



cg ee

Centro de Gestão e Estudos Estratégicos
Ciência, Tecnologia e Inovação



Regulamentação de Pesquisa Clínica no Brasil

Jose O. Medina Pestana

A Instituição do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) atendendo a Resolução 196 em 1996, contribuiu para que o país fosse inserido no contexto internacional de pesquisa clínica, estabelecendo uma regulamentação adequada, para pesquisadores brasileiros, reconhecidamente competentes graças a complementação de sua formação em centros de excelência brasileiros e no exterior principalmente Europa e Estados Unidos. O modelo elaborado com um comitê central e uma rede de comitês de ética em pesquisa locais em cada instituição de pesquisa foi a princípio adequado, por se tratar de processo novo e dependente de aprendizado pessoal e coletivo. Foi grande o progresso nas bases fundamentais da pesquisa clínica, com elaboração e apresentação do termo de consentimento livre e esclarecido, e um adequado balanço entre os riscos e benefícios de um determinado projeto de pesquisa. A regulamentação incorporou os preceitos da declaração dos direitos humanos, código de Nuremberg, declaração de Helsinque, recomendação de boas práticas clínicas e do código de defesa do consumidor, criando regras formais aplicáveis ao nosso meio cultural, logístico e burocrático. Estas regras são aplicadas a todos os projetos de pesquisa incluindo observações retrospectivas, observações de saúde pública, uso de material biológico estocado, mas principalmente destinado a estudos clínicos com intervenção terapêutica ou diagnóstica randomizada ou não. Estes estudos dependem de consentimento livre e muito bem esclarecido ao voluntário e de grande competência do grupo de pesquisadores com previsão de relação entre custo benefício favoráveis, em relação ao mérito científico e ético, à distribuição justa dos benefícios do custo da pesquisa entre instituição e pesquisadores, e de um processo analisado por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) independente e competente formado por representantes de vários

setores da sociedade. Competem ao pesquisador e ao CEP o posterior monitoramento dos resultados e de seus eventos adversos.

O CEP da UNIFESP se antecipou a uma futura resolução em relação a análise ética dos estudos experimentais com animais, cujo projeto já tramita há vários anos. Assim este mesmo comitê utiliza critérios análogos de relação entre sofrimento e possível benefício para a sociedade na análise destes projetos, baseados na Declaração de Genebra e nas normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Este talvez seja um modelo adequado de fusão destes 2 comitês considerando que as questões de dor e sofrimento são aplicáveis em ambas as áreas, e cada projeto só pode ser justificado quando se espera a obtenção de algum benefício para a sociedade.

O primeiro questionamento em relação a resolução 1996, foi o caráter cartorial dos comitês e da burocracia que exige uma relação grande de documentos para que o projeto seja analisado. Entretanto estas regras foram logo assimiladas, face à grande repercussão para a saúde que uma pesquisa clínica pode trazer, assim a formalidade se justifica.

Outras vezes foi questionado a extensão da análise dos CEPs, se restrito aos riscos ao paciente, analisado apenas sob o ponto de vista de ética de risco individual, ou se estendido a análise do mérito científico e financeiro da proposta. Entendemos que estes 3 pontos não podem ser analisados independentemente visto que não se pode gastar tempo de paciente e Institucional em pesquisa sem mérito científico, ou dispendir excessiva quantidade de recursos mesmo que o risco individual do voluntário seja zero. Assim a seleção dos membros participantes do comitê deve ser criteriosa considerando a complexidade da análise, e os diversos aspectos envolvidos. O trabalho dos relatores é intenso, difícil e gradualmente aprimorado principalmente quando analisam projetos de pesquisa de caráter puramente acadêmico, sem aplicação comercial. São em geral elaborados para cumprir etapas na progressão da carreira acadêmica e não

condicionados a análise previa por um comitê científico, como ocorre com projetos elaborados pela industria farmacêutica.

Um grande beneficio derivado da atuação do comitê de ética esta relacionado ao fato de que por ele passa todos os projetos de pesquisa da instituição, oferecendo a oportunidade de controle de outros aspectos de pesquisa que muitas vezes não são notificados à instituição. Projetos que envolvem biosegurança, produção de lixo radioativo, lixo biológico, geração de prejuízos financeiros à instituição e relação da instituição com agencias fomentadoras de pesquisa publica ou privadas. Com este conceito o Comitê de Ética em pesquisa da UNIFESP estendeu sua abrangência, tornando-se responsável também pela análise dos projetos de pesquisa experimentais que não envolve pessoas, tecidos ou produtos derivados do homem. Todo projeto de pesquisa com animais ou qualquer outro tipo de procedimento de investigação técnica em saúde passa por este comitê. Para atingir este objetivo a seleção dos membros do comitê abrangiu pesquisadores de área clinica e área básica, além daqueles membros não pesquisadores, o que foi adequado considerando que os critérios para justificar uma pesquisa em humanos ou animais vêm gradativamente se aproximando.

