



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE BIOCÊNCIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA**

**ACÚRCIO CASTELO DAVID**

**ANÁLISE COMPARATIVA DA REGULAÇÃO DA PESQUISA CLÍNICA  
DE MEDICAMENTO ENTRE BRASIL, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA,  
ARGENTINA E FRANÇA**

Recife

2018

ACÚRCIO CASTELO DAVID

**ANÁLISE COMPARATIVA DA REGULAÇÃO DA PESQUISA CLÍNICA  
DE MEDICAMENTO ENTREBRASIL, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA,  
ARGENTINA E FRANÇA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutor em Inovação Terapêutica.

**Área de concentração:** Fármacos, medicamentos e insumos essenciais para a saúde.

**Orientador:** Prof. Dr. João Policarpo Rodrigues Lima

Recife

2018

**Catálogo na fonte:**  
Bibliotecário Bruno Márcio Gouveia - CRB-4/1788

David, Acúrcio Castelo

Análise comparativa da regulação da pesquisa clínica de medicamento entre Brasil, estados Unidos da América, Argentina e França / Acúrcio Castelo David. – 2018.

131 f. : il.

Orientador: Prof. João Policarpo Rodrigues Lima.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica, Recife, 2018.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Farmacologia. 2. Política farmacêutica. 3. Drogas – Legislação. I. Lima, João policarpo Rodrigues (Orientador). III. Título.

615.1

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2018 - 115

**ACÚRCIO CASTELO DAVID**

**ANÁLISE COMPARATIVA DA REGULAÇÃO DA PESQUISA CLÍNICA  
ENTRE BRASIL, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, ARGENTINA E FRANÇA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutor em Inovação Terapêutica.

Aprovada em: 18/12/2018

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. João Policarpo Rodrigues Lima (Orientador)

Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Cristina de Almeida Fernandes (Examinador interno)

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

---

Prof. Dr. Alexandre Couto Carneiro Vieira (Examinador interno)

Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

---

Prof. Dr. André Luís Nascimento dos Santos (Examinador externo)

Universidade Federal da Bahia – UFBA

---

Prof. Dr. José Crisólogo de Sales Silva (Examinador externo)

Instituição: Universidade Estadual de Alagoas – UNEAL

Aos meus pais,

Ariosto Castelo David e Julia Albertina (*in memoriam*),

Dedico

## AGRADECIMENTOS

Ao *Deus* vivo e verdadeiro que habita em mim, amigo fiel que acolhe, acalenta, ensina, orienta e simplesmente me ama.

A minha esposa Solma Lúcia Souto Maior de Araújo Baltar, por tudo que vivemos, aprendemos e compartilhamos durante o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos meus filhos Atislau Nazaré Castelo David e Eridson Nazaré Castelo David, pelo carinho e compreensão.

Aos meus pais Ariosto Castelo David e Julia Albertina “*in memoriam*” por me ensinarem que nesta vida, tudo é possível, quando se busca incessantemente e se ama incondicionalmente aquilo que se gosta de fazer.

Aos irmãos Ulisses, Adelino, Osvaldo e Margarida pelo amor imensurável e experiências vividas. O meu testemunho é único: Deus é fiel.

Aos Membros das Famílias Castelo David e Souto Maior Baltar, por serem estrutura fundamental para busca, realização, conquistas e concretização de meus sonhos. Sem vocês, nada teria sentido.

Ao Prof. Dr. João Policarpo Limapela valiosa orientação, apoio, amizade, sugestões e disponibilidade para compartilhar seus conhecimentos nesta pesquisa.

Aos Docentes do Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica pelos ensinamentos compartilhados, em especial, a Profa. Dra. Ana Cristina Fernandes.

Aos Colegas do Curso de Doutorado Turma- 2014.2 pelo convívio, em especial a Flavio, Luiz, João Soares, e Juliana Miranda, pela amizade, sorrisos, confidências e ensinamentos compartilhados dentro e fora da sala de aula.

Em especial, agradeço ao Prof. Dr. João Luís do Nascimento Mota (URCA-CE) compatriota, meu irmão camarada e amigo de todas as horas, e a Profa. Dra. Aliete Bezerra Lima Machado (UFAL- Campus Arapiraca) pela amizade e conhecimentos compartilhados.

Aos Membros da Banca Examinadora, Prof. Dr. André Luís do Nascimento (UFBA), Prof. Dr. José Crisólogo de Sales Silva (UNEAL), Prof. Dr. Alexandre Couto Carneiro Vieira (UFPE), Profa. Dra. Ana Cristina Fernandes (UFPE), por suas participações na banca examinadora e valiosa contribuição científica.

A todas as pessoas que no decorrer desta trajetória foram parte integrante dessa história, me proporcionando a alegria de sua convivência, conhecimentos, experiência profissional, carinho e amizade. Obrigado!

## RESUMO

A regulação da pesquisa clínica de medicamento novo é um instrumento normativo que os Estados nacionais utilizam para garantir que os processos de pesquisa e desenvolvimento de produtos e serviços da saúde sejam mais seguros, tenha qualidade e que sejam eficazes. Por se tratar de atividade (estudos de novos medicamentos conduzidos em seres humanos) que envolve riscos, os países regulamentam o setor buscando requisitos como as boas práticas clínicas e procedimentos harmonizados internacionalmente. Esta pesquisa teve o objetivo de analisar e comparar os requisitos, procedimentos e prazos regulamentares de pesquisa clínica, praticados entre Brasil, Estados Unidos da América, Argentina e França; investigar o perfil e a percepção dos pesquisadores brasileiros sobre a prática regulamentar da pesquisa clínica de medicamento novo no Brasil. É um estudo exploratório-descritivo e qualitativo. Os dados foram coletados durante o período de 2015 a 2018, através de levantamento bibliográfico, consulta a documentos oficiais das autoridades éticas e sanitárias e da aplicação de questionário fechado. A pesquisa foi certificada pelo comitê de ética registro nº 50425315.7.00005013/UFAL. A comparação entre requisitos e nos procedimentos para realização da pesquisa clínica revelou que existem pequenas diferenças nos EUA (FDA); Argentina (ANMAT); Brasil (ANVISA) e França (ANSM), porém, as semelhanças foram predominantes. Constatou-se que no Brasil e na Argentina os prazos regulatórios para avaliação dos projetos são elevados em relação a França e nos EUA, fatores que causam impactos negativos como a perda de competitividade e a baixa atração de investimentos. Os pesquisadores brasileiros que trabalham com Pesquisa Clínica são qualificados e (56,25%) têm doutorado. Os pesquisadores (75%) sinalizaram que existe uma necessidade de melhoria na pesquisa clínica no Brasil e expressivamente confirmaram que o número de pesquisa clínica no Brasil (43,75%) deve-se ao atraso na avaliação do projeto; e a regulamentos dispersos e extensos (31,25%). Em relação à ação governamental para aumentar o número de pesquisa clínica no país (53,12%) citaram a necessidade de descentralizar a atuação da ANVISA. Os atrasos na avaliação dos projetos geram baixa atração de capital para estudos clínicos no Brasil, sobretudo para as pesquisas realizadas em parceria ou em multicentros. Os excessos de burocracia, a sobreposição na avaliação ética, baixo número de funcionários, o desinteresse das autoridades em relação ao setor, tendem a impactar no desestímulo de investimentos para o setor no país. O Brasil precisa valorizar o setor e trabalhar mais para se ter uma lei de pesquisa clínica, priorizar a pesquisa clínica dentro da visão

estratégica do complexo industrial saúde, comunicar e trabalhar de forma integrada com todos atores do sistema.

Palavras-Chave: Regulamentação. Comparação. Pesquisa Clínica. Requisitos. Procedimentos.

## ABSTRACT

The regulation of clinical research for a new drug is a normative instrument that national states use to ensure that research and development processes for health products and services have more quality, are safer and more effective. Because it is an activity that involves risks (studies of new drugs conducted in humans), countries regulate the sector seeking requirements such as Good Clinical Practices and internationally harmonized procedures. This research had the objective of analyzing and comparing the requirements, procedures and regulatory deadlines of clinical research practiced in Brazil, the United States, Argentina and France; and to investigate the profile and the perception of the Brazilian researchers on the regulatory practice of the clinical research of new medicine in Brazil. It is an exploratory-descriptive and qualitative study. The data were collected during the period from 2015 to 2018, through a bibliographical survey, consultation of official documents of ethical and sanitary authorities and the application of a closed questionnaire. The research was certified by ethics committee registration no. 50425315.7.00005013 / UFAL. The comparison between requirements and procedures for conducting clinical research revealed that there are small differences in the US (FDA); Argentina (ANMAT); Brazil (ANVISA) and France (ANSM), hence, the similarities were predominant. It was found that in Brazil and Argentina the regulatory deadlines for evaluating projects are higher when compared to France and the USA, that cause negative impacts such as the loss of competitiveness and the low attraction of investments. Brazilian researchers working with Clinical Research are qualified and (56.25%) have a PhD. The researchers (75%) indicated that there is overlap of tasks for ethical evaluation of research projects. All confirmed that the process for requesting clinical research in Brazil is excessively bureaucratic. The low number of clinical research in Brazil (43.75%) is due to the delay in the evaluation of the project; and to dispersed and extensive regulations (31.25%). Regarding government action to increase the number of clinical research in the country (53.12%), they cited the need to decentralize ANVISA's actions. Delays in evaluating projects generate a low capital attraction for clinical studies in Brazil, especially for research conducted in partnership or in multi-centers. Excessive bureaucracy, overlap in ethical assessment, low numbers of officials, and lack of interest from the sector's authorities tend to have an impact on the disincentive of investments for the sector in the country. Brazil needs to value the sector and work harder to have a clinical research law, prioritize clinical research within the strategic vision of the health industrial complex, communicate and work in an integrated way with all actors of the system.

Keywords: Regulation. Comparison. Clinical Research. Requirements. Procedures.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Etapas do processo de P&D do novo medicamento.....	22
Figura 2 – Cadeia da pesquisa e desenvolvimento de fármacos e medicamentos.....	29
Figura 3 – Relação entre os principais atores da pesquisa clínica.....	39
Figura 4 – Panorama dos ensaios clínicos registrados a nível mundial.....	55
Figura 5 – Mercados atrativos para a pesquisa clínica.....	57

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Tempo de início da pesquisa clínica após parecer do comitê de ética no Brasil .....	83
Gráfico 2 - Perfil dos pesquisadores entrevistados que trabalham com pesquisa clínica de Medicamento novo no Brasil .....	87
Gráfico 3 - Cargo e participação na pesquisa clínica de medicamento .....	88
Gráfico 4 - Avaliação ética projeto pesquisa clínica .....	89
Gráfico 5 - Requisitos e procedimentos para análise e avaliação do projeto de pesquisa clínica.....	90

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Princípios fundamentais das Boas Práticas Clínicas. ....	32
Quadro 2 - Principais características das fases da Pesquisa Clínica de Medicamento. ....	34
Quadro 3 - Representação ética em pesquisas experimentais com seres humanos. ....	36
Quadro 4 - Competências das funções estatais da regulação. ....	46
Quadro 5 - Ranking dos principais países realizadores de pesquisa clínica. ....	55
Quadro 6 - Vendas e despesas com P&D das dez maiores empresas farmacêuticas mundiais em 2015. ....	63
Quadro 7 - Comparação entre requisitos regulatórios sanitários de pesquisa clínica de medicamento entre Brasil, EUA, Argentina e França. ....	79
Quadro 8 - Comparação entre procedimentos regulatórios sanitários de pesquisa clínica de medicamento entre Brasil, EUA, Argentina e França. ....	80
Quadro 9 - Comparação entre os prazos normativos e prazos reais para aprovação do projeto de pesquisa clínica no Brasil, Argentina, EUA e França. ....	83
Quadro 10 - Desempenho das agências reguladoras em relação à pesquisa clínica. ....	85
Quadro 11 - Principais causas que têm contribuído para o baixo número de pesquisa clínica no Brasil. ....	90
Quadro 12 - Ações do governo para aumentar o número de pesquisa clínica no Brasil. ....	91

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Requisitos necessários para solicitação da pesquisa clínica.....	71
Tabela 2 - Procedimentos para realização da pesquisa clínica.....	75

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRACRO	Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica.
AFSSPS	Agência Francesa de Segurança Sanitária de Produtos de Saúde
AMM	Associação Médica Mundial
ANMAT	Administração Nacional de Medicamento, Alimento e Tecnologia Médica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARG	Argentina
BPC	Boas Práticas Clínicas
BR	Brasil
CCE	Comitê Central de Ética
CCI	Comissão Conjunta de Investigação em Saúde
CDER	Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos
CDI	Conselho de Desenvolvimento Industrial
CEI	Comitê de Ética Institucional
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CIH	Conferência Internacional de Harmonização
CM	Central de Medicamentos
CNP	Centro Nacional de Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CODEI	Comissão de Docentes em Ética e Investigação
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CPC	Centros de Pesquisa Clínica
CPI	Comitê de Pesquisa Institucional
CPIIF	Comissão Parlamentar de Inquérito da Indústria Farmacêutica
CPP	Comissão de Proteção a Pessoas
CRO	Clinical Research Organization
DHHS	Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA
EC	Ensaio Clínico
EMEA	Agência Europeia de Defesa Sanitária
EU	União Europeia
EUA	Estados Unidos da América
FARMOBRAS	Farmoquímica Brasileira
FDA	Agência Americana de Vigilância

FPI	First Patient In
GCP	Good Clinical Practice
GEPC	Gerência de Pesquisa em Ensaio Clínicos
GGMED	Gerência Geral de Medicamentos
GREIFAR	Grupo Executivo da Indústria Farmacêutica
ICC	Comissão Interestate Commerce
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
INAME	Instituto Nacional de Medicamentos
IND	Investigação de Novas Drogas
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Intelectual
INTERFARMA	Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa
IRB	Institutional Review Board
MS	Ministério da Saúde
NEQ	Novas Entidades Químicas
NIH	National Institutes of Health
OCDE	Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAM	Observatório Permanente Andaluz de las Migraciones
ORPC	Organizações Representativas da Pesquisa Clínica
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PC	Pesquisa Clínica
PCM	Pesquisa Clínica de Medicamento
PDRAE	Plano Diretor da Reforma do Aparelho do Estado
PNI	Plano Nacional de Industrialização
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SBPPC	Sociedade Brasileira dos Profissionais de Pesquisa Clínica
SISNEP	Sistema Nacional de Ética em Pesquisa
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TI	Tecnologia da Informação
UNESCO	Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>21</b>
2.1	PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS NOVOS.....	21
2.2	CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE PESQUISA CLÍNICA.....	23
<b>2.2.1</b>	<b>Fases da Pesquisa Clínica.....</b>	<b>33</b>
2.3	ÉTICA E A PESQUISA EM SERES HUMANOS.....	35
<b>2.3.1</b>	<b>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.....</b>	<b>39</b>
<b>2.3.2</b>	<b>Dificuldades e limitações das atividades de pesquisa clínica.....</b>	<b>42</b>
2.4	REGULAÇÃO ECONÔMICA E DA SAÚDE.....	44
2.5	A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL E NO MUNDO.....	50
2.6	MERCADO DA PESQUISA CLÍNICA.....	54
2.7	INOVAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	58
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>65</b>
3.1	LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	65
3.2	MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO.....	65
3.3	COLETA DE DADOS.....	65
3.4	ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS.....	67
3.5	ASPECTOS BIOÉTICOS.....	67
3.6	DIFICULDADE E LIMITAÇÕES DA PESQUISA.....	67
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>69</b>
4.1	REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA REALIZAÇÃO DA PESQUISA CLÍNICA..	69
4.2	PROCEDIMENTOS REGULAMENTARES DA PESQUISA CLÍNICA.....	72
<b>4.2.1</b>	<b>Trâmites para autorização da pesquisa clínica.....</b>	<b>73</b>
<b>4.2.2</b>	<b>Responsabilidade do patrocinador.....</b>	<b>76</b>
<b>4.2.3</b>	<b>Responsabilidade do pesquisador.....</b>	<b>76</b>
<b>4.2.4</b>	<b>Modificações substanciais no projeto de pesquisa.....</b>	<b>77</b>
<b>4.2.5</b>	<b>Prazos regulamentares para comunicar eventos adversos.....</b>	<b>78</b>
<b>4.2.6</b>	<b>Comparação entre as normas regulamentares (requisitos, procedimentos) exigidos para realização da pesquisa clínica.....</b>	<b>78</b>
4.3	ANÁLISE E COMPARAÇÃO DOS PRAZOS REGULAMENTARES ALCANÇADOS.....	81

4.4. PRINCIPAIS CAUSAS E IMPACTOS DO PROCESSO DE REGULAÇÃO DA PESQUISA CLÍNICA DE MEDICAMENTO NOVO.....	84
4.5. CARACTERIZAÇÃO E PERCEPÇÃO DOS PESQUISADORES BRASILEIROS SOBRE A PRÁTICA REGULAMENTAR DA PESQUISA CLÍNICA.....	87
<b>4.5.1 Perfil dos pesquisadores brasileiros que atuam com pesquisa clínica.....</b>	<b>87</b>
<b>4.5.2 Percepção dos pesquisadores nacionais sobre a avaliação ética.....</b>	<b>88</b>
<b>4.5.3 Percepção dos pesquisadores sobre os procedimentos para realizar o pedido de pesquisa clínica. ....</b>	<b>89</b>
<b>4.5.4 Percepção dos pesquisadores sobre as causas do baixo número de pesquisa clínica.....</b>	<b>90</b>
<b>4.5.5 Principais ações do governo para aumentar o número de pesquisas clínicas.....</b>	<b>91</b>
<b>5 CONTEXTUALIZAÇÃO DO BRASIL NO CENÁRIO DA REGULAÇÃO DE PESQUISA CLINICA DE MEDICAMENTO NOVO.....</b>	<b>92</b>
<b>6 ANÁLISE E DISCUSSÃO.....</b>	<b>96</b>
6.1 REQUISITOS, PROCEDIMENTOS E PRAZOS REGULATÓRIOS DA PESQUISA CLÍNICA.....	96
6.2 PRINCIPAIS CAUSAS E IMPACTOS DA PESQUISA CLÍNICA DE MEDICAMENTO NOVO.....	102
6.3 PERCEPÇÃO DOS PESQUISADORES BRASILEIROS SOBRE A PRÁTICA REGULAMENTAR DA PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL.....	104
<b>7 CONCLUSÃO E SUGESTÕES.....</b>	<b>113</b>
7.1 CONCLUSÃO.....	113
7.2 SUGESTÃO.....	114
<b>APÊNDICE A- QUESTIONÁRIO.....</b>	<b>128</b>
<b>ANEXO A- CARTA DE APROVAÇÃO.....</b>	<b>131</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A pesquisa clínica ou estudo clínico é uma investigação realizada a partir da utilização de um medicamento novo em seres humanos, para descobrir a eficácia e o risco de sua utilização. É uma área de atuação relativamente nova no Brasil, com crescente interesse de pesquisadores inseridos nas instituições acadêmicas, sobretudo nas universidades públicas, como também, por parte da iniciativa privada, principalmente das indústrias farmacêuticas que vêm desenvolvendo novos fármacos para o mercado, através das pesquisas científicas (ACCETTURI; LOUSANA, 2002; PEDROLO et al., 2012).

