
 31. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciência da Saúde. Recomendação aos editores de revistas Indexadas na LILACS e SciELO sobre Registro de Ensaios Clínicos. Disponível em: http://espacio.bvsalud.org/files/5/1/051111052007/recomend_edit_rev_2007%20port.pdf
 32. Zarin DA, Ide NC, Tse T, Harlan WR, West JC, Lindberg DA. Issues in the registration of clinical trials. *JAMA*. 2007;297(19):2112-20.
 33. Laine C, Horton R, DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Godlee F, Haug C, Hébert PC, Kotzin S, Marusic A, et al. Clinical Trial Registration: Looking Back and Moving Ahead [editorial]. *Ann Intern Med* [serial on the Internet]. 2007 Jun; 147(4): [about 3 p]. Available from: <http://www.annals.org/cgi/content/full/0000605-200708210-00166v1>
 34. International Committee of Medical Journals Editors [página na Internet]. Philadelphia: ICMJE [acessada em 10 jun 2007]. Questions about Clinical Trials Registration. Disponível em: <http://www.icmje.org/faq.pdf>
- Como citar este artigo:
Guimarães CA. Registro dos ensaios clínicos. *Rev Col Bras Cir* [periódico na Internet]. 2007; 34(3). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>
- Endereço para correspondência:
Carlos Alberto Guimarães
R.Luis Murat, 180
Granja Comary
25959-060 – Teresópolis - RJ
caguimaraes@gbl.com.br