Na experimentação com animais são 7 os principais elementos considerados: O **primeiro** ressalta que o animal e dotado de sensibilidade. O **segundo** que pesquisas em animais devem sempre prever algum beneficio relevante para a Sociedade. O **terceiro** esta ligado a escolha da espécie apropriado para o experimento devendo ser e de menor evolução na escala filogenetica. O **quarto** esta relacionado a sedação da dor e redução de qualquer desconforto. O **quinto** determina que se use o menor numero possível de animais considerando as previsões estatísticas previas. O sexto determina que o animal deva ser sacrificado por método indolor. O sétimo determina que todo procedimento deva ser realizado por pessoal qualificado e treinado adequadamente preparado para seguir estas regras.

A partir destes princípios os experimentos são classificados em 5 categorias baseadas no desconforto crescente – “A” – quando não usam seres vivos, “B” - quando usa vertebrados sujeitos a pequeno desconforto, “C” – quando vertebrados são submetidos a stress ou dor menor, “D” e “E”, as ultimas duas categorias cuja aplicação é altamente questionável sendo “D”, o uso de vertebrados submetidos a dor maior e inevitáveis, e, “E” quando submetidos a dor e stress severos.

Nestes 6 anos analisamos 8166 projetos, sendo 721 (GI + GII) da industria farmacêutica, 6022 em clinica e 1423 em experimental na clínica. Destes 496 foram submetidos a nova analise no CONEP (grupo I), 225 foram enviados ao CONEP somente folha de rosto (grupo II) e 6022 somente notificados na forma de registro (grupo III) que envolvem principalmente estudos retrospectivos e auditorias médicas. Os projetos não envolvendo humanos não são enviados para nenhum outro órgão, embora exista um projeto de lei do Ministério de Ciência e Tecnologia nº 1153 em tramitação desde 1995, que também regulamenta a constituição de comitês de ética em pesquisa experimental com animais, ainda não tornado lei.

Neste período de 6 anos de atuação deste CEP entendemos que principais problemas identificados foram

1. Obtenção de recursos para financiamento do CEP
2. Critérios para pagamento e ressarcimento dos voluntários
3. Remuneração dos pesquisadores e da Instituição
4. Excessiva preocupação com a participação de recursos multinacional no financiamento de pesquisa
5. Regulamentação de pesquisas com banco de dados, tecidos e amostra e normas para pesquisas que incluem envio de amostra para o exterior
6. Uniformidade de analise de estudos multicentricos
7. Responsabilidades de pesquisadores

8. Uso de placebo e fornecimento de medicamentos
9. Realização de auditoria dos projetos aprovados pelo CEP
10. Difusão do conceito de diferença entre pesquisa clínica e prática clínica
11. Sobrecarga de atribuições e número elevado de projetos submetidos ao CONEP

1. Obtenção de recursos para financiamento do CEP

O artigo VII.3 (pg. 93) do Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa da Resolução 196, atribui a instituição a obrigação de financiamento da estrutura física, logística e de pessoal do CEP. Esta atribuição não é difícil de ser absorvida por pequenos centros de pesquisa, entretanto centros universitários com grande volume de projetos a estrutura física necessária, estrutura de secretariado, arquivo, informatização, e pré análise dos projetos até chegar aos relatores apresenta custo elevado, e não disponíveis nestas Instituições. Assim achamos razoável a proposta que ao se submeter um projeto para análise, seja cobrado um valor suficiente para cobrir os custos operacionais do CEP. Será uma cobrança semelhante aquela cobrada nos vestibulares, o que, obviamente, em analogia afasta o argumento de que o pagamento induz a aprovação do projeto.