Atualmente, as indústrias estrangeiras estão utilizando os centros de pesquisa do território brasileiro na execução dos protocolos de estudos clínicos de novos medicamentos, e para que esse processo se multiplique é necessário um marco regulatório claro, consistente e permanente. Esse processo tende a fortalecer a pesquisa clínica no Brasil e com isso a expansão e/ou consolidação de novos Centros Nacionais de Pesquisa (CNP) beneficiando a Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), promovendo e fortalecendo assim, o ensino e a pesquisa (ZAGO, 2004; ORLOFF et al., 2009).

De acordo com o Ministério da Saúde (MS) existem inúmeros protocolos de pesquisa clínica em andamento no país e a maioria destes, são relativos às prioridades dos laboratórios contratantes, sobretudo das empresas multinacionais. Nesses estudos, a participação dos pesquisadores brasileiros, têm se restringido à execução de protocolos desenvolvidos em outros países, e além desses aspectos, a análise dos dados, bem como a sua apropriação estão integralmente no âmbito das firmas contratantes (BRASIL, 2011).

Os centros de pesquisa clínica no país possuem hoje, uma maior experiência na execução dos testes clínicos, devido à necessidade de atender às demandas de multinacionais farmacêuticas, fato este, que tem prejudicado a capacitação dos centros de pesquisa e dos órgãos no planejamento, execução e avaliação destes estudos (QUENTAL; FILHO, 2006). Nesse contexto, a importância da pesquisa clínica reside no fato de verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos decorrentes de produtos e de identificar reações adversas ao produto investigado, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia (AGUIAR, D.F.; CAMARGO; KG, 2010).

Constata-se que o Brasil necessita de estudos para fomentar a geração de inovação em saúde e que é de fundamental importância a qualificação da atuação do Estado no que tange à adequação de seu aparato regulatório, à acentuação do uso de seu poder de

compra, à qualificação de seu modelo de gestão e o fortalecimento das instituições (GADELHA, 2007; 2008). A regulação brasileira sobre pesquisa clínica, ou seja, o conjunto de resoluções do Conselho Nacional de Saúde (CNS) sob o foco ético é bastante avançada, podendo ser considerada em nível de igualdade com os países mais desenvolvidos.

Por outro lado, a regulação sanitária realizada através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) começou muito tímida, com uma visão restrita ao controle de entrada de insumos no Brasil, para fins de pesquisa clínica, de produtos sobre vigilância sanitária não registrada no país e hoje apresenta uma grande evolução no monitoramento, fiscalização, acompanhamento, análise documental e avaliação do projeto com vista a fornecer o parecer para início da pesquisa. Entretanto, as necessidades já diagnosticadas devem avançar sob a fiscalização e participação do Estado, demandando novos instrumentos, valorizando a importância e aprofundamento das investigações na dinâmica da inovação em saúde; e dentre elas, as agências de regulação, na busca pelo novo modelo de gestão (NISHIOKA, 2006). O Brasil apesar de seus avanços na regulamentação ética e sanitária não tem conseguido atrair um número mais significativo de investidores para pesquisa clínica, mesmo sendo visto como um dos países emergentes com elevado potencial de mercado e outras vantagens como uma população diversificada, laboratórios bem equipados, baixo custo para contratação de técnicos, rapidez para seleção e recrutamento de sujeito da pesquisa e boa qualificação dos pesquisadores. Ainda hoje, muita crítica é feita por diferentes instituições de pesquisa médica em relação a prática regulamentar desse processo. Pois, enquanto países como a França e os Estados Unidos da América têm obtido avanços extraordinários, quando se trata de autorização para realizar pesquisa clínica e estudos multicentros, essa realidade não acontece com o Brasil e a Argentina.

A partir desta contextualização, levantou-se o seguinte problema do estudo: Existem semelhanças e diferenças na regulamentação de pesquisa clínica de medicamento novo entre Brasil, Estados Unidos de América, Argentina e França? Quais as principais causas e impactos dessas semelhanças e diferenças nos requisitos, procedimentos e prazos? Qual é a percepção dos pesquisadores brasileiros sobre a prática da regulamentação da pesquisa clínica de medicamento novo?

Desta forma, o objetivo deste trabalho é realizar análise comparativa da regulamentação da pesquisa clínica de medicamento novo, entre regulamentações implementadas pelo Brasil, Estados Unidos da América, Argentina e França. Busca-se

também identificar as causas e impactos dessa regulamentação entre os países investigados. Ademais, foi feito na forma de estudo de caso o levantamento da característica dos pesquisadores nacionais que trabalham com pesquisa clínica e suas percepções sobre a prática de regulamentação de pesquisa clínica no Brasil. E, por último foram apresentadas sugestões de melhoria para o sistema de regulação da pesquisa clínica de medicamento novo. Essas informações permitiram conhecer e sugerir ações para aprimorar os regulamentos no ponto de vista operacional e de acompanhamento nas instituições éticas e sanitárias de forma que possam atender simultaneamente as indústrias farmacêuticas e respeitar os sujeitos participantes da pesquisa clínica, aprovar projetos com a maior brevidade possível.

Além desta introdução, que apresenta a contextualização ao assunto, apresentação do problema e o objetivo pretendido nesse estudo, o trabalho está dividido em mais 5 capítulos. O **primeiro capítulo** apresenta revisão de literatura com destaque para os conceitos de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos novos, a pesquisa clínica, a teoria da Regulação da economia e regulação sanitária, sob a ótica da Nova Economia Institucional e desemboca na regulação setorial com foco para regulação sanitária. No **segundo capítulo** é apresentada a metodologia da pesquisa do trabalho com apresentação do tipo de pesquisa e forma de coleta e a estratégia de análise de dados. No **terceiro capítulo**, faz-se a discussão dos resultados em relação às variáveis objeto de estudo (requisitos, procedimento/trâmites do processo para solicitação e aprovação do projeto, responsabilidade do patrocinador e responsabilidade do pesquisador, modificações substanciais do projeto, prazos para comunicar sobre a ocorrência dos eventos adversos – e prazos para avaliação do projeto, característica dos pesquisadores e suas percepções destes sobre prática regulamentar da pesquisa clínica no Brasil); no **quarto capítulo** faz-se a contextualização da indústria farmacêutica e da regulamentação da pesquisa clínica no Brasil e no **quinto capítulo** é apresentada a análise e discussão dos resultados encontrados na tese discorrendo e apresentando ponto e contraponto dos diferentes autores em relação aos resultados obtidos, culminando com a opinião do autor dessa pesquisa sobre a realidade vivenciada. No **sexto capítulo** são apresentadas as conclusões e sugestões para melhoria do sistema.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

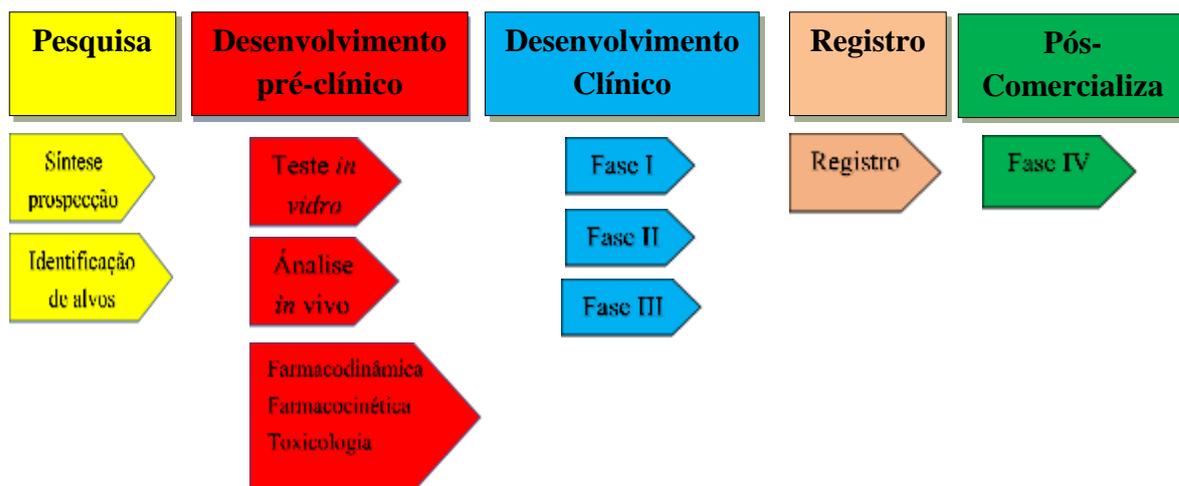
### 2.1 PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS NOVOS

Os medicamentos são produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É uma fórmula farmacêutica terminada, que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos (BRASIL, 2003). Por esse motivo, são importantes instrumentos terapêuticos, que desempenham o papel de proteção e recuperação dos pacientes, sendo responsável pela qualidade de vida e manutenção da saúde da população (ARRAIS, 2009; WHO, 2014).

De acordo com a ANVISA os medicamentos são classificados em diferentes categorias de registro que possuem relação com sua origem (sintéticos, biológicos, fitoterápicos, dinamizados) e seu caráter inovador (medicamentos novos ou “cópias” destes, genéricos e similares). No entanto, para cada categoria de medicamento, existe uma regulamentação de registro específica. A expressão “novo medicamento” é utilizada para nomear a categoria de medicamentos novos ou inovadores com princípios ativos sintéticos e semissintéticos regulamentados pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 136 de 29 de maio de 2003 (p. 12-13).

Segundo Das (2011) o mercado farmacêutico é um dos mais competitivos, complexos, rentáveis e inovadores da atualidade. Neste mercado atuam grandes corporações mundiais, que chegam a investir bilhões de dólares no desenvolvimento e comercialização de seus produtos. É um mercado dominado por grandes laboratórios farmacêuticos com interesses mercadológicos. Porém, o caminho que leva ao processo da P&D para novos medicamentos, tem custo alto e um longo percurso, que vai desde a pesquisa básica até o registro do medicamento, passando pela produção e sua comercialização. O processo de desenvolvimento da P&D envolve várias etapas: Pesquisa (síntese, prospecção, identificação do alvo); Desenvolvimento pré-clínico através de testes (*in vitro*, *in vivo*, farmacodinâmica, farmacocinética, toxicologia); Desenvolvimento clínico (Fase I, II, III); Registro (registro) e Pós-comercialização (Fase IV) como demonstra a Figura 1.

**Figura 1** – Etapas do processo de P&D do novo medicamento.



Fonte: DAS (2011).

Nesse processo a primeira etapa refere-se à pesquisa básica, que inclui a síntese, prospecção e identificação do alvo. O objetivo desta etapa também denominada de “fase de descoberta” consiste em analisar a síntese de novos compostos que se mostrem promissores no combate a algum tipo de patologia. O que se busca nessa etapa é a obtenção de evidência científica para avaliação de risco/benefício do produto em estudo. Uma das grandes áreas presentes nas pesquisas sobre novos medicamentos é a química medicinal que envolve a descoberta, o planejamento, a identificação, a preparação e a interpretação do mecanismo de ação molecular de compostos biologicamente ativos aplicados ao processo de P&D (DAS, 2011).

Também é importante destacar, a importância da conexão entre as ciências químicas, biológicas, farmacêuticas, médicas, físicas e computacionais nesse processo. A descoberta ou síntese de uma molécula com potencial ativo e sua ligação com um alvo biológico adequado constitui o início do processo. Posteriormente, são realizados estudos “*in vitro*” e “*in vivo*”, que farão as avaliações sobre os efeitos biológicos da molécula em animais (testes pré-clínicos) antes que possam ser iniciados estudos clínicos em seres humanos. Esta etapa é denominada de desenvolvimento pré-clínico e inclui estudos, análise farmacodinâmica, farmacocinética, farmacotécnica e toxicológica (BRASIL, 1997; GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010).

A etapa de síntese tem o objetivo de verificar se a substância candidata a fármaco é eficaz e segura, além de analisar como a nova substância se espalha pelo corpo, como é eliminada e como ocorre sua segurança. Geralmente o estudo pré-clínico é realizado

primeiramente *in vitro* (ensaios laboratoriais sem o uso de animais) e posteriormente *in vivo* (ensaios laboratoriais que utilizam animais); trata-se da etapa mais importante nessa etapa, pois avalia a atividade do fármaco em um ser vivo. E por último, a etapa de desenvolvimento clínico que passa pelas fases I, II e III, com testes em seres humanos, é considerada como pesquisa clínica. Só a partir da fase III é permitido o registro do novo medicamento, após a demonstração de eficácia e segurança, assim como a qualidade do produto. As agências reguladoras só autorizam a venda no mercado após aprovação e registro do produto. Por normas das autoridades reguladoras no mundo, a segurança e a eficácia dos fármacos devem ser definidas antes de sua comercialização (BRASIL, 1997).

## 2.2 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE PESQUISA CLÍNICA

A pesquisa clínica pode ser definida como uma experiência que se destina a testar um tratamento médico em seres humanos. Segundo o Departamento de Saúde e Serviços Humanos (DHHS) dos Estados Unidos da América (EUA, 2011), a pesquisa clínica é qualquer experimento no qual o medicamento em estudo é administrado ou dispensado, ou usado envolvendo, um ou mais seres humanos. Um experimento é a utilização de um medicamento exceto a utilização de um medicamento aprovado para comercialização (GRADY; EDGERLY, 2009) enquanto que na visão de GOMES et al (2012) a pesquisa clínica é umas das fases do processo de desenvolvimento e consistem na investigação sobre os efeitos da administração desse novo produto em grupos de seres humanos, tendo como finalidade comprovar a segurança, eficácia, e avaliar a dosagem recomendada e verificar a ocorrência de efeitos adversos.

Para Rosa e Lopes (2011), a pesquisa clínica é o conjunto de ações médicas, jurídicas, administrativas, financeiras, estatísticas e regulatórias usado para a geração de dados que respondam a questões específicas referentes a seres humanos de uma nova medicação, o efeito de uma medicação numa nova indicação, efeito em longo prazo de uma cirurgia, de orientações nutricionais ou de educação física, enfim intervenções realizadas sobre os sujeitos de pesquisa.

De acordo com Carvalho (2011) a pesquisa clínica é um estudo que envolve a participação de seres humanos, com o objetivo de validar e viabilizar medicamentos, produtos e insumos na área da saúde. É um tipo de pesquisa que segue protocolos rigorosos, é normatizada por diversas resoluções nacionais e internacionais e só pode ser realizada após a conclusão da pesquisa pré-clínica.

De um modo mais abrangente, pode-se dizer que a pesquisa clínica é um estudo conduzido em pacientes, ou em voluntários sadios, usualmente destinados a avaliar o novo tratamento. Segundo a Agência Europeia de Medicamentos (EMEA) (1997) estas questões que são conduzidas em pessoas, podem ter efeitos se as análises contribuírem para o registro ou a alteração junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O poder do mercado farmacêutico é muito grande e é uma realidade indiscutível, por apresentar características de mercado oligopolista. Essa indústria tem oscilado entre o primeiro e o quarto lugar entre as principais atividades lucrativas no mundo, competindo, na maioria das vezes, apenas com os grandes bancos internacionais (PECCIN, 2007). Consultas estão sendo realizadas para que toda a classe envolvida com a pesquisa clínica nacional possa apurar quanto à legislação vigente, à agilidade e à eficiência, dinamizando a burocracia e aperfeiçoando o sistema (NISHIOKA; SÁ, 2006).