2. Critérios para pagamento e ressarcimento dos voluntários

Equação de difícil solução porque o artigo VI.3 (pg. 92) do Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa da Resolução 196 define que o voluntário deva ser ressarcido por suas despesas, interrupção de ganhos e desconforto consequentes de sua participação. Também determina que não se pode ressarcir valores diferentes, embora considerando que o item interrupção de ganho esteja sujeito as diferenças extremas entre os voluntários, pelos seus diferentes ganhos com sua atividade profissional. Na prática os portadores de patologias, participam buscando a expectativa de um melhor tratamento para sua situação clínica, independente do ressarcimento, que em geral inclui alimentação e transporte. No caso de voluntários sadios que participam em projetos de

fase I, em estudos de fisiologia ou bioequivalência, a participação é quase restrita a pessoas desempregadas ou parcialmente ocupadas, que buscam nesta participação alguma receita extra, obtida como ressarcimento de seu desconforto.

3. Remuneração dos pesquisadores e da Instituição

Tem conotação semelhante à remuneração de voluntários. Embora signifique a remuneração por serviços profissionais, não deve ser suficiente para induzir o pesquisador a afrouxar os critérios de inclusão e colocar os pacientes em risco, visando obter rendimentos pessoais. Considerando os baixos salários para professores universitários, a participação em projetos de pesquisa pode multiplicar este rendimento gerando uma dependência financeira dos pesquisadores neste recurso. O mesmo ocorre em relação as instituições que podem criar estruturas que sobrevivem destes recursos, e tornando-se dependente deles, competirem por sua obtenção descuidando dos critérios de segurança. A instituição também pode ser prejudicada caso o grupo pesquisador atuando em seus domínios não remunere suas despesas. Estes aspectos devem ser monitorados pelos comitês de ética.

4. Excessiva preocupação com a participação de recursos multinacionais no financiamento da pesquisa

O artigo III.3.s (pg. 86) e VIII.4.c (pg. 96) do Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa da resolução 196 estabelece que projeto de pesquisa que envolva participação técnica ou financeira de alguma instituição do exterior necessita dupla avaliação, primeiro pelo CEP local seguido de análise pelo CONEP, o que pode prolongar o tempo de análise em 2 ou 3 meses, em caso de haver alguma pendência. Mesmo que o projeto seja realizado apenas no Brasil é requerido aprovação pelo CEP no país de origem, onde o projeto foi elaborado, ou no país sede da empresa que produza o produto em estudo. Dois aspectos são importantes em relação a esta exigência – Primeiro, deve se considerar que muitos estudos são melhor executados no

Brasil do que em outros países, e segundo que esta distinção entre brasileiros e estrangeiros representa uma discriminação dos projetos patrocinados por companhias multinacionais considerando que o mesmo projeto quando financiado com recursos nacionais dispensa esta dupla análise. Pode-se tratar de uma proteção burocrática desnecessária, considerado o elevado nível de desenvolvimento dos grupos de pesquisa brasileiros no contexto nacional e sua integração no contexto internacional.

5. Regulamentação de pesquisas com banco de dados, tecidos e amostra e normas para pesquisas que incluem envio de amostra para o exterior

A grande preocupação com o envio de material biológico para o exterior também pressupõe a necessidade de proteção do material genético do brasileiro, o que é neste sentido, ineficiente considerando a mobilidade internacional da população que recebe atendimento médico em outros países ou realiza exames rotineiros. Também se coloca restrições a estocagem de material biológico com o timbre para futura análise. Tal restrição traz grande prejuízo a evolução do conhecimento e a aplicação do conceito de solidariedade. A identificação futura de marcadores genéticos de eventos adversos decorrentes de uma medicação ocorridos no passado poderá favorecer a seleção de pacientes que vão receber estes produtos. Os comitês de ética tem utilizado critérios de senso comum na utilização de material e informações estocadas sem consentimento específico, considerando que não envolve a participação física ou risco maior ao paciente.

6. Uniformidade de análise de estudos multicentricos

Os estudos multicentricos são na maioria patrocinados pela industria farmacêutica e submetidos ao CEPs das instituições onde serão realizadas. Estes CEPs tem logísticas diferentes e custam tempos diferentes para analisar (entre 1 a 10 semanas) e todos individualmente apresentam os projetos ao CONEP, cuja análise também deve ser individual pois as questões colocadas por casa CEP são distintas. Talvez estes projetos deveriam ser analisados inicialmente pelo CONEP baseado em uma consultoria