No Brasil, os estudos clínicos ainda são considerados recentes e certamente os sistemas reguladores nacionais estão buscando um melhor acompanhamento e entrosamento com o processo de condução de um protocolo de pesquisa clínica, de forma que questões como o fluxo operacional e a própria legislação, possam ser revistos e atualizados nos próximos anos (ACCETTURI; LOUSANA, 2002; LARANJEIRA et al., 2007). No entanto, a globalização de pesquisa clínica tem um importante papel na sociedade, uma vez que é patrocinada pela indústria e têm reflexos importantes, que vai desde a transferência do conhecimento, a instrução, promessas de acesso a tratamentos novos, colaborações internacionais e impactos financeiros (KARLBERG, 2010).

A escolha de um país, dentre tantos outros, para participar de um ensaio clínico passa por alguns critérios, como: adequado nível de conhecimento científico e administrativo, incluindo boas práticas clínicas (*GCP - Good Clinical Practice*), volume de pacientes, tempo para o assim chamado FPI (*First Patient In*), isto é, o tempo gasto entre o recebimento do protocolo e a inclusão do primeiro paciente no estudo, custos locais competitivos, dados de morbimortalidade (para alguns protocolos) e potencial comercial para o produto no país (DAINESI, 2005).

A regulamentação da pesquisa clínica surgiu a partir de 1947, com o Código de Nuremberg, que estabeleceu os primeiros parâmetros para o desenvolvimento de estudos envolvendo seres humanos, seguido pela Declaração de Helsinki, de 1964, elaborada pela Associação Médica Mundial (AMM) que estabeleceu os princípios éticos para esse tipo de estudo. A condução de qualquer projeto de pesquisa clínica precisa ser analisada,

avaliada e aprovada por um órgão regulador e acompanhada por um Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), por contar com a participação de voluntários, chamados de sujeitos de pesquisa. O voluntário só pode ser incluído em uma pesquisa após ter assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (HOSSNE, 2006).

As normas e regulamentações das autoridades reguladoras sobre pesquisa clínica de medicamento em vigor no mundo têm por base a exigência de rigor científico, a ética e respeito às questões sanitárias, ou seja, avaliação de risco/benefício. Pode-se dizer que existe uma harmonização das regulamentações de forma universal tanto nos requisitos com pequenas variações de diferenças nos procedimentos, no que tange o pedido de autorização para realização de pesquisa clínica.

As suas âncoras, são os princípios éticos e sanitários que sustentam e garantem benefícios aos sujeitos de pesquisa e que em decorrência das tragédias e acontecimentos do passado da evolução histórica da pesquisa clínica em seres humanos, os governos, através das agências reguladoras, têm procurado monitorar e fiscalizar de forma permanente todo este processo desde etapas pré-clínicas e clínicas até a produção e comercialização de medicamentos. Alguns documentos como o Código de Nuremberg, Declaração de Helsinque e a GCP/ICH chamado boas práticas clínicas, formam a base para a exigência da conduta ética na pesquisa clínica. Estes documentos foram organizados em guias, manuais, requerimentos particulares e protocolos (GIORGIUTTI, 2013).

As primeiras normas reguladoras das pesquisas com seres humanos foram estabelecidas somente em 1947, após os abusos dentro e fora dos campos de concentração, durante a II Guerra Mundial. Essas normas foram estabelecidas pelo Código de Nuremberg (MARQUES FILHO, 2007). Entre os documentos acima citados, existem outras partes que são consideradas universais e servem como base para diversas regulamentações:

Código de Nuremberg/ 1947; Declaração Universal dos Direitos Humanos/ 1948. Elaborado pela Organização das Nações Unidas (ONU); Declaração de Helsinque/ 1964, 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008, 2013 que foi elaborada pela Associação Médica Mundial; Relatório de *Belmont*/ 1979, elaborado pela Comissão Nacional para a Proteção dos Sujeitos Humanos de Pesquisas Biomédicas e Comportamentais; Guia de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização/ 1996; Boas Práticas Clínicas do Grupo Mercado Comum/ 1996; Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina (Declaração de *Oviedo*) / 1997; Declaração Universal sobre o

Genoma Humano e os Direitos Humanos/ 1997. Elaborada pela UNESCO; Diretrizes Operacionais para Comitês de Ética que avaliam pesquisas biomédicas/ 2000. Elaborado pela Organização Mundial da Saúde (OMS); Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas em Seres Humanos/ 1982, 1993 e 2002. Elaborado por CIOMS/OMS; Manual de Análise e Avaliação das Práticas de Revisão Ética/ 2002, elaborado pela OMS. Esses instrumentos regulam o processo da pesquisa clínica, sendo importante destacar que o principal deles, é a garantia de bem-estar do sujeito da pesquisa.

O objetivo principal de um estudo clínico é avaliar se os efeitos adversos são toleráveis e se os benefícios superam os danos. Por isso diz-se que o objetivo da pesquisa clínica é gerar informação sólida, farmacológica, farmacodinâmica que reflita de maneira fidedigna um determinado fato ou medida, ou, ainda uma relação de causa-efeito sobre o novo medicamento em investigação. E, para que esta informação seja gerada e atinja um padrão de prova irrefutável, vários instrumentos epidemiológicos e estatísticos estão disponíveis, como as técnicas de randomização, de cegamento e testes estatísticos, entre outras (ORLOFF; DOUGLAS, 2009).

A importância da pesquisa clínica reside na compreensão do mecanismo de uma doença, na descoberta de novas opções terapêuticas e conseqüentemente por possibilitar o desenvolvimento de novos tratamentos (AKEZA; FREGNI; AULER, 2011). O processo de desenvolvimento de um novo medicamento se dá pela descoberta do agente que envolve ensaios rigorosos com o objetivo de testar os compostos moleculares, identificação de novos alvos e confirmação da sua atuação na doença através de pesquisa pré-clínica que geralmente é realizado primeiramente *in vitro* e posteriormente em animais (DREWS, 2010). Nos últimos anos, devido ao avanço da ciência e da tecnologia, sobretudo na área de farmacologia, têm ocorrido grandes possibilidades dessas descobertas através de estudos clínicos nos grandes centros de pesquisas e nos laboratórios farmacêuticos.

A pesquisa clínica, em função de sua natureza, a mercê da oferta de sujeitos voluntários, da estrutura hospitalar e das diversas exigências regulatórias, principalmente os patrocinados por empresas multinacionais, são realizados, de forma geral, simultaneamente em diversos centros de pesquisa de vários países. Dessa forma, cria-se um mercado internacional, bastante competitivo, para atrair e executar testes clínicos, particularmente em países em desenvolvimento, caracterizando a globalização de ensaios clínicos (RODRIGUES; KESSELRING, 2008; GOMES et al., 2012).

A pesquisa clínica destina-se a responder a um questionamento científico, com vistas a encontrar melhores opções terapêuticas para tratar os pacientes e utiliza métodos estatísticos em todos os momentos de sua investigação. Por outro lado, a existência de determinadas etapas de pesquisa clínica como a fase I, significa materialização da pesquisa básica, ou seja, da busca de inovação que é a criação de algo novo que tenha agregação de valor embutido. Neste sentido, a pesquisa clínica contribui para gerar informações que permite aos investigadores refletir de forma sólida sobre um fato na sua relação de causa e efeito (ALEXANDRINO, 2010; AITH, 2012).

Além desses aspectos, deve ser exercida por organizações que, possua boa infraestrutura, tenha uma equipe técnica competente, respeite as regulamentações de Boas Práticas Clínicas (BPC), boas práticas de fabricação e laboratoriais com vista a desempenhar de forma correta a sua atividade (ROSA; LOPES, 2011). Por ser uma atividade de risco, a organização deve agir de tal forma, que todo o seu aparato de segurança trabalhe para minimizar o risco de morte ou eventos adversos.

Quando o novo fármaco recebe autorização para ser avaliado na fase clínica, ou seja, ser testado nos sujeitos da pesquisa, mesmo tendo sido avaliado em animais de laboratório, nem sempre as informações de segurança e benefícios obtidos em animais confirmam-se com o uso em seres humanos. Por isso, de acordo com Rosa e Lopes (2011) há necessidade de testes de bioequivalência (sujeitos sadios e pacientes) para se detectar os riscos à saúde causados pelo novo medicamento.

Essas informações são importantíssimas para fazer parte da brochura do novo produto, e com o desenvolvimento da investigação buscar-se-á mais segurança e benefícios para o sujeito da pesquisa. A pesquisa clínica de medicamento traz benefícios para diferentes setores (pacientes, setor de saúde, pesquisadores, profissionais de saúde) e para a indústria farmacêutica sob o prisma da cadeia produtiva na qual está inserida. Em suma, pode-se dizer que contribui para: aumentar a expectativa de vida das pessoas; precisão no diagnóstico; melhoras no tratamento; redução da mortalidade por patologias; aumento da capacidade de prevenção das doenças; detecção precoce de doenças, além de permitir o uso de medidas promotoras de saúde; dentre outros benefícios. Em nível institucional de serviço da saúde pública e para os laboratórios, possibilita atualização de métodos e padrões de qualidade e gera maior eficiência nas operações, criação de experiências com medicamentos, aceleração de registro e de acesso aos mercados. Quanto aos benefícios da pesquisa clínica, segundo a INFARMED (2011) pode-se destacar:

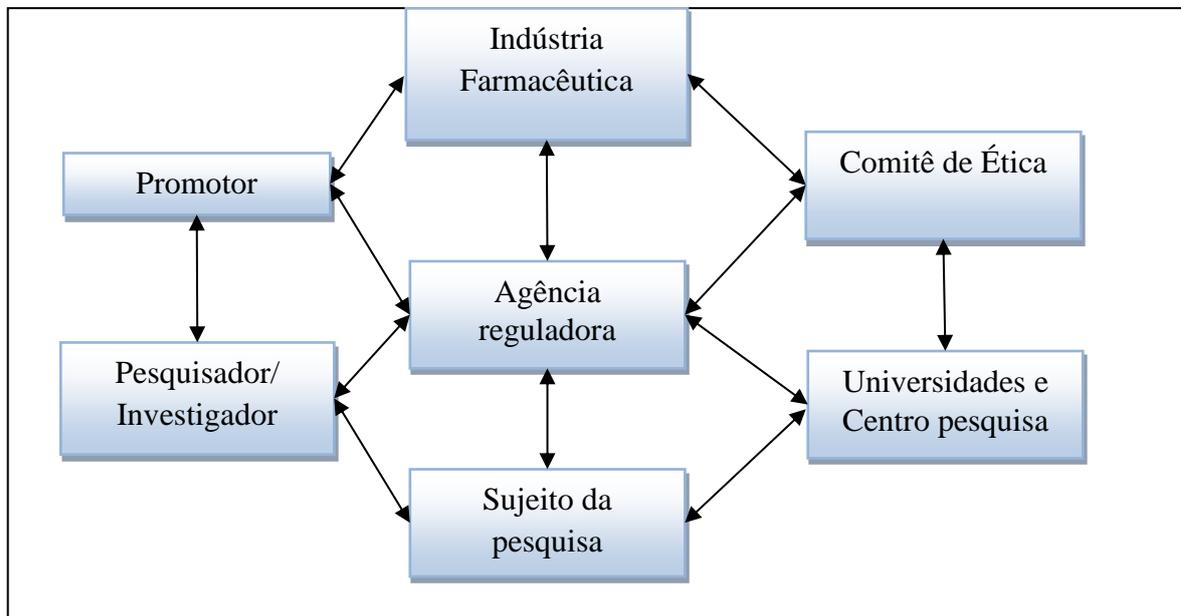
- Desenvolvimento de novos fármacos e terapêuticas – Mais especificamente, as atividades de ensaios clínicos proporcionam um conjunto diversificado de benefícios para o desenvolvimento social e econômico dos países;
- Melhoria dos indicadores de saúde – Melhoria dos fármacos disponíveis no mercado proporcionada pela investigação clínica garante aos doentes, tratamentos inovadores, mais eficazes e seguros;
- Acesso precoce a tratamentos avançados – A realização de ensaios clínicos possibilita aos participantes o acesso precoce a novos medicamentos e terapêuticas antes destes estarem disponíveis para comercialização;
- Melhoria da medicina assistencial – A participação dos médicos investigadores em ensaios clínicos contribui de forma significativa para a sua formação e desenvolvimento contínuo. Por outro lado, a cultura de rigor e organização, impostas pela metodologia de investigação clínica traduz-se em melhorias sustentáveis a vários níveis dos diferentes serviços prestados nas unidades de saúde;
- Desenvolvimento científico – Independentemente da taxa de insucesso associada ao desenvolvimento de novos medicamentos, as atividades de investigação desencadeiam frequentemente novas descobertas ou ramos de estudo, contribuindo para o desenvolvimento de novas moléculas e terapêuticas. Adicionalmente, contribui para o desenvolvimento científico dos investigadores e para a criação de centros de excelência;
- Redução da despesa pública – O tratamento dos doentes incluídos em ensaios clínicos é financiado pelos respectivos promotores e substitui o tratamento prescrito e suportado pelo setor de saúde;
- Criação de emprego – A necessidade de reforço da estrutura de recursos humanos nas unidades de investigação das empresas farmacêuticas, mas também nos centros de ensaio e CROs, contribui para a criação de emprego qualificado no país;
- Receitas fiscais – A atividade de ensaios clínicos proporciona o incremento da receita obtida através de impostos diretos e indiretos pagos pelo setor, assim como de outras receitas resultantes do processo de desenvolvimento de novos medicamentos;
- Melhoria da balança comercial – A realização de ensaios multicêntricos internacionais, promovidos por empresas farmacêuticas multinacionais com

departamentos de I&D em Portugal, ou subcontratados a CROs com presença no mercado nacional, tem um impacto positivo na balança comercial do país, por via de um aumento das exportações;

- Efeito da cadeia de valor – A atividade econômica diretamente associada aos ensaios clínicos é também um indutor de criação de valor nas atividades de toda a cadeia de valor, especialmente ao montante dos ensaios clínicos, que se materializam, sobretudo, através da aquisição de bens e serviços, tais como construção e manutenção de infraestruturas, aquisição de equipamentos e consumíveis médicos, bem como de serviços externos.

Em relação aos elementos envolvidos na pesquisa clínica, a estrutura de um estudo clínico requer uma equipe multidisciplinar que inclui um médico investigador, médicos sub investigadores, coordenadores do estudo clínico, pacientes ou sujeitos da pesquisa, patrocinador e os órgãos reguladores do Ministério da Saúde (ANVISA, CEP /CONEP) e a indústria farmacêutica através de laboratório ou Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPC), em inglês a Clinical Research Organizations (CROs), segundo a SBPPC (2011) como demonstra a Figura 2.

**Figura 2**– Cadeia da pesquisa e desenvolvimento de fármacos e medicamentos.



Fonte: The Pharma R&D Values Chain. In: Global Alliance for TB Drug Development. The Boston Consulting Group (2000).

Nesse processo a ANVISA é a autoridade responsável por formular e executar a regulação sanitária para condução de testes clínicos no país. Suas principais atribuições nesse segmento são implementar e monitorar os ensaios clínicos alinhados às BPC,

notificar eventos adversos, conceder licença de importação, aprovar o estudo e locais de execução, além de avaliar critérios metodológicos do protocolo clínico.

A equipe ou cadeia de atores envolvida no processo de regulação da pesquisa clínica de medicamento compreende:

- O pesquisador principal – Pode ser um médico ou não, que é o profissional responsável pela condução da pesquisa clínica. Normalmente, fazem parte da equipe alguns colaboradores/pesquisadores (médicos, odontologistas, etc.) que ajudam pesquisadores e podem substituí-lo sempre que houver necessidade, além do coordenador do estudo clínico, peça fundamental na coordenação das atividades do estudo (SBPPC, 2011). No Brasil, o termo utilizado é “pesquisador responsável”, sinônimos incluem “pesquisador principal” ou “investigador principal” (ICH, 1996; OPAS, 2005).
- O patrocinador – Pessoa física ou jurídica que apoia financeiramente a realização da pesquisa clínica. Pode ser representada por uma empresa, instituição pública ou privada, uma agência de fomento ou um banco de desenvolvimento que é responsável pela implementação e gerenciamento dos ensaios (SBPPC, 2011).
- O sujeito da pesquisa – Pessoa individual ou população participante, específica com determinada doença ou não, que participa de uma pesquisa clínica de um novo medicamento ou produto para saúde como voluntário na etapa de testes em seres humanos, com objetivo de colaborar para verificar e obter maiores informações sobre a segurança, eficácia e interação dessa nova droga com seu organismo.

No Brasil, os indivíduos que aceitam voluntariamente, de forma esclarecida ou com o esclarecimento e autorização dos responsáveis legais, para participar de um estudo clínico são denominados de participantes da pesquisa. O sujeito da pesquisa é amparado ou defendido no processo de participação da pesquisa clínica através de rigorosas normas éticas nacionais e internacionais e, sobretudo, após aprovação do projeto pelos CEPs, que tem a responsabilidade de garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários participantes. Por outro lado, a pesquisa deve ser conduzida de acordo com as normas das BPCs para garantir a proteção dos direitos, integridade e confiabilidade dos participantes da pesquisa, bem como a credibilidade e precisão dos dados e resultados relatados, cabendo ao pesquisador, apresentar ao sujeito da pesquisa, as informações sobre os procedimentos a serem realizados e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (BRASIL, 2013).