científica Ad hoc para que o processo seja abreviado. A abreviação do tempo de análise destes projetos é fundamental para manter o país no contexto internacional de pesquisa clínica. Este processo admite questionamento, alterações, sugestões, mas hoje não admite que a proposta fique estocada por semanas, aguardando análise de um dia. Poderia o CONEP contar com membros em tempo integral, fazendo análises e reunindo os relatores semanalmente. A razão da pressa na análise é mercadológica, mas aplicada ao bem estar da população. Há 20 anos a descoberta de uma nova droga similar demorava 5 a 10 anos, hoje em meses isto acontece como exemplificado pelas drogas utilizadas no tratamento do HIV. As questões relacionadas aos efeitos colaterais da reposição hormonal ou uso Vioxx implicam em maiores cuidados pela indústria farmacêutica, vigilância sanitária e comitês de ética, em relação ao rigor para análise e nos investimentos em pesquisa com grupos, maiores e prolongados do estudo poderiam ser justificados, mas nunca justificaria a estagnação da análise do processo. Este aspecto esta mais dependente do estabelecimento de uma cultura de notificação de eventos adversos após a comercialização de um produto, pelos profissionais de saúde aos órgãos de vigilância sanitária, do que atividade dos comitês de ética.

7. Responsabilidades de pesquisadores

Uma vez aprovado o projeto o pesquisador tem a obrigação de cumprir com rigor todos os itens aprovados e qualquer mudança ou evento adverso relacionado ou não ao procedimento deve ser notificado. Como exemplo, qualquer internação ou acidentes são considerados eventos adversos graves, que embora não relacionados devem ser imediatamente notificados. A responsabilidade do investigador começa pela apropriada apresentação verbalizada do termo de consentimento de maneira clara e não apressada para que o voluntário possa decidir sem constrangimento e de maneira esclarecida e compreendida. O investigador deve garantir ao voluntário atendimento clinico a qualquer momento durante o estudo, o que implica participação institucional para

garantir o atendimento integrado, e equipes multiprofissionais, que inclui médico, investigadores, farmacêuticos e enfermeiros.

8. Uso de placebo e fornecimento de medicamentos

O artigo III.3.f (pg. 86) do Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa da resolução 196 estabelece que em estudos comparativos, o grupo controle deve sempre utilizar o melhor tratamento disponível no mundo. O uso de placebo é sempre analisado com muito cuidado para não submeter o grupo controle a riscos inaceitáveis. Este aspecto tem menor importância quando compara tratamento de sintomas ou doenças crônicas como artrite reumatoide, mas ganha maior dimensão quando no tratamento de doenças infecciosas agudas, onde evidentemente não é permitido o uso de placebo. Entretanto em várias doenças psiquiátricas o efeito terapêutico dos medicamentos é limitado e não muito distante do efeito placebo, mas os riscos principalmente quando incluem probabilidade de suicídio são inadmissíveis. Um grupo de pesquisadores americanos propôs uma alteração nas normas da declaração de Helsinque procurando definir o melhor tratamento disponível de maneira regional, assim permitindo o uso de placebo ou subtratamento em regiões como a África, onde ocorre limitação da disponibilidade de médicos. Esta proposta foi rechasada pela comunidade científica mundial e por organizações de direitos humanos.

O artigo III.3.p (pg. 87) do Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa da resolução 196 estabelece que após o encerramento de estudos com resultados positivos, o medicamento em estudo seja fornecido pelos patrocinadores do estudo até a sua comercialização ou disponibilidade no mercado. Esta premissa corrige a distorção do prejuízo ao voluntário após encerramento do estudo, mas não garante o fornecimento do melhor medicamento ao grupo controle, após alteração da prescrição. Também não garante seu uso após a comercialização considerando seu elevado custo de lançamento, principalmente nos casos de doenças psiquiátricas. Como a maioria dos estudos são

realizados em hospitais públicos e universitários, estes voluntários não terão somente contribuído, de maneiras não equânime recursos para adquirir o medicamento, mas terão constituído com informações clínicas para pacientes com recursos financeiros para adquirir os medicamentos.

9. Realização de auditoria dos projetos aprovados pelo CEP

Está tem sido uma limitação comum a todos os CEPs e mesmo ao CONEP, considerando a logística que ela exige, e as dificuldades de sua aplicação pelos próprios relatores. Somente os projetos patrocinados pela indústria farmacêutica fornecem relatórios periódicos e fazem correta notificação de eventos adversos relacionados ou não ao procedimento em estudo, e são regularmente auditadas pela própria companhia ou órgão de controle público. Para cumprir este artigo da resolução, ao menos neste aspecto, e necessário alguma profissionalização dos CEPs e seus auditores.

10. Difusão do conceito de diferença entre pesquisa clínica e prática clínica

A maioria absoluta dos procedimentos médicos hoje estabelecidos foram baseadas no senso comum e na observação da evolução individual e as condutas foram sendo estabelecidas ao longo de anos de prática clínica baseado no julgamento individual e do entendimento médico com seu paciente. Durante séculos a medicina foi exercida por homens da arte – filósofos e práticos e a doença era entendida como uma maldição divina enviada aos homens que haviam pecado ou infringido leis. Ao longo do século 19 com o surgimento da medicina científica, o médico assumiu com autoridade o destino de seus pacientes, escolhendo para seu bem o tratamento adequado, escondendo deles a verdade e assumindo responsabilidade quase divina sobre a vida de seu paciente. Com este modelo mais de 90% das condutas médicas utilizadas hoje foram estabelecidas: por exemplo nunca houve estudo randomizado para decidir se certas fraturas deveriam receber tratamento ou não, bem como a maioria das indicações e

procedimentos cirúrgicos ou o uso de antibióticos. A decisão terapêutica, nestas situações, e baseada no histórico da evolução destas situações sem tratamento.

Hoje o médico não é mais senhor em seu domínio e o paciente é convidado a dar consentimento informado para se submeter a técnicas diagnósticas como ressonância magnética e tratamento cirúrgicos, quimioterápicos e radioterápicos. A relação do médico com o paciente ficou comprometida por regras cartoriais, e os tratamentos geralmente não levam em consideração os estados da alma e as angústias ligadas ao surgimento daquela doença, levando a uma tendência a medicalizar todos os atos da nossa existência desde a alimentação, atividade física, pensamento, e atividade sexual.

A doença não é mais definida como consequência de castigo divino a um pecado, mas de comportamento individual desordenado em relação ao cuidado pessoal. O tratamento é medido pelo resultado sobre a doença, e a relação do médico com a personalidade do paciente está empobrecida e só ganha importância quando as possibilidades de cura foram esgotadas e o suporte espiritual acompanha a espera da morte (Roland Gori e Marie-Jose Del Valgo “La Santé Totalitaire” Ed. Denoel).

A conduta clínica medicamentosa ou não, baseada na intuição é permitida em situações excepcionais, mas devem posteriormente ser seguidas de uma pesquisa formalizada. Neste aspecto a principal dificuldade é a obtenção de financiamento para uma proposta terapêutica sem apelo comercial, ou que vise um tratamento sintomático. Assim ocorre com acupuntura, aplicação de medicina alternativa ou ainda uso de medicamento para indicação não previstas em bula, como antidepressivos para fibromialgia e carbamazepina no tratamento da dor.

Como o risco destes procedimentos é limitado eles são aceitos, mas quando podem trazer eventos adversos de repercussão clínica importante, são mais limitados. Outros modelos que não trazem envolvimento direto do paciente ou riscos são os projetos de saúde pública, observacionais ou de auditoria de prontuário como estudos retrospectivos

comparando diferentes tipos de tratamento utilizados como pratica clinica sem previa elaboraçãõ de projetos. Estes estudos são de extrema importância para analisar resultados de procedimento estabelecidos como adequados e muitas vezes inferiores após uma análise comparativa retrospectiva. Nestes casos o comitê de ética utiliza o senso comum para aprovar sem a necessidade de TCLE. Mesmo aqueles estudos de auditoria realizados as vésperas de congresso devem obter aprovação do comitê de ética para garantir sua posterior publicação.

11. Sobrecarga de atribuições e numero de projetos do CONEP

A resolução 196 atribuí o CONEP uma atividade excessiva em numero pequeno de relatores (13 titulares e 13 suplentes) que com extrema boa fé tentou cumprir a missão de analisar todos os projetos do grupo I, discutir em um grupo seus aspectos e pendências realizando uma reunião mensal. Tem ainda a atribuição de acompanhar todos os outros projetos de grupo II e III; capacitar e autorizar o funcionamento de CEPs e ainda audita-los. As atribuições são excessivos principalmente relacionados ao elevado numero de projeto do grupo I e ao pequeno numero de reuniões, e a escassez de recursos financeiros e logísticos para seu funcionamento.

Conclusão

A aplicação da Resolução 196 na regulamentação da pesquisa clinica no Brasil estabeleceu e difundiu os conceitos éticos de pesquisa estabelecidos pelas diversas resoluções de Helsinke, antes restrito quase que exclusivamente as comissões de ética medica, e agora na constituição de comitês multiprofissionais com participação de toda a sociedade.



cggee

Centro de Gestão e Estudos Estratégicos
Ciência, Tecnologia e Inovação

Ministério da Ciência e Tecnologia