A indústria farmacêutica – é um setor que envolve uma série de processos (internos, externos) integrados às empresas do setor, que possibilita a definição, validação, descoberta, produção e controle de novos medicamentos de diferentes classes terapêuticas, podendo ser pesquisa, produção, marketing e venda de mercadorias.

Órgãos reguladores – As agências são tradicionalmente os órgãos participantes do processo de pesquisa clínica de medicamento. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) responde através do parecer sobre a necessidade de respeito e justiça aos sujeitos da pesquisa, de forma a garantir a sua segurança. O órgão regulador do Estado é responsável pela garantia e execução da regulamentação sanitária, ou seja, garantir a segurança, qualidade e eficácia do novo fármaco e seu registro para fins de comercialização. Cabe a esse órgão a função de fazer cumprir as normas definidas pelo Estado.

Comitê de Ética – É uma das instituições responsáveis pela regulação ética, importante para o avanço da pesquisa clínica; é representada pelo CEP e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) que são os órgãos regulatórios, responsáveis pela avaliação ética dos ensaios clínicos vinculados diretamente ao CNS no Brasil (NISHIOKA, 2006). Os ensaios clínicos necessitam ser conduzidos sobre rigorosas normas éticas nacionais e internacionais (ABRACRO, 2010).

Todos os estudos só são aprovados no Brasil por CEPs, e CONEP se o projeto deixar claro a responsabilidade de garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários participantes (CNS, 2011). Em 1947, em resposta aos crimes cometidos contra seres humanos pelos nazistas, em nome da ciência, durante a Segunda Guerra Mundial, criou-se o Código de Nuremberg, que introduziu o conceito de Consentimento Voluntário dos sujeitos de pesquisa.

Após o desastre da Talidomida (1959-1961), responsável pela má-formação embrionária dos membros superiores de crianças (focomelia), em 1962 provocou o surgimento de nova geração de leis de medicamentos no mundo inteiro, a exemplo da norte-americana, exigindo estudos de segurança e eficácia para comercialização de medicamentos (PAUMGARTTEN; SOUZA, 2013).

Outro marco ético internacional para regulamentação de pesquisas envolvendo seres humanos ocorreu em 1964, com a Declaração de Helsinque, que introduz o conceito de Comitê de Ética Institucional (CEIs), registrando a importância de se respeitar os seres humanos em sua totalidade e defender as pessoas em situação de vulnerabilidade. Já em 1977, houve a introdução do conceito de Boas Práticas Clínicas (BPCs), cujo regulamento defendido pela FDA tem por objetivo garantir a qualidade dos dados obtidos nos estudos

clínicos, além de zelar pela segurança e bem-estar dos sujeitos da pesquisa (BARBOSA, 2011).

Em 1995, o Guidelines for Good Clinical Practice for Trials on Pharmaceutical Products (GCP-OMS) estabeleceu o padrão para condução de pesquisas clínicas com medicamentos, elaborado segundo as regulamentações locais de países desenvolvidos (ANVISA, 2015).

A partir da Conferência Internacional de Harmonização (CIH), ocorrida em 1996, os EUA, Europa e Japão, respeitando os preceitos éticos internacionais e os regulamentos locais, foi estabelecida uma harmonização para os padrões de qualidade ética e científica (TIBOLA, 2008). Desta forma, as Boas Práticas Clínicas (BPC) são um padrão internacional de qualidade ética e científica para o desenho, conduta, realização, monitorização, auditoria, recolha, análise e notificação de ensaios clínicos, que dão garantia de que os dados registrados e os resultados notificados são rigorosos e credíveis e que os direitos, integridade e confidencialidade dos sujeitos de ensaio encontram-se protegidos (ICH, 1996). Os princípios das BPCs, podem ser observados detalhadamente no quadro 1 abaixo:

**Quadro 1-** Princípios fundamentais das Boas Práticas Clínicas.

A realização de um ensaio clínico deve estar em conformidade com a declaração de Helsinque e consistente com as BPCs e requisitos regulamentares aplicáveis.
A relação benefício-risco para o participante tem de ser positiva/aceitável, previsível e avaliada, não só previamente ao estudo, mas também permanentemente durante a realização do mesmo.
A segurança e bem-estar dos participantes sobrepõem-se aos interesses da ciência e da sociedade.
A informação sobre o medicamento experimental tem de suportar adequadamente a proposta para a realização do ensaio clínico.
A pesquisa deve ser pertinente e cientificamente válida, descrita por um protocolo claro e detalhado.
O Ensaio Clínico (EC) tem de cumprir o protocolo previamente avaliado e autorizado pela autoridade competente e pela CEI.
A prestação de cuidados médicos/decisões tem de ser feita por um médico qualificado.
Cada indivíduo envolvido no ensaio clínico tem de ter formação e experiência necessárias para desenvolver as funções que lhe são propostas.
As informações relativas ao EC têm de ser registradas, processadas e arquivadas de modo a permitir a sua rigorosa notificação, verificação e interpretação.
Garantir a confidencialidade e privacidade dos participantes.
O medicamento experimental tem de cumprir as BPFs e tem de ser usado conforme o protocolo aprovado.
Necessidade de uma política de qualidade, implementações de sistemas e procedimentos que assegurem a qualidade de todos os aspetos do EC.

Fonte: Adaptado de Eudralex, 2018.

Atualmente o processo de avaliação de projeto de pesquisa clínica engloba análises e avaliações de documentos sobre o pesquisador, patrocinador, as BPC Boas Práticas Clínicas, estrutura laboratorial e em especial as características importantes do novo fármaco tais como:

- Estrutura química do medicamento, processos de produção e controle;
- Dados sobre amostra, métodos de validação da embalagem e rotulagem;
- Dados farmacológicos e toxicológicos dos ensaios pré-clínicos;
- Dados clínicos (farmacocinética e biodisponibilidade);
- Relatório atualizado sobre dados de segurança do medicamento (geralmente 120 dias após a entrada do pedido);
- Informações sobre a patente do produto;
- Indicação terapêutica e potencial terapêutico alternativo;
- Número e Critério de inclusão e exclusão de pacientes;
- Idade, gênero e etnia;
- Doença não relacionada;
- Tipos de estudo a serem realizados.

### **2.2.1 Fases da Pesquisa Clínica**

Em relação às fases da pesquisa clínica, alguns autores (ACCETTURI; LOUSANA, 2002; PERCY et al., 2010) a classificam em quatro fases: I, II, III e IV. Contudo, para se estudar clinicamente um medicamento, ele já deverá ter sido aprovado em testes pré-clínicos, ou seja, os aspectos de segurança são avaliados *in vitro* e em animais de experimentação antes da aplicação dessa droga em seres humanos, como demonstra o Quadro 2.

Quadro 2- Principais características das fases da Pesquisa Clínica de Medicamento.

<b>Fases</b>	<b>Sujeito</b>	<b>Número de participantes</b>	<b>Duração</b>	<b>Objetivos</b>
<b>Pré-clínico</b>	Animais de laboratório	Variável	Variável	Avaliar os efeitos farmacológicos / terapêuticos e toxicidade em animais.
<b>Fase I</b>	Voluntário sadio	20 a 100	Vários meses	Avaliar a segurança.
<b>Fase II</b>	Enfermo	100 a 300	Até 2 anos	Segurança e eficácia.
<b>Fase III</b>	Enfermo	300 a 100.000	01 a 4 anos	Segurança e eficácia.
<b>Fase IV</b>	Enfermo	10.000 a 1.000.000	Vários anos	Avaliar eficácia e a farmacovigilância.

Fonte: Adaptado de Accetturi e Lousana (2002).

Fase I – Nesta fase, quando a medicação está pronta para ser testada em seres humanos, iniciam-se as fases de investigação clínica até que se obtenha o maior volume possível de informações sobre o medicamento. Nesta fase, o teste é feito em alguns vários (10 a 20) indivíduos sadios, durante alguns meses para testar a segurança, farmacocinética e farmacodinâmica do fármaco, ou seja, os objetivos convencionais do estudo clínico da fase I inclui a determinação da dose e periodicidade da administração do produto investigado, além da avaliação da segurança, toxicidade e do conhecimento sobre farmacocinética (PERCY et al., 2010). Esta fase refere-se ao uso do medicamento pela primeira vez em um ser humano, geralmente em um indivíduo saudável, que não tenha a doença para a qual o medicamento está sendo estudado. Nessa fase são avaliadas diferentes vias de administração e doses, através de testes iniciais de segurança, e a interação com outras drogas ou álcool.

Fase II – Nessa fase recomenda-se a utilizar uma amostra com cerca de 100 a 300 indivíduos que têm a doença ou condição para a qual o procedimento está sendo estudado. Tem como objetivo, obter mais dados de segurança, avaliar a segurança e eficácia do novo medicamento ou procedimento clínico. Os testes desta fase recebem geralmente diferentes dosagens, e as indicações do novo medicamento também são avaliadas, fato este que permite o envolvimento de centenas de voluntários enfermos que buscam nos tratamentos uma possível cura para sua enfermidade, através de testes seguros e eficazes.

Fase III – Essa fase ocorre depois de concluído o estudo piloto (Fase II) e os estudos multicêntricos. Acompanham milhares de pacientes, 5 a 10 mil, em geral,

dependendo da patologia em questão, por um período maior de tempo, geralmente sendo comparados a outros tratamentos existentes e recomendados para o mesmo problema. Durante essa fase espera-se obter maiores informações sobre segurança, eficácia e interação das drogas. Esta fase é a última antes da comercialização do produto.

Ao participar de uma pesquisa nesta fase, o voluntário poderá receber o novo tratamento ou o tratamento habitual, inclusive o placebo. O tratamento habitual é avaliado pelos especialistas como o melhor tratamento da atualidade. Se o paciente receber o novo tratamento, será tratado com uma alternativa de tratamento que os especialistas esperam obter vantagens significativas sobre o habitual. O objetivo dessa fase é comparar os tratamentos e estabelecer a superioridade de um sobre o outro. Os testes desta fase devem fornecer todas as informações necessárias para a elaboração do rótulo e da bula do medicamento. A análise dos dados obtidos nesta fase, pode levar ao registro e aprovação para uso comercial do novo medicamento ou procedimento, pelas autoridades sanitárias.

Fase IV – Essa Fase ocorre após o medicamento, procedimento diagnóstico ou terapêutico ser aprovado e levado ao mercado. Os testes de acompanhamento de seu uso são elaborados e implementados em milhares de pessoas, possibilitando assim, o conhecimento de detalhes adicionais sobre a segurança e eficácia do produto. Um dos objetivos importantes dos estudos desta fase é detectar e definir os efeitos colaterais previamente desconhecidos ou incompletamente qualificados, bem como os fatores de risco relacionados. Essa fase também é conhecida como fármaco vigilância e ocorre pós-comercialização do medicamento, envolve milhares de sujeitos enfermos durante vários anos, e tem como objetivo a avaliação contínua da segurança (ACCETTURI; LOUSANA, 2002; AGUIAR e CAMACHO, 2010).

### 2.3 ÉTICA E A PESQUISA EM SERES HUMANOS

A ética como teoria possui referências importantes (reflexão, argumentação abstrata, reflexão, argumentação sistemática, princípios) e através destas referências, espera-se que uma teoria ética bem desenvolvida proporcione uma estrutura onde os agentes envolvidos, possam refletir sobre a aceitabilidade das ações, avaliar os juízos e o caráter moral (CHALITA, 2007). Já a bioética surgiu, através das exigências éticas das conquistas atuais da investigação científica e essas conquistas, permitiram ao homem, intervir sobre a vida. Algumas pesquisas foram realizadas de forma a violar a integridade do homem, porém, somente após o fim da segunda guerra mundial, foi que a sociedade teve conhecimento desse fato e a partir deste marco, surgiu à necessidade de criar uma

regulamentação para a pesquisa com seres humanos. No entanto, no mundo moderno é importante entender como as premissas éticas podem ser colocadas em prática pelas organizações e pesquisadores no seu dia a dia, especialmente em relação aos públicos interessados, visto que, não existem verdades absolutas ou exatas em matéria de ética sendo necessária, uma reflexão permanente sobre este tema (JACOMÉ, 2013).

Cooper e Schindler (2003) definem ética como normas ou padrões de comportamento que guiam as escolhas morais referente ao comportamento de cada indivíduo e a sua relação com outras pessoas. Porém, apesar da ética não ser uma questão recente, continua sendo um problema atual na busca pela Ciência, principalmente, quando se relaciona ética e ciência, e quando a pesquisa científica envolve pesquisadores e pesquisados; pesquisadores e participantes, pois segundo Paiva (2005) é importante que a ética conduza as ações da pesquisa, de modo que a investigação não traga prejuízo para nenhuma das partes envolvidas.

Para alguns autores (CHURCHILL; PETER, 2005; MATHEUS, 2008) a relação entre pesquisador e participantes deve ser mantida dentro de rígidos limites éticos para que uma investigação possa ser desenvolvida de forma ética, sendo necessário que o respondente não sofra nenhum dano (físico, desconforto, dor, embaraço, perda de privacidade). Neste sentido, essas formas de intervenção devem ser avaliadas eticamente para que a pessoa seja respeitada na sua dignidade (DINIZ, 2008).

As questões éticas relacionadas às pesquisas que envolvem seres humanos estão apoiadas em três princípios básicos (respeito, autonomia, justiça) como demonstra o Quadro 3.

**Quadro 3-** Representação ética em pesquisas experimentais com seres humanos.

Beneficência	Autonomia	Justiça e equidade
<b>Análise de Riscos / benefícios</b>	Respeito /TCLE	Tratamento desigual para desigual

Fonte: Dados do autor, 2017.

Esses princípios são considerados fundamento de todas as regulamentações e diretrizes que norteiam a condução ética da pesquisa. De acordo com os princípios, o respeito pelas pessoas, significa à obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), a confidencialidade, proteção dos sujeitos da pesquisa, à beneficência e a justiça. Esses princípios são considerados universais, transcendendo barreiras geográficas, culturais, econômicas, legais e políticas. Pesquisadores, instituições e sociedade estão de certa forma, obrigados a assegurar-se de que esses princípios estarão

sendo seguidos durante todo o processo de realização das pesquisas que envolvem seres humanos.

No Brasil, as pesquisas que envolvem seres humanos têm como base as diretrizes e normas regulamentares de pesquisa do Conselho Nacional de Saúde (CNS) que tem como exigências principais para sua materialização a Resolução MS/CNS nº 196, de 10 de outubro de 1996, que visa proteger os sujeitos da pesquisa, considerando que existe uma assimetria de conhecimento entre o CNS e o pesquisador (GOMES, 2012). Entre as normas, destacam:

- Todo estudo com seres humanos deve ser aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).
- Todo paciente ou seu responsável, em caso de ser menor de 18 anos, com necessidades especiais como em casos de incapacidade mental (crianças ou adultos com retardo mental), clínica (pacientes inconscientes) ou culturais (por exemplo, indígenas) deve assinar o TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- O TCLE deve ser escrito em linguagem acessível ao paciente, e neste devem constar todos os possíveis riscos e benefícios da pesquisa.
- O pesquisador, o patrocinador e a instituição sede devem assumir toda a responsabilidade para com o paciente, desde a assistência farmacêutica até a médica em caso de ocorrência de eventos adversos. Resolução MS/CNS nº 251, de 07 de agosto de 1997, regulamenta as pesquisas com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Nela trata que todos os medicamentos a serem testados em humanos devem ser previamente aprovados por meio de um projeto de pesquisa submetido a um CEP devidamente registrado no SISNEP – Sistema Nacional de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos. Como se sabe o CEP está vinculado à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) que é uma instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa, independente e vinculada ao Conselho Nacional de Saúde.

Nesse sentido, os procedimentos utilizados para a vigilância ética dos estudos podem não alcançar um nível considerado ótimo ou aceitável. Um exemplo dessa situação diz respeito a não existência de princípios universais, que delimitem como um estudo clínico deveria ser supervisionado e acompanhado. Apesar dessas limitações, os princípios devem direcionar o comportamento de todas as pessoas envolvidas no

planejamento, implementação e financiamento de pesquisas que envolvem seres humanos.

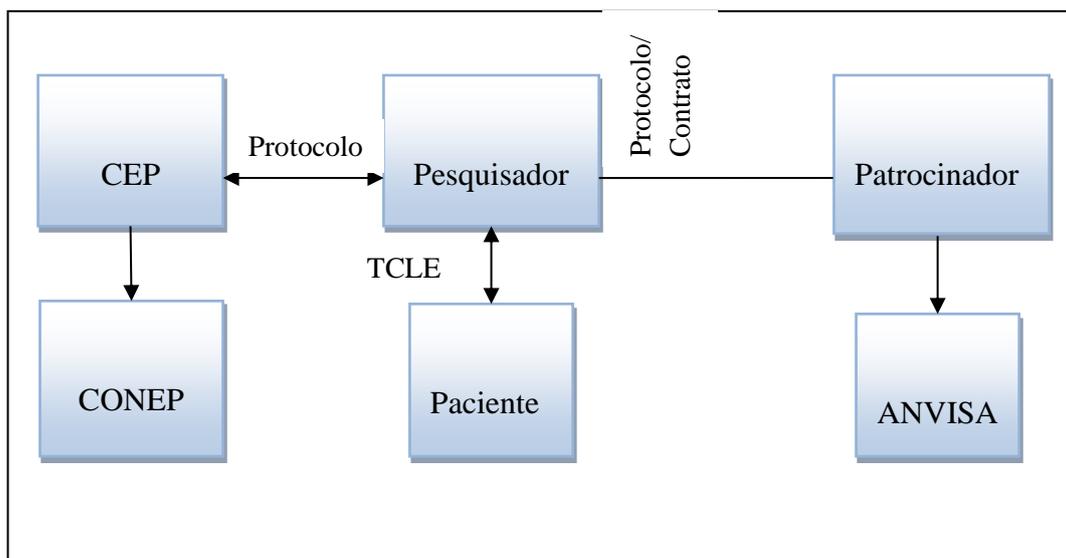
O respeito pelas pessoas significa reconhecer a capacidade e os direitos de todos os indivíduos de fazerem suas escolhas e tomarem suas próprias decisões. Esse princípio está relacionado ao respeito pela autonomia individual e a autodeterminação que todo ser humano possui, reconhecendo sua dignidade e liberdade. Um componente importante desse princípio é a necessidade de proporcionar proteção especial às pessoas vulneráveis e aos sujeitos da pesquisa. O princípio do respeito está contido no processo de obtenção do consentimento informado, devendo promover a capacitação necessária ao indivíduo para que ele possa tomar uma decisão voluntária, baseada em informações e esclarecimentos pertinentes no que diz respeito à sua participação na pesquisa. Potenciais participantes da pesquisa devem ser capazes de compreender todos os elementos do processo de consentimento informado (BARBOSA et al., 2011; GIORGIUTTI, 2013).

O princípio da beneficência torna o pesquisador responsável pelo bem-estar físico, mental e social do participante, no que está relacionado ao estudo, sendo também vinculado ao princípio da não maleficência. Praticar a beneficência na pesquisa clínica significa realizar um estudo clínico somente quando os benefícios esperados justifiquem os riscos a correr (DAVIDSON; O'BRIEN, 2009; KIM, 2012).

Os riscos para uma pessoa que participa de uma pesquisa específica devem ser avaliados em contraposição aos potenciais benefícios para a mesma. Este é um aspecto que diz respeito à importância do conhecimento que poderá ser gerado pela realização da pesquisa. A proteção e o bem-estar do participante são responsabilidades primordiais do pesquisador. Proteger o participante é mais importante do que a busca de novos conhecimentos, assim como o benefício para a ciência, resultante da pesquisa ou do interesse pessoal e/ou profissional.

O pesquisador tem por obrigação, informar aos sujeitos da pesquisa, sobre os riscos e benefícios de sua participação na pesquisa. O recrutamento e seleção dos participantes da pesquisa devem ser feitos de maneira equitativa. O princípio de justiça proíbe que determinado grupo de pessoas seja colocado em risco para que outras pessoas possam beneficiar-se. Por isso é imperioso a relação transparente, sobretudo entre pesquisador e o sujeito da pesquisa como demonstra a figura 3.

**Figura 3-** Relação entre os principais atores da pesquisa clínica.



Fonte: Dados do autor (2017).

O princípio da justiça proporciona de forma objetiva que os benefícios e os riscos da pesquisa sejam repartidos com equidade entre os participantes da pesquisa, tratando-os de acordo com suas necessidades (DAVIDSON; O'BRIEN, 2009; BARBOSA et al., 2011). Assim como o princípio de respeito pelas pessoas, existe a necessidade de proteger grupos vulneráveis, incluindo-se os pobres e aqueles com acesso limitado aos serviços de saúde.

### 2.3.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Na maioria dos países, a pesquisa clínica é regulada sob a égide do Código de Nuremberg (1948), pela declaração de Helsinque e pelos princípios que norteiam as diretrizes das Boas Práticas Clínicas (BPCs). No processo de consentimento livre, os investigadores têm a obrigação de informar ao participante, em linguagem clara e de fácil entendimento, no que consiste o estudo, de forma que o participante receba a informação verdadeira e adequada para que o consentimento seja voluntário (BARBOSA et al., 2011; GIORGIUTTI, 2013).

Segundo Hossne (2006) o consentimento informado pode ser definido como a livre aceitação de uma intervenção desenvolvida por um profissional de saúde, sendo esta permissão realizada por pessoa autônoma e capaz, depois de adequada exposição, pelo profissional, da natureza da intervenção, suas vantagens, desvantagens, riscos e benefícios. O bem-estar do indivíduo voluntário que participa da pesquisa clínica deve ser garantido. Nesse âmbito, a ética é um tema que suscita debates, dilemas e diferentes abordagens teóricas. É uma preocupação antiga do homem, e desde o surgimento da

filosofia, a ética vem sendo abordada com ênfase nas diferentes áreas do conhecimento profissional. Atualmente, está no centro dos debates sobre os limites da Ciência. Esses debates envolvem pesquisadores, organizações, cidadãos, juristas, religiosos, profissionais de diversas áreas e comunidades científicas.

Para Hutz (2008), no Brasil, durante muito tempo, não existia uma preocupação institucional com os aspectos éticos da pesquisa. O pesquisador era o único árbitro da adequação ética de sua pesquisa. A sociedade concedia licença total aos cientistas para experimentar e pesquisar em seres humanos da forma que julgassem apropriadas ou necessárias. Mas, de acordo com o processo de elaboração da pesquisa, a ética, é um aspecto importante a ser considerado pois garante aos sujeitos, que ninguém será prejudicado ou sofrer consequências adversas causadas pelas atividades investigadas (JUNGES, J.R., 2006).

Na visão de Paiva (2005), devido à imprevisibilidade das consequências de uma investigação, é imperativo que a ética esteja sempre presente na elaboração de um projeto de pesquisa, sobretudo, ao lidar com seres humanos.

Para Brown (1993) a ética é um processo, e em vez de ver a ética como um conjunto de regras, punições, ou um código, com seus parâmetros, que delimita espaços, a ética deve ser entendida como o processo de decidir o que deve ser feito.

Segundo Goldim (2005) em vez de dizer às pessoas o que é certo, deve-se ensiná-las a descobrir o que é certo, para que tomem suas próprias decisões. Segundo Daft (2005), é difícil definir ética precisamente. Para este autor, pode ser entendida como o código de princípios morais e valores que governam os comportamentos das pessoas ou grupos de pessoas, com respeito ao que é certo ou errado, uma vez que a ética estabelece padrões sobre o que é bom ou ruim na conduta e na tomada de decisão.

Castilho e Kalil (2005) comentam duas correntes teóricas sobre a ética: ética da convicção e ética da responsabilidade. Estas duas correntes enfocam tipos diferentes de referenciais morais – prescrição *versus* propósitos – e configuram dois modos de decisão. Os agentes guiados pela ética da convicção seguem os imperativos da consciência, já os que se orientam pela ética da responsabilidade, guiam-se por uma análise de riscos. O ato de planejar uma atividade de pesquisa é imprescindível para a manutenção da integridade moral. Os pesquisadores devem identificar os modos como a privacidade poderia ser invadida e evitar que isso aconteça. Portanto, uma pesquisa responsável é a que se antecipa aos possíveis problemas éticos e não aquela que se justifica posteriormente à realização da investigação (CHURCHILL; PETER, 2005).

A pesquisa ética exige integridade pessoal do pesquisador, do coordenador do projeto e do patrocinador da pesquisa, remetendo a questão ao indivíduo, às pessoas, que são subjetivos (COOPER; SCHINDLER, 2003). As pessoas que integram uma organização, uma sociedade, ou uma comunidade científica possuem formações culturais e científicas diferentes, experiências sociais diversas e opiniões distintas sobre os fatos da vida. Por isso, os códigos de ética têm a missão de padronizar e formalizar o entendimento sobre um assunto para evitar que ocorra reação adversa com o sujeito da pesquisa (MOREIRA, 2002).

Nesse contexto, o documento denominado TCLE é uma peça importante desse processo. De acordo com a ANVISA (1999), ele deve conter obrigatoriamente os seguintes itens: Título da pesquisa; Identificação da Instituição na qual a pesquisa se realiza; Informar sobre os objetivos da pesquisa; Apresentar a metodologia da pesquisa de forma clara e concisa, sobretudo ressaltando a forma de participação do sujeito; Informar que a participação é voluntária; Informar que o sujeito pode se retirar da pesquisa a qualquer momento e sem qualquer tipo de prejuízo à sua pessoa; Conter claramente os riscos e benefícios (ressalte-se que não há pesquisas envolvendo seres humanos com risco zero); Identificação do pesquisador (com endereço institucional, telefone convencional); Deve conter espaço para assinatura ou impressão dactiloscópica, no qual o sujeito declara estar ciente e de acordo com a pesquisa, ou seja, consentir após a informação; Deve mencionar que o TCLE é emitido em duas vias assinadas pelo sujeito e pelo pesquisador; Deve conter endereço do CEP com telefone. Contudo, não há uma única forma de se redigir o TCLE, podendo variar de acordo com o teor da pesquisa em questão.

Porém, como as pesquisas clínicas apresentam riscos e benefícios, é necessário ficar atento a possíveis efeitos adversos. Considera-se evento adverso como a ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento. Segundo essa organização, a reação adversa é “qualquer resposta a medicamento que seja nociva, indesejável e que ocorra em doses utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou para modificação de uma função fisiológica” (OMS, 2013).

Essa visão conceitual pressupõe somente para o uso correto do medicamento; e expressa o risco inerente a essa utilização. Por essa razão, estas categorias são consideradas de eventos não previsíveis. Os erros de medicação, por outro lado, são definidos como qualquer incidente previsível, que possa causar dano ao paciente ou que

dê lugar a uma utilização inapropriada dos medicamentos, quando estes estão sob o controle de profissionais de saúde ou do paciente consumidor. Esses incidentes podem estar relacionados com a prática profissional, com os procedimentos ou com os sistemas, incluindo falhas na prescrição, comunicação, etiquetagem, envasamento, denominação, preparação, dispensação, distribuição, administração, educação, seguimento e utilização.

No processo de realização de pesquisa clínica podem ocorrer riscos derivados de eventos adversos. Os eventos adversos são ocorrências onde paciente ou participante da pesquisa clínica fica aquém de um produto farmacêutico que a ele foi administrado e que não necessariamente tenha uma relação de causa ao tratamento. Pode ser um sinal, sintoma ou doença desfavorável e não intencional associado ao uso de um produto sob investigação, quer esteja a ele relacionado ou não. Esse evento também pode ser um evento inesperado, ou seja, quando não está descrito como reação adversa na bula do medicamento experimental (ANVISA, 2015).

Os eventos adversos são classificados de acordo com sua gravidade (graves, não graves) e de acordo com a expectativa de sua ocorrência (esperados, inesperados). É considerado um evento adverso sério ou grave aquele que resulte em óbito; incorra em risco de vida; leve à hospitalização ou prolongue hospitalização já existente; resulte em incapacidade persistente ou relevante; resulte em anomalia congênita ou defeito ao nascer; seja significativo do ponto de vista médico ou requeira intervenção. Para prevenir alguma das ocorrências citadas acima, é recomendado o seu registro e comunicado às autoridades envolvidas com o consentimento da pesquisa e órgãos responsáveis.

### **2.3.2 Dificuldades e limitações das atividades de pesquisa clínica**

Às vezes nas pesquisas clínicas existem divergências nos resultados esperados, existindo várias explicações entre as possíveis para essas ocorrências. Existem casos em que as doses das intervenções estudadas podem ter sido muito altas ou baixas, as habilidades e competências dos profissionais que participam no processo intervenção podem ter sido insuficientes ou o tamanho da amostra estudada que pode ter sido pequena, dando ao ensaio controle insuficiente para testar as hipóteses. Podem ainda ocorrer problemas de adesão dos participantes, intervenções concomitantes podem ocultar os efeitos do fármaco quando administrado isoladamente, ou as avaliações/análises dos resultados podem não ter sido suficientemente sensíveis ou ter sido inadequadas (FRIEDMAN; FURBERG; DEMETS, 2010b).

Outras questões como (rotulagem incorreta de um tubo de ensaio ou de um frasco com medicamento a ser administrado; violação da confidencialidade; administração de dose ou fármacos errados, etc.) podem ocasionar problemas/limitações durante um ensaio clínico. Estas situações podem ocasionar o insucesso de um ensaio clínico, causar a morte dos participantes, alterar a duração do ensaio clínico, causar gravidade ou frequência de EAs - Eventos Adversos, ou não conformidade da investigação com as GCP- Boas Práticas Clínicas (KARLBERG; SPEERS, 2010).

Porém, o insucesso da pesquisa clínica também pode acontecer por razões financeiras, como redução da prioridade do composto, perda de recursos financeiros, incluindo a falência da entidade responsável pelos ensaios clínicos. Diante destes casos, um setor de uma instituição em particular pode dar por encerrado sua atividade na pesquisa clínica devido a fatores como baixo recrutamento, mudança de interesse da pesquisa, ou mesmo por questões contratuais ou financeiras (KARLBERG; SPEERS, 2010).

Para evitar as limitações dos resultados dos estudos, é preciso saber o grau de integridade dos dados, a fim de avaliar a pesquisa clínica. Uma deficiência comum, em especial nos ensaios em longo prazo, é que o investigador pode perder o controle de alguns participantes ou por outras razões, ter que finalizar a pesquisa por falta de dados. A credibilidade dos resultados pode ser questionada em ensaios em que o número de participantes perdidos de seguimento é grande em relação ao número de eventos. Se as conclusões gerais do estudo permanecerem inalteradas, os resultados são fortalecidos. No entanto, se a análise de “pior caso” mudar as conclusões, o estudo pode ter menos credibilidade (FRIEDMAN; et al., 2010a).

Em situação próxima essas devem considerar-se necessidade de uma revisão de todas as informações, bem como análise da questão de segurança e bem-estar dos sujeitos incluídos na pesquisa (KARLBERG; SPEERS, 2010). As razões responsáveis pelas deficiências no desenvolvimento de novos medicamentos são a baixa bio disponibilidade, ausência de eficácia do medicamento, detecção de efeitos tóxicos e questão de mercado. Quanto mais avançado for à fase de descontinuidade de um processo de I&D na área de desenvolvimento de novos medicamentos, maiores serão os prejuízos para a empresa farmacêutica (CALIXTO, 2008).

No que diz respeito à integridade das pesquisas clínicas individuais, uma implicação importante decorre do aumento da diversidade dos doentes, de seus costumes, em ensaios clínicos globais. Sabe-se que as respostas ao tratamento diferem

consideravelmente entre os pacientes, de acordo com as dietas locais, com a adesão aos fármacos, com tamanhos corporais, com composição genética e com sistemas locais de prestação de cuidados de saúde (HOEKMAN; FRENKEN; DE ZEEUW; HEERSPINK, 2012).

## 2.4 REGULAÇÃO ECONÔMICA E DA SAÚDE

A regulação econômica é uma forma de intervenção do Estado na economia que tem o objetivo de garantir eficiência. A teoria da regulação da economia estuda a interferência do Estado nos mercados, que ocorre através dos instrumentos das agências reguladoras com a finalidade de corrigir mercados que se apresentam imperfeitos. Para isso, são construídas medidas que podem variar de setor para setor da economia, definindo condutas julgadas necessárias para o bom equilíbrio tais como: número mínimo de empresas no setor, padrões de qualidade, normas para produção, limite de produção e para apresentação de bens, limites geográficos, entre outros (OLIVEIRA, 2008).

De acordo com Baldwin e Lodge (2010) as agências são dotadas de autonomia financeira e administrativa e podem decidir sobre as questões de mercado. A primeira agência reguladora federal, a Interstate Commerce Commission (ICC) foi criada nos Estados Unidos da América, em 1887. Ainda de acordo com o mesmo autor, as agências com as características atuais, foram criadas na década de 1930, nos EUA, motivadas pelo colapso da Bolsa de Nova Iorque, que simbolizou o momento do descontrole que as atividades econômicas capitalistas vivenciavam naquele período.

Nesse sentido, Naves (2004) discorre que implementados os instrumentos flexíveis na busca pelo equilíbrio de diversos setores da economia, respeitando o modo como os agentes econômicos e o governo interagem, quanto ao estabelecimento de regras, que visam definir o comportamento de determinados setores, por características próprias, requerem a interferência estatal. Desse modo, sobre a regulação, Mitnick (1989, p. 32), afirma que é a supervisão restritiva e de correção contra desvios de metas comportamentais pré-determinadas e metas delas derivadas, agindo assim, através de normas e atos regulatórios, como mediadora entre o interesse público e o interesse dos agentes privados.

Para Noll (1989), a pesquisa econômica sobre regulação possui três eixos principais. O primeiro e mais antigo trata das falhas de mercado e as ações corretivas que os governos adotam para superá-las. O segundo examina os efeitos das políticas

regulatórias e analisa a efetividade de sua intervenção. E o terceiro que dominou uma importante parte da literatura nos anos 1970, investiga as razões políticas da regulação.

Baldwin (1999) descreveu quatro modelos de ação da regulação econômica, considerando a intervenção direta do Estado: 1) o modelo eletivo, imposto somente para corrigir as falhas de mercado; 2) o modelo diretivo, onde o Estado é comprador ou regulador para estimular certos tipos ou padrões de serviço; 3) o modelo restritivo, que limita o que é disponibilizado no mercado; 4) o modelo prescritivo, que define o critério de oferta de serviços no mercado. A partir do referencial da economia política, a regulação denota um processo dinâmico de adaptação da produção e da demanda social, resultante da conjugação de ajustamentos econômicos ligados a uma dada configuração de relações sociais. A regulação expressa ideia de coerência e compatibilidade entre as estruturas de oferta e demanda, em interação dinâmica. Logo, a regulação não é simplesmente um estado de equilíbrio estático, alcançável por mecanismos de mercado, como é defendido nas abordagens mais tradicionais da teoria econômica.

A ausência da intervenção estatal na economia, característica principal do Estado liberal, tem implicado no aumento das desigualdades sociais nos países; este é talvez um dos motivos pelo qual os Estados intervencionistas têm buscado garantir os direitos básicos para sobrevivência da população, especificamente direito de primeira geração. Por outro lado, a criação do Estado Social, não deixa de ser uma proposta de resgate do capitalismo, especificamente quando se aborda a grande depressão econômica de 1929, de modo direto como ocorreu nos Estados Unidos da América, país símbolo do liberalismo econômico. Entretanto, o modelo das agências reguladoras surgiu antes mesmo dessa quebra, já no de 1887, o chamado ICC – Interstate Commerce Commission e, um pouco mais tarde, a FTC – Federal Trade Commission, com o objetivo de controlar as condutas anticompetitivas de empresas e corporações monopolistas (GROTTI, 2006, p.3).

O termo regulação significa regular, estabelecer regras, independentemente de quem as dite, seja o legislativo ou o executivo, ainda que por meio de órgãos da administração direta ou de entidades da administração indireta. A Regulação Econômica está relacionada ao controle do funcionamento de determinados setores da economia, considerados essenciais ou básicos para a vida econômica e social nas sociedades capitalistas (MAURANO, 2006). Segundo Viscusi e colaboradores (2005) a necessidade por regulação das atividades econômicas está caracterizada pela ausência de mercados perfeitos ou concorrência perfeita.

Para Airt (2012), o direito à saúde é considerado como um direito social e demanda um Estado interventivo, que proporcione transformações reais na sociedade. Nesse sentido, a regulação sanitária ganha destaque especial, configurando-se como uma função estatal primordial para a garantia de um direito social expresso na Constituição Federal. Sendo entendida como: uma função do Estado, necessária para o cumprimento dos deveres a ele atribuídos. A atividade de regulação estatal diz respeito a qualquer ação desenvolvida pelo Estado para impor limites à liberdade das pessoas e também para determinar deveres e obrigações específicas.

De acordo com Ramalho (2011) a atividade de regulação desempenhada pelo Estado pode ser entendida como qualquer forma de intervenção estatal na economia. Alguns mercados são caracterizados por um número reduzido de grandes empresas, como é o caso de empresas produtoras de medicamento que se caracterizam por estruturas oligopolistas e monopolistas. Já os mercados que apresentam um grande número de fornecedores de produtos, os consumidores seriam informados das implicações de cada produto. Todos os aspectos estariam internalizados pelos consumidores e fornecedores de determinado produto ou serviço. Segundo Carvalho (1994) não cabe ao Estado impor aos indivíduos metas diferentes daquelas que desejam, mas, permitir-lhes alcançar patamares mais elevados de bem-estar. Isto assume, porém, que o Estado é capaz de melhorar os resultados da economia. Para AIRT (2012) a função estatal da regulamentação pode ser expressa através das atribuições demonstradas no Quadro 4.

**Quadro 4-** Competências das funções estatais da regulação.

<b>Normativa</b>	<b>Atividade de produção de normas gerais e específicas</b>
<b>Competência adjudicatória</b>	Autorização e permissão do exercício de determinada atividade regulada.
<b>Competência de fiscalização</b>	Atividade de fiscalização, acompanhamento, verificação, censura e sindicância de ações e omissões (estatais e particulares) desenvolvidas dentro da sociedade.
<b>Competência de sanção</b>	Imposição de penalidades aos agentes que não atendam às determinações impostas pelas normas jurídicas, ou ainda o oferecimento de prêmios àqueles que agem dentro dos parâmetros estabelecidos (sanções premiais).
<b>Competência arbitral</b>	Mediações e arbitragens de eventuais conflitos sociais existentes.
<b>Competência de indução</b>	Orientações, através de recomendações pautadas pelo planejamento político, dos atores sociais que possuem competência para o desenvolvimento de atividades de interesse do Estado.

Fonte: Adaptado de AIRT, (2012).

Entre as diretrizes dessa intervenção destacam-se:

- a) A maximização da utilidade coletiva;
- b) fomentar e estabilizar o crescimento econômico;
- c) redistribuir a renda.

Agindo assim, o Estado aperfeiçoaria o mecanismo de livre mercado; e corrigiria o desvio na alocação dos recursos e a maximização da eficiência, que ocorrem quando o mercado se afasta do modelo de concorrência perfeita (BENJÓ, 2010). Sendo assim, de acordo com a atual Constituição, no Brasil, o poder regulamentar é exclusivo do Chefe do Executivo (Art. 84, IV), não sendo incluído no parágrafo único do mesmo dispositivo, entre as competências delegáveis (JUSTEN FILHO, 2011).

De uma forma abrangente, Ortiz (1993, p. 4) definiu regulação como “[...] atividade normativa pela qual o governo condiciona, corrige e altera os parâmetros naturais e espontâneos do mercado, impondo determinadas exigências ou requisitos à atuação dos agentes econômicos”. O autor distinguiu duas formas de regulação: polícia econômica e regulação econômica. A polícia econômica é um tipo de regulação externa, que se refere às condições de segurança, salubridade, proteção ao meio ambiente e localização física em que se desenvolve a atividade econômica enquanto que a regulação econômica, diz respeito a setores submetidos à intervenção, centrando-se fundamentalmente na entrada e saída da atividade e afetando as condições econômicas em que a atividade se desenvolve: o quantum de produção, as zonas ou mercados em que atua cada empresa, os preços ou retribuições que percebem em decorrência da atividade e o negócio mesmo em que consiste a atividade.

A característica principal do Estado liberal é a abstenção de intervenção na economia, prevalecendo o poder de livre mercado, produzindo-se bens e serviços para a sociedade a critérios meramente econômicos e especulativos, sem uma preocupação com os serviços eminentemente públicos, conforme mencionou Carvalho (2007).

O modelo capitalista livre era garantido aos indivíduos pelo Estado apenas às liberdades individuais, tais como: a livre iniciativa econômica, a liberdade religiosa, a livre manifestação do pensamento, dentre outras, que por sua vez, não existiam no modelo absolutista anterior. Por outro lado, o Estado não fornecia serviços públicos para a população, e os bens consumidos eram produzidos única e exclusivamente pela iniciativa privada, conhecida na época como a classe burguesa, como dizia Smith (1983). Assim, para este autor, deve-se proteger a sociedade da violência e da agressão de outras sociedades independentes; proteger cada indivíduo da injustiça ou da opressão de

qualquer outro membro da sociedade; estabelecer adequada administração da justiça; e criar e manter serviços públicos (obras, instituições) não suscetíveis de interessar aos indivíduos porque não são lucrativas.

O sistema capitalista mundial por diversas vezes enfrentou crises geradas pela sua própria contradição de ser. Nesse contexto, surgiram teóricos como Justen Filho (2002), Keynes (2009) para defender a intervenção do Estado na economia. Essa defesa justificase como forma não só para salvar o próprio sistema, mas também para proteger a sociedade, consumidores da ganância e possíveis abusos.

A intervenção direta na economia, com o Estado passando a produzir bens e serviços conjuntamente com a iniciativa privada, recebeu severas críticas, pois argumentaram que no plano capitalista esta intervenção direta não é salutar para o desenvolvimento econômico e social, haja vista aumentar os investimentos públicos tornando o Estado demasiadamente caro e inviável, e desestimulando os investimentos privados na produção de capital. Começa-se, desde então, o esboço de uma nova forma de intervenção que seria a indireta, em que o Estado estaria na mediação entre os interesses dos agentes de mercado e os interesses públicos, na forma de regulação dos setores da economia (JUSTEN FILHO, 2002).

Dessa forma, garante-se a universalização e suficiência de acesso aos bens e serviços públicos a custos módicos para a população em geral, com a finalidade deste modelo de Estado atingir seu fim último que é o bem-estar e a justiça social. A intervenção estatal nas atividades da economia de mercado justifica-se pelo fato desse mercado apresentar disfunções denominadas “falhas de mercado”, que o fazem afastar-se dos paradigmas de eficiência produtiva e eficácia locativa (BUTTON, 1991).

Segundo Mattos (2004) a regulação pode ser compreendida como função normativa exercida pelo poder executivo como regulação administrativa.

Na perspectiva econômica, a regulação é entendida como um método administrativo de correção de falha de mercado e método administrativo de estabilização do processo de desenvolvimento econômico e acontece de dez formas diferentes, a saber:

- Controlar o poder monopolista: evitar que as empresas provoquem a ineficiência locativa de fatores de produção;
- Correção de problemas com externalidade negativa: buscar entendimento ou acordo entre gerador de impacto negativo e o grupo sobre o qual recaem as consequências dessa ação negativa, com o objetivo de reduzir o seu impacto, e consequentemente permitir que a atividade econômica ocorra;

- Eliminação de competição excessiva: ocorre quando a ação reguladora do governo proíbe as empresas que exercem posição dominante de determinado mercado, a praticarem preços abaixo do custo marginal para eliminar a concorrência;
- Controle da escassez: essa modalidade de ação ocorre quando há constatação de baixa oferta de determinado produto e o Estado intervém para controlar os preços ou incentivar a oferta;
- Correção do problema de ação coletiva: o Estado busca a relação de colaboração e cooperação entre os consumidores de bens coletivos através de normas para evitar poluição;
- Controle de lucros extraordinários: a ação de regulação neste caso ocorre quando o Estado regulamenta a transferência de lucros extraordinários não operacionais de produtores para consumidores, (a exemplo de aumento de preços de bens);
- Controle de informações inadequadas: o Estado regulamenta setores de concorrência imperfeita, com vista à difusão de informação no mercado em ambiente de assimetria informacional onde o detentor de informação detém vantagens em relação a outros agentes;
- Solução de problemas distributivos: são ações de regulamentação que propiciam a redistribuição de recursos para setores desfavorecidos da sociedade;
- Controle de problemas de representação: nesse caso pode ocorrer quando o governo evita que o consumidor seja prejudicado por agente que o substitui. São exemplos concretos: as concessões, permissões de gestões por parte de entidades sociais públicas ou privadas;
- Planejamento econômico: ocorre nos mais diversos casos, essa forma regulatória está presente quando o Estado implementa incentivos fiscais, a definição de programa de incentivo à exportação, a redução da taxa de juros básicos da economia e programa de governo para produção de medicamentos básicos dentro do plano SUS – Sistema Único de Saúde.

A teoria da regulação discorrida nesse tópico tem por objetivo responder as seguintes perguntas: Que mercado deve ser regulado? Quando se deve regular um setor de atividade econômica? Quem se beneficia com as ações de regulação?. É nesse contexto que o Brasil, depois das crises econômicas e sociais dos anos 80, propicia a formação das Agências Reguladoras que não constavam no Plano Diretor da Reforma do Aparelho do Estado (PDRAE) que, em virtude da necessidade do contexto, enfatizou as modalidades de regulação de determinados mercados. Nesse âmbito, a partir de 1996 surge a proposta

de criação de agências autônomas (tanto reguladoras como executivas), de forma a favorecer a mudança da administração pública burocrática para a gerencial (RAMALHO, 2009).

As falhas das ações regulatórias mais comuns ocorrem, quando se está diante de situações de externalidade, assimetria de informação e as abordagens de captura. Esses fatos ocorrem independentemente, e tomando em consideração que as coisas não vão funcionar em conformidade com o que foi definido; a externalidade é o efeito de uma transação realizada entre um ou mais atores, podendo recair em uma terceira pessoa que não participa do processo. Já a assimetria de informação acontece quando há desequilíbrio em termos de posse de informação ou capacidade técnica entre os atores do negócio (BALDWIN, 1999). Segundo esse autor, a assimetria diz respeito às relações de mercado e sobre quem conhece melhor um produto do que seus fabricantes e nesse processo, o consumidor é a parte mais fraca.

De acordo com Hernandes (2012) a captura, outro elemento de falha de regulação, acontece quando a submissão do regulador ocorre por *Lobby* de alguns grupos de interesse na busca para angariar vantagens extraordinárias. Esse *lobby* pode ser expresso na forma de suborno; ou o segmento regulado procura influenciar o legislador para produzir normas adequadas ao seu segmento ou oferece apoio financeiro para suas campanhas eleitorais.

De um modo geral, essas falhas podem interferir no andamento e na credibilidade da intervenção regulatória colocando em risco a saúde da população. No caso da regulação de medicamentos novos com testes em seres humanos, dificilmente os participantes têm poder de decisão sobre o processo, sobretudo quando se trata da utilização de terapias novas para tratamento (CARVALHO FILHO, 2008) e para eliminar esse comportamento é necessário atitudes e ações de mudança que impõem a presença do Estado para mediar, para fiscalizar, os produtos e serviços ofertados à sociedade. Por isso, para Costa (2009) essa ação de vigilância sanitária é um conjunto de ações do sistema de saúde, que tem a função de regular as atividades relacionadas à produção, consumo de bens e serviços ligados à saúde.

## 2.5 A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL E NO MUNDO

A indústria farmacêutica mundial é composta por várias empresas e a maioria destas, estão localizadas nos Estados Unidos da América, maior produtor e mercado consumidor de medicamentos. Por sua vez, as maiores multinacionais exportadoras estão sediadas na Suíça, Alemanha, Grã-Bretanha e Suécia. Por outro lado, países do Leste

Europeu, Coréia, Austrália, Itália, Finlândia, Noruega e Japão são os maiores importadores. Estima-se que mundialmente exista mais de dez mil empresas no ramo da indústria farmacêutica. Estas empresas são caracterizadas como competitivas e podem especializar-se em apenas uma ou várias atividades de classes terapêuticas.

Os Estados Unidos da América maior mercado farmacêutico mundial, tem um faturamento anual estimado em 312,2 bilhões de dólares, seguido pelo Japão e Alemanha. Entre os vinte maiores mercados farmacêuticos do mundo, o Brasil representa apenas 2,92% na sexta posição. Outra característica dessa indústria é a concentração, sendo que os países como EUA, Europa Ocidental e Japão respondem por 87% das vendas mundiais, e as dez maiores empresas do setor – duas americanas e oito europeias – de acordo com a revista Exame – têm um *market share* superior a 40%. Alguns fatores são cruciais para esta concentração existente no setor: custo da P&D, economias de escala, papel da demanda, condições de oportunidade, e descontinuidade no processo de pesquisa (SANTOS; FERREIRA, 2012).

Outro fator importante é o impacto causado pela extensão dos períodos de patente. Essa extensão diminui o número de firmas sobreviventes no mercado e aumenta a parcela de mercado das firmas inovadoras e a média de concentração em cada categoria terapêutica. O mercado farmacêutico brasileiro apresenta uma trajetória crescente, e o Brasil é o oitavo mercado farmacêutico, no mundo. A indústria farmacêutica brasileira tem como característica, a presença expressiva de empresas nacionais, voltadas ao segmento de genéricos e ao mercado interno, com cinco das dez maiores empresas do mercado apresentando tais características. Entretanto, a balança comercial brasileira de produtos farmacêuticos apresenta déficit crescente, principalmente no que diz respeito a produtos com maior conteúdo tecnológico, como os farmoquímicos (INTERFARMA, 2016).

Segundo Urias (2009) o setor farmacêutico, teve início na década de 1920, quando os primeiros laboratórios nacionais começaram a ser instalados. Nesse período, já existiam alguns importantes laboratórios de pesquisa, criados no século XIX, que contribuíam com as empresas nacionais recentemente instaladas, efetuando pesquisa básica na área de biologia. Nas décadas de 1940 e 1950, a estratégia expansionista dos grandes grupos farmacêuticos mundiais, associada ao incentivo governamental à entrada de capital estrangeiro, fez com que muitas empresas entrassem no país. Contudo, elas não tinham o objetivo de desenvolver atividades com maior conteúdo tecnológico no país e a sua atuação, centrava-se na importação de tecnologias e mão de obra estrangeira,

executando apenas as etapas mais simples do processo produtivo. Assim, a participação dessas empresas na produção farmacêutica brasileira subiu de 14% do total em 1930, para 35% em 1940, e 73% em 1960 (FILHO; PAN, 2003).

A partir da década de 1960, foram tomadas algumas iniciativas, visando a diminuição da dependência da indústria local em relação aos produtores estrangeiros, principalmente no que diz respeito à matéria-prima. Porém, muitas dessas iniciativas ficaram apenas no papel, sendo uma delas a FARMOBRAS (Farmoquímica Brasileira). A ideia começou a ser discutida ainda na década de 1960 e teve como objetivo estabelecer um centro de pesquisas, no país, facilitando a produção local de matérias-primas, mas ela não chegou a ser efetivamente implantada (BERMUDEZ, 1994). Ainda de acordo com este autor, algumas políticas foram implantadas podendo ser caracterizadas em dois modelos específicos: uma vinculada à política industrial, e outra às ações que são de apoio a saúde. A primeira vertente foi à criação do Conselho de Desenvolvimento Industrial (CDI), a partir de 1965, e posteriormente, a sua extinção em 1990. Esse Conselho, também atuante no setor farmacêutico, teve como antecedentes a Comissão Parlamentar de Inquérito da Indústria Farmacêutica (CPIIF), iniciada em 1961, e a constituição do Grupo Executivo da Indústria Farmacêutica (GREIFAR), sendo que, após sua constituição, as atividades anteriormente desempenhadas pelos órgãos citados, passaram a ser realizadas por ele. Na outra vertente, ocorreu a criação da Central de Medicamentos (CM), em 1971, que acabou respondendo apenas pela compra de medicamentos.

Em 1969, foi suspenso o reconhecimento de patentes para os processos de obtenção de fármacos e medicamentos, com o objetivo de melhorar as condições de produção e aprendizado, além de melhorar o ambiente competitivo. O não reconhecimento das patentes de medicamentos no Brasil, em vigor a partir de 1971, fez com que as empresas brasileiras lançassem cópias de produtos patenteados no país, com a sua marca, dando origem aos medicamentos similares. Entretanto, os fármacos utilizados na produção desses medicamentos eram importados de países europeus, como Itália e Espanha (FILHO; PAN, 2003), ou seja, mesmo com a produção de cópias, não houve o desenvolvimento de capacitações internas, pois as etapas realizadas pelas empresas brasileiras continuaram sendo aquelas com menor conteúdo tecnológico.

O papel do Estado na industrialização brasileira foi de grande importância para o desenvolvimento de vários segmentos. Entretanto, quando se refere à indústria farmacêutica, o papel do Estado não é tão notável. Mesmo com políticas de incentivo ao setor, não houve a intenção de desenvolver fármacos inovadores. O esforço tecnológico

esteve mais concentrado na engenharia reversa do que na inovação. Essa direção do esforço tecnológico condiz com o modelo de substituição de importações para abastecer o mercado interno, que contribuiu para o desenvolvimento de vários segmentos industriais (AVILA, 2004).

Em 1984, com a Política Interministerial, houve um aumento do incentivo a produção de fármacos no Brasil, através da elevação das tarifas de importação de alguns insumos. Contudo, o objetivo da política de fazer com que novas plantas fossem instaladas no país, para suprir a necessidade de insumos foi frustrado, em função da abertura econômica na década de 1990 (FILHO; PAN, 2003).

No ambiente regulatório brasileiro, na década de 1990, surgiu a Lei de Patentes, obedecendo ao que foi estabelecido pelo Acordo TRIPS, que passou a vigorar em maio de 1997. Em janeiro de 1999, foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que tinha atribuições relacionadas ao suporte técnico na concessão de patentes pelo Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), controlando ainda a publicidade de produtos sujeitos ao regime de vigilância sanitária. A ANVISA criou as bases para necessidade de elevação dos padrões sanitários da produção de medicamento e incrementos das exportações (FILHO; PAN, 2003).

Atualmente, o complexo farmacêutico brasileiro é composto por divisões de empresas multinacionais, focadas nas etapas de menor valor agregado; por empresas nacionais, com pouca capacidade de inovação e voltadas ao mercado interno e por um pequeno grupo de empresas de biotecnologia. Contudo, as empresas nacionais têm apresentado significativo crescimento, aumentando os investimentos em P&D, inclusive na área de biotecnologia, apesar de os esforços registrados estarem ainda muito aquém dos que são realizados em outros países, como a Índia (AVILA, 2004; SANTOS, 2010).

O segmento da indústria farmacêutica é composto por uma rede ou cadeia de empresas de pesquisas, bem como por setores intermediários das indústrias químicas e de extratos vegetais, responsáveis no primeiro momento, pela transformação desses elementos em princípios ativos farmacocômicos e estes, posteriormente serão convertidos em medicamentos finais para terapias e prevenção de doenças em seres humanos e em animais, possibilitando a criação de medicamentos por meio da biotecnologia.

## 2.6 MERCADO DA PESQUISA CLÍNICA

O processo de P&D de novos medicamentos compreende etapas que vão desde a pesquisa básica até o registro para comercialização. Os ensaios clínicos caracterizam-se como a etapa mais cara e demorada do processo de desenvolvimento, consiste na investigação sobre os efeitos da administração de um novo produto em grupos de seres humanos, tendo como objetivo comprovar a segurança, eficácia, avaliar a dose recomendada e verificar a ocorrência de efeitos adversos. A capacidade de desenvolvimento de novos medicamentos esteve diretamente relacionada com as competências para realização de testes, o que levou à integração vertical da P&D farmacêutica ao longo do século XX (BARROS, 2003).

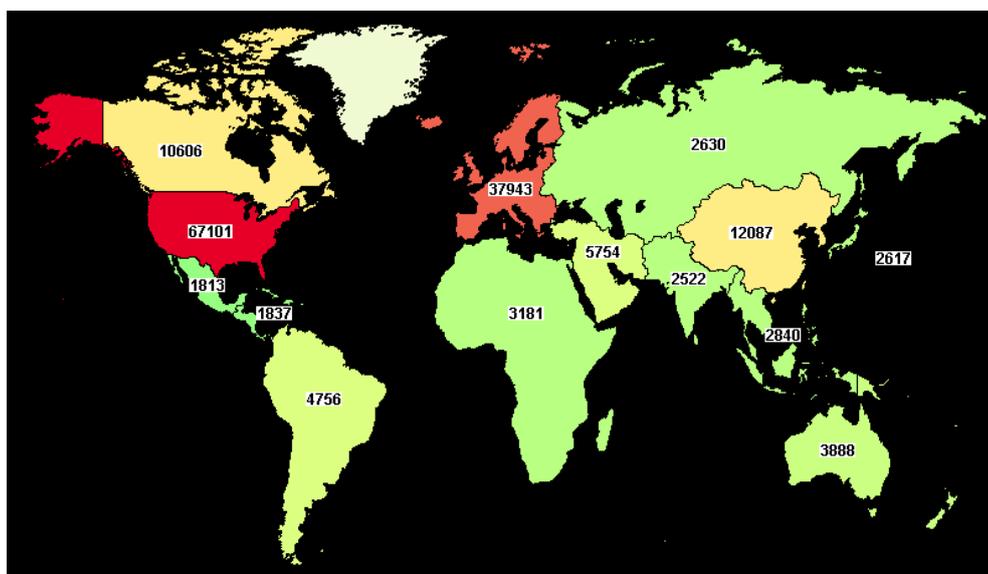
A exigência no processo de P&D de um medicamento demanda tempo e alto custo. De modo que, para o lançamento de um único produto, pode-se levar mais de dez anos, com investimentos superiores a US\$ 1 bilhão (PHRMA, 2012). As estimativas do investimento privado mundial em P&D farmacêutica, focado nas etapas mais avançadas do desenvolvimento, variaram de US\$ 48 bilhões a US\$ 120 bilhões no ano de 2013 (FROST; SULLIVAN, 2010; PHRMA, 2012). No entanto, a pesquisa básica é, em grande parte, financiada com recursos estatais – o orçamento para pesquisa em saúde, somente nos EUA, por meio do National Institutes of Health (NIH), foi superior a US\$ 30 bilhões em 2011.

Historicamente, os países desenvolvidos concentravam as atividades de P&D, por serem as mais intensivas em conhecimento e tecnologia. Dados da INTERFARMA (2013) apontam que o Brasil investiu 0,9% em receita mundial; 2,32% em número de estudos (3.784) e tinham 1,4% dos centros de pesquisa clínica no mundo (735). Os estudos demonstram que há uma tendência à internacionalização de P&D farmacêutica. Este fato pode alterar uma estrutura consolidada na indústria, representando uma oportunidade de inserção para os países em desenvolvimento que têm uma cadeia de elevada densidade tecnológica e alto valor agregado nesse setor.

Nesse segmento os EUA e os demais centros tradicionais de testes clínicos iniciados caíram de 83% para 70% entre 2001 e 2011, com crescimento acentuado de centros considerados emergentes como a Índia e China. Destaque para Ásia e África, que passaram da última colocação em 2001 para a terceira em 2011 em número de testes clínicos iniciados, ultrapassando inclusive, o Leste Europeu.

Quanto ao valor disponibilizado na pesquisa clínica, os EUA e os centros tradicionais têm participação atual ainda menor, de cerca de 50%, por concentrarem a maior parte dos testes de Fases I e II, mais rápidos e com menor número de participantes, embora com maior conhecimento envolvido. De acordo com a figura 4, pode-se dizer que EUA e União Europeia (UE) dominam a realização de pesquisa clínica no mundo.

**Figura 4**– Panorama dos ensaios clínicos registrados a nível mundial.



Disponível em: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/map>, 2015.

Em 2014 os EUA lideraram a realização de pesquisa clínica mundial, estando o Brasil entre os vinte maiores países produtores, enquanto a Argentina não aparece entre os primeiros vinte principais países produtores. Entretanto, o Brasil teve uma produção na ordem de 2,32% demonstrando fragilidade no setor, perdendo oportunidades. O quadro 5 a seguir demonstra o ranking dos principais países produtores, com destaque para os EUA, Canadá, Alemanha e França.

**Quadro 5**- Ranking dos principais países realizadores de pesquisa clínica.

Ranking	Países	Número de testes	%
1	EUA	75,531	48,38%
2	Canadá	12,110	7,44%
3	Alemanha	11,308	6,94%
4	França	10,351	6,36%
5	Reino Unido	8,808	5,41%
6	Itália	6,658	4,09%
7	Espanha	6,123	3,76%
8	Noruega	5.240	3,22%
9	Coreia do Sul	5.188	3,19%
10	Bélgica	5,051	3,10%
11	China	4,756	2,92%
12	Israel	4,595	2,82%
13	Dinamarca	4,240	2,60%

<b>14</b>	Austrália	4,072	2,50%
<b>15</b>	Brasil	3,784	2,32%
<b>16</b>	Polônia	3,653	2,16%
<b>17</b>	Suécia	3,436	2,11%
<b>18</b>	Taiwan	3,407	2,09%
<b>19</b>	Suíça	3,385	2,08%
<b>20</b>	Japão	3,105	1,91%

Disponível em:<http://clinicaltrials.gov> (2015).

Estima-se que a participação dos investimentos em testes clínicos fora desses centros tenha passado de 29%, em 2001, para mais de 50%, em 2011, com maior concentração em testes de Fase III. Os principais destinos da internacionalização dos testes clínicos têm sido Coreia do Sul, China, Índia, Leste Europeu e América Latina (HUIJSTEE; SCHIPPER, 2011), cujas principais vantagens competitivas relacionam-se com a alta velocidade na captação de pacientes e ao menor custo do teste por paciente, condicionada à disponibilidade de recursos humanos capacitados e à regulação adequada.

A alta velocidade na captação de pacientes é fruto, entre outros aspectos, da fragilidade dos sistemas de saúde desses países, pois cria uma população sem acesso a tratamento de saúde específico que vê na participação nos testes clínicos uma forma de obter melhor atendimento de saúde. Essa característica levanta uma série de questões éticas ligadas à internacionalização de testes clínicos (ANVISA, 2011; MROCZKOWSKI, 2011).

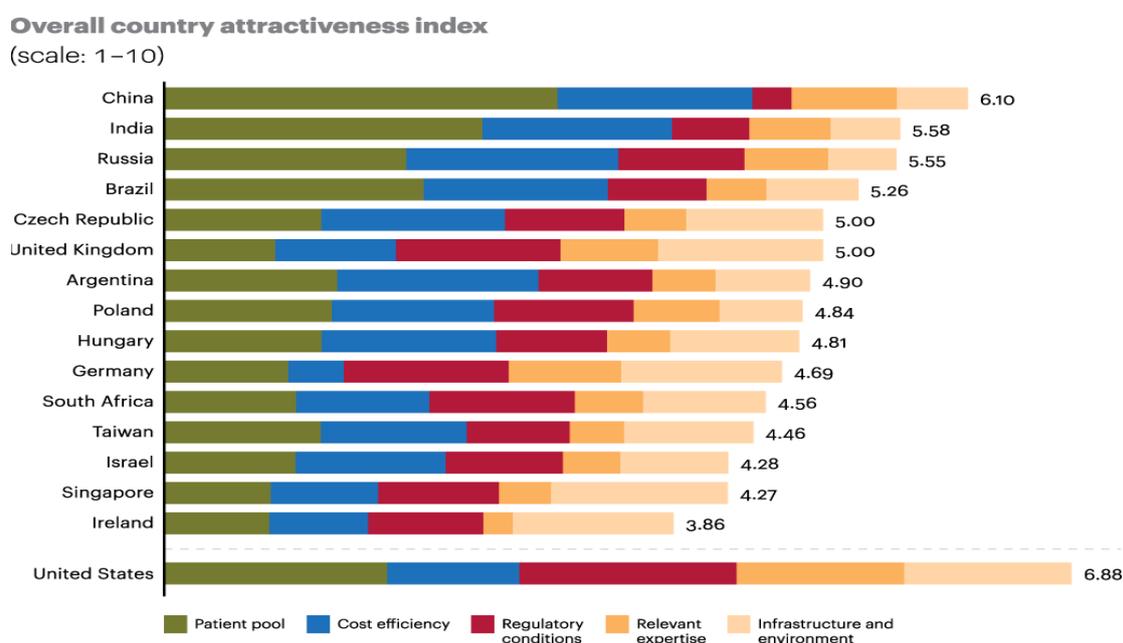
De um modo geral, os testes internacionalizados são multicêntricos, liderados pelas matrizes e com baixa interveniência dos profissionais dos países em desenvolvimento, que se dedicam principalmente a executar os testes dentro de padrões preestabelecidos e monitorar a produção de dados. Apesar de mais simples em relação às demais atividades de P&D farmacêutica, essas competências envolvem um considerável desafio e constituem um passo necessário para capacitar os centros e criar a cultura de pesquisa clínica, permitindo que eles realizem atividades mais complexas quando demandados (PIERONE, 2009).

O processo de internacionalização, por envolver o relacionamento com um conjunto muito heterogêneo de atores (hospitais, clínicas e pesquisadores), geralmente tem sido acompanhado de terceirização da condução ou das atividades ligadas a testes clínicos. A maior parte das atividades terceirizadas de P&D da indústria farmacêutica é executada pelas CROs, que podem oferecer serviços de ensaios pré-clínicos, análises laboratoriais, formulação, assessoria regulatória, ensaios clínicos e estudos pós-comercialização. No caso de ensaios clínicos, atuam desde etapas mais complexas, como

a elaboração do protocolo clínico, até a seleção de investigadores e centros para os testes, recrutamento dos pacientes, monitoramento e controle de dados (THIERS et al., 2007).

Há duas formas básicas para a contratação de pesquisa: total ou por tarefa. Geralmente a empresa patrocinadora contrata CRO para realizar todas as etapas necessárias para registrar o novo produto em desenvolvimento. Já no segundo, a empresa patrocinadora mantém a condução do processo, contratando uma ou mais empresas para realizar etapas específicas e bem definidas do desenvolvimento. Segundo a Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), Brasil, China, Rússia e Índia figuram entre os mercados mais promissores, ou seja, com capacidade de atrair pesquisa clínica fora dos EUA, como mostra a figura 5.

**Figura 5-** Mercados atrativos para a pesquisa clínica.



Disponível em: [http://www.atkearney.com/paper/-/asset\\_publisher/dVxv4Hz2h8bS/content/make-yourmove/101920](http://www.atkearney.com/paper/-/asset_publisher/dVxv4Hz2h8bS/content/make-yourmove/101920), 2015.

As estimativas desse mercado variam entre US\$ 20 bilhões e US\$ 28 bilhões de dólares representando cerca de um terço do investimento privado total em P&D. Como tendência relativamente recente, o mercado de pesquisa contratada teve um crescimento médio de 15% ao ano entre 2000 e 2008. Esse mercado, assim como o farmacêutico, apresenta-se como um oligopólio diferenciado, onde as cinco maiores CROs respondem por 47% do mercado global. Das oito maiores empresas, apenas a ICON não tem origem norte-americana (FROST; SULLIVAN, 2010; MANSELL, 2011; HUIJSTEE; SCHIPPER, 2011).

As grandes empresas geralmente atuam em todos os serviços da cadeia de P&D, enquanto as demais buscam estratégias de novos mercados através da especialização em poucas tarefas ou em países específicos (HUIJSTEE; SCHIPPER, 2011; MANSELL, 2011). No Brasil 80% de estudos relacionados ao desenvolvimento de medicamentos novos são realizados por organizações multinacionais (CALIXTO; SIQUEIRA, 2008). Segundo esses autores, as indústrias brasileiras enfrentam muitos obstáculos que dificultam o processo de desenvolvimento de novos produtos e fármacos. Dentre tais obstáculos encontram-se os custos elevados, o alto risco do investimento, maturação de projetos e poucos incentivos de estatais.

## 2.7 INOVAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

As transformações que ocorreram nas últimas décadas, sobretudo no final do século XX, influenciaram o desenvolvimento tecnológico e científico e a partir dessas transformações, surgiu motivação pela busca de alternativas inovadoras, que no decorrer do tempo, permitiu modificar o mercado de trabalho, do capital, dos serviços, dos avanços nos meios de comunicação, e nas pesquisas específicas de cada área, através da inserção de novas tecnologias (CASTELLS, 2012; MINAYO, 2014).

Nesse contexto, a indústria farmacêutica também participou deste processo com a produção de novos fármacos, através da P&D; produção industrial; formulação final de medicamentos; comercialização; distribuição por intermédio de farmácias e outros varejistas, bem como pelas unidades prestadoras de serviços de saúde que tem permitido a produção de medicamentos e o seu uso pela sociedade no tratamento de doenças e outras indicações médicas (FRENKEL; et al., 2002). Para este autor, a inovação e seu ciclo podem, historicamente, ser divididos em três etapas: 1) Invenção, presente desde o início da humanidade; 2) Imitação ou difusão, comum nos mercados cuja economia foi alicerçada pela produção e terceirização de produtos de consumo e inovação; 3) Estratégia para sustentabilidade econômica das organizações no século XXI, emergente após globalização da economia e alternativa para acompanhar a velocidade de demanda por novos produtos, característica da dinâmica contemporânea.

Para Schumpeter (1988) a importância da inovação reside na sua força central e no dinamismo do sistema capitalista. Nessa lógica, autores de tradição neoschumpeteriana sublinham a necessidade de inovar, manter o desenvolvimento econômico e a capacidade competitiva das empresas em seus setores. Trabalhos de cunho

neoschumpeteriano têm sido desenvolvidos desde o final do século XX, apresentando teórica e empiricamente a relação existente entre inovação e desempenho comercial.

A inovação tecnológica é definida como o desenvolvimento e a comercialização de novos produtos e processos de produção que se originam da descoberta (revelações de novos conhecimentos), invenções (produtos e processos derivados do estudo e da experimentação) e também do uso dos produtos que estão disponíveis no mercado por meio de novas combinações e que dão origem a novos usos e produtos. Entre as categorias de inovação destacam-se: a incremental, radical, mudanças do sistema tecnológico e a mudança no paradigma tecnoeconômico que traduz a revolução tecnológica. Dentre estas, a inovação incremental ocorre com maior ou menor intensidade continuamente em qualquer indústria ou atividade de serviço (GADELHA et al., 2008).

As inovações radicais representam a introdução de produtos, serviços ou processos totalmente novos no mercado e relacionasse diretamente com as atividades de P&D. De acordo com Chris Freeman & Carlota Perez (1998), além das inovações incrementais e radicais, deve-se considerar as mudanças de sistemas tecnológicos, que dizem respeito a mudanças de longo alcance na economia e geralmente incluem numerosas inovações radicais e incrementais de produtos e processos (“constelações de inovações”) e mudança de paradigma tecnoeconômico, que diz respeito a mudanças tão profundas que afetam o comportamento de praticamente toda a economia (ou de toda ela).

Já os modelos de inovação podem ser classificados em dois grandes grupos:

- 1) Inovação fechada – que limita o processo inovador aos conhecimentos, conexões e tecnologias, desenvolvidas dentro das organizações sem participação de instituições externas ou outras empresas no processo de inovação em gestão de experiência inovadora, inovação em processos, produto ou serviço, tecnologias e negócios pessoais;
- 2) Inovação aberta – que considera a inovação como parte do processo inovador por meio do conhecimento e das tecnologias externas aos da organização, sugere o envolvimento de universidades, outras organizações parceiras do mercado, através dos consumidores e fornecedores, bem como o canal de distribuição (CHESBROUGH, 2006; GADELHA et al., 2008).

Segundo o manual da OCDE (2005), a inovação pode ser classificada como: inovação em produtos; inovação em processo; inovação em serviço, e inovação modelo de negócio. A inovação tecnológica na área farmacêutica é um importante instrumento para as empresas que desejam competir no mercado e é alcançada por meio de

investimentos em P&D. A maioria dos novos fármacos ou novos medicamentos são descobertos ou desenvolvidos, por meio das seguintes abordagens: identificação de um novo alvo farmacológico; desenho racional de um novo fármaco a partir dos conhecimentos sobre mecanismos biológicos, estrutura dos receptores alvos e da estrutura na molécula; modificações químicas de compostos já conhecidos; pesquisa por atividade biológica em um grande número de produtos naturais, entidades química já descobertas ou banco de dados de peptídeos, ácidos nucleicos e outras moléculas orgânicas; biotecnologia e uso de genes para produção de peptídeos, proteínas e informações sobre possíveis alvos e associações de fármacos já conhecidos ou a descoberta de uma nova indicação terapêutica para um fármaco já existente. A inovação no setor farmacêutico pode ocorrer de duas formas: através do desenvolvimento de novos medicamentos contendo fármacos inéditos que consistem em entidades moleculares ainda não registradas, e por desenvolvimento de novos medicamentos a partir de fármacos já conhecidos (KATZUNG; MASTERS; ET AL, 2014).

Os novos medicamentos introduzidos no mercado farmacêutico podem, também, ser desenvolvidos a partir de modificações farmacotécnicas de um medicamento já existente, como por exemplo, o desenvolvimento de uma nova forma ou fórmula farmacêutica. Essas inovações a partir de fármacos já existentes são comumente denominadas inovações incrementais e podem possuir um plano de desenvolvimento mais resumido em relação a um novo fármaco (ICH, 1997).

No caso da indústria farmacêutica pode-se perfeitamente dizer que este é o setor classificado como padrão de inovação por ser baseado em ciência e, portanto, diversas inovações do setor dependem de avanços científicos e tecnológicos que podem ser originários das atividades internas e externas de P&D. De acordo com (RADAELLI, 2012) as principais formas de inovação de produtos na indústria farmacêutica são:

- Novos medicamentos: entendido como a descoberta de Novas Entidades Químicas (NEQ) e desenvolvimento de novos fármacos, obtidos por processo de síntese química ou processos biológicos;
- As novas formulações: denominado de nova composição dos medicamentos, que podem ser mais eficazes ou menos invasivas que os já existentes;
- Novas formas de administração de medicamentos conhecidos: ou seja, a administração dos medicamentos por vias alternativas que, da mesma maneira, podem ser mais eficazes ou menos invasivas aos pacientes;

- Novos usos: indicação de medicamentos conhecidos para outros tratamentos ainda não testados;
- Combinações de medicamentos: para uma nova indicação terapêutica, o que resulta em um novo produto.

Já as inovações de processo têm a ver com os aprimoramentos resultantes de engenharia de processos, novos equipamentos, novas formas de organização da produção e novos processos de síntese de IFA - Insumo Farmacêutico Ativo (ACHILLADELIS; ANTONAKIS, 2001). Elas podem surgir no âmbito da produção para a otimização dos processos produtivos de medicamentos já existentes, ou no desenvolvimento de novos medicamentos, que podem requerer uma nova forma de produção. A inovação tecnológica em produto pode assumir duas formas, uma em produtos tecnologicamente novos, em que as características ou os usos pretendidos diferem das dos produzidos anteriormente, e a outra em produtos tecnologicamente aprimorados, em que um produto existente tem seu desempenho melhorado significativamente ou aprimorado. Quanto a inovação em processos produtivos é a adoção de processos novos ou significativamente melhorados. Tais mudanças podem ocorrer no equipamento ou simplesmente na organização da produção.

O processo de desenvolvimento de um novo medicamento se dá pela descoberta do agente que envolve ensaios robustos com o objetivo de testar os compostos moleculares; identificação de novos alvos e confirmação da sua atuação na doença através da pesquisa pré-clínica que geralmente é realizada primeiramente *in vitro* e posteriormente em animais. Existe entendimento de que a inovação tecnológica é um processo dinâmico que catalisa a interação entre a ciência e a tecnologia, promovendo aceleração e produzindo avanços que culminam no próprio desenvolvimento tecnológico e na expansão dos setores econômicos produtivos (GUIDO et al., 2010).

A história sobre o desenvolvimento econômico das nações sempre foi movida por inovação tecnológica, sobretudo nas indústrias de capital intensivas em P&D como a farmacêutica, eletrônicos, química, transportes, etc. (VASCONCELLOS, 2006).

Os métodos para as inovações são perseguidas e como elas influenciam o processo concorrencial conferem à indústria uma especificidade setorial dependente do avanço da ciência e das descobertas tecnológicas em indústrias correlatas. Para (FUCK; VILHA, 2012) a dinâmica do processo de inovação faz com que o sucesso da empresa capitalista estimule a ação de concorrentes também inovadores ou mesmo imitadores, o que leva o empresário inovador a sempre buscar a inovação e a temer a concorrência mesmo quando

está sozinho no mercado. Com isso, a difusão das inovações ocorre mais rapidamente naquelas empresas que já possuem um conhecimento prévio nos campos relevantes. Esses elementos revelam-se importantes na área farmacêutica para a obtenção e controle de posições competitivas, uma vez que as maiores empresas do setor são quase que por unanimidade, centenárias e que já passaram por intensos processos de fusões e aquisições, incorporando ativos tangíveis e intangíveis de outras empresas, com atividades de pesquisas complementares e/ou ativos específicos (VASCONCELLOS, 2006; PACHECO, 2010).

Dessa forma, essa indústria é por excelência, geradora de efeitos marginais da condução de atividades de P&D e se revelam maiores, pois o ambiente é mais exigente em torno de competências acumuladas pelas empresas, bem como porque a P&D torna-se um bem privado, no sentido de que os competidores são agora menos capazes de ter acesso ao conhecimento gerado. A contínua modificação no ambiente econômico carrega persistentes discontinuidades tecnológicas, capazes de impor padrões de mudança que podem ser iniciados por empresas já estabelecidas, ou por novas entrantes na indústria. O que torna a farmacêutica distintiva, é que as inovações da farmacêutica não criaram ondas de destruição criativa na indústria ou na economia mundial, mas muitos medicamentos têm seus nomes ou marcas reconhecidas, ainda no mercado há quase um século (ACHILLADELIS, 1999; ACHILLADELIS e ANTONAKIS, 2001; PACHECO, 2010).

Parte dessa característica foi construída pela atuação das empresas farmacêuticas ao longo de suas conformações técnicas, econômicas e comerciais. A diferença entre informação concreta (que pode ser facilmente codificada) e conhecimento (aquele que é tácito, local e contextualmente dependente de onde a informação é gerada), mostram os benefícios obtidos pelas empresas que estruturaram de forma antecipada, laboratórios internos de P&D para monitorar e absorver conhecimento científico externo num dado momento histórico e econômico. Sobre esse fator o quadro a seguir apresenta a relação dos volumes de vendas com valores em percentual investidos em P&D nas principais indústrias farmacêuticas do mundo (PACHECO, 2010). Nesse sentido, a maioria das empresas investiu mais de 15% do valor das vendas em P&D salvo a empresa Pfizer, que investiu 13,9%. Nesse quadro o destaque vai para as empresas Novartis, Roche, Johnson & Johnson e Eli Lilly com investimento acima de 20% do valor das vendas. Considerando o cenário global, vale ressaltar que a empresa Eli Lilly foi quem mais faturou em termos de vendas, acumulando um total de 26,4% do volume, no ano de 2015 como demonstra o Quadro 6.

**Quadro 6-** Vendas e despesas com P&D das dez maiores empresas farmacêuticas mundiais em 2015.

<b>Posição</b>	<b>Empresa</b>	<b>Vendas em U\$ bilhões</b>	<b>P&amp;D em U\$ bilhões</b>	<b>P&amp;D em % de vendas</b>
<b>1</b>	Novartis	46,02	9,36	20,3
<b>2</b>	Pfizer	45,01	6,25	13,9
<b>3</b>	Roche	39,14	8,29	21,2
<b>4</b>	Sanofi	37,70	6,12	16,2
<b>5</b>	Merck &	37,52	7,12	19,0
<b>6</b>	GlaxoSmithKline	33,06	5,04	15,3
<b>7</b>	Johnson & Johnson	26,48	5,81	21,9
<b>8</b>	AstraZeneca	24,52	4,27	17,4
<b>9</b>	Eli Lilly	20,12	5,32	26,4
<b>10</b>	Abbvie	18,79	2,83	15,1

Fonte: Gomes (2015).

Os pesquisadores das empresas estão mais aptos, nestas condições, a assimilar conhecimento novo de modo mais efetivo, pois eles mesmos já realizavam pesquisas similares e, por extensão, trocavam ideias com especialistas que fazem parte do “mesmo clube”. Inovação farmacêutica é, então, uma combinação de sorte, pesquisa sistemática e metucioso desenvolvimento. Como o ciclo de conhecimento e as tecnologias disponíveis nos períodos iniciais são difusos; as empresas competidoras lançam rapidamente inovações incrementais que encontram compradores no mercado, que por sua vez, tornam a expansão cada vez mais aliada à eficácia de classes de medicamentos que se tornam cada vez mais conhecidos (CAPANEMA; PALMEIRA FILHO, 2007).

Ao longo dos anos, os princípios científicos vão sendo esclarecidos, o potencial de cada tecnologia exaurida e as oportunidades comerciais exploradas. Os pesquisadores passam a mover-se então em várias direções, em busca de novas áreas promissoras (ACHILLADELIS, 1999). Isso significa que em paralelo ao sucesso comercial e tecnológico das inovações radicais, um grupo de empresas, pautadas pela imitação ingressa na indústria e passam a obter parcelas dos novos mercados com medicamentos similares, dotados de pequenos aperfeiçoamentos, as chamadas inovações incrementais.

Esta dinâmica é importante tanto para a empresa inovadora que quer fortalecer suas posições, ao explorar as vantagens do pioneirismo, como para as empresas concorrentes, que querem colocar um pé no terreno aberto em mercados promissores. Se em médio prazo as tecnologias forem aperfeiçoadas, surgirão oportunidades para

melhoramentos nas propriedades terapêuticas, que poderão reduzir-se e os mercados correspondentes se tornarão saturados com tantos produtos e competidores. De maneira que os novos produtos dificilmente serão tão lucrativos como foram outrora. Diante disso, novas tecnologias podem aparecer em qualquer período de tempo, causando a obsolescência das tecnologias precedentes e dando início a um novo ciclo inovador (ACHILLADELIS; ANTONAKIS, 2001).

A história da farmacêutica reflete também uma história de sucesso dos EUA, já que a maioria de suas empresas são as mais inovadoras, mesmo não tendo começado como na Europa, como empresas químicas, mas como produtoras de formulações em farmácias. Todavia, mesmo os EUA sendo líder dos segmentos mais inovadores da cadeia de valor da indústria farmacêutica, seus formuladores de políticas não ignoram a ascensão internacional de economias que desafiam sua liderança por meio de programas públicos de financiamento às empresas inovadoras e de atração de investimentos. Nesse país, segundo Achilladelis (2001), nos primeiros quatro anos de 2000, três grandes programas de financiamento público em P&D biofarmacêutica foram lançados pelo governo, a fim de segurar a saída de investimentos para países de economia emergentes como a China, Cingapura e Coréia do Sul (ACHILLADELIS, 1999; ACHILLADELIS, 2001).

De acordo com a literatura, as mudanças científicas e tecnológicas das últimas décadas criaram uma série de novos padrões econômicos amparados na capacidade de as empresas realizarem pesquisas “certeiras” inaugurando novos ciclos inovadores. Com isso, novas práticas de concorrência surgem frequentemente com maior mobilidade internacional de tecnologias e prospecção de conhecimento. Entretanto, os incentivos para inovar, muitas vezes, são insuficientes e a inovação, especialmente a radical, é envolta em incertezas técnicas e financeiras para a empresa inovadora. Daí ser importante compreender o que faz com que as empresas farmacêuticas assumam riscos.

Para Achilladelis (1999), forças sociais e econômicas direcionam a inovação tecnológica. Algumas vezes, de forma isolada, mas em geral, combinadas, e que estimulam a adoção de atividades inovadoras nas empresas. As principais empresas farmacêuticas são mundiais, atuam na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento, para a produção e/ou comercialização de medicamentos e que os países mais desenvolvidos se concentram nas atividades de P&D, por serem as mais intensivas em conhecimento e tecnologia

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), através do Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica (PPGIT/UFPE), no período de 2015 a 2018.

#### 3.2 MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO

Trata-se de um estudo exploratório-descritivo, com abordagem qualitativa com ênfase em análise comparativa. De acordo com Gil (2007), um estudo qualitativo estuda os fenômenos ou eventos para descobrir relações entre as variáveis a serem estudadas. As pesquisas exploratórias, segundo Gil (2007), são aquelas em que se busca uma maior familiaridade com o problema e o aprimoramento de ideias ou a descoberta de intuições, tem objetivo de tornar o “problema” da pesquisa mais explícito ou hipotético. Tem por objetivo aprimoramento de ideias ou a descoberta de intuições, o que torna este estudo bastante flexível. Na maioria dos casos essas pesquisas envolvem levantamento bibliográfico, questionários e ou entrevistas com pessoas experientes do problema pesquisado e análise de exemplos que estimulem a compreensão.

#### 3.3 COLETA DE DADOS

Para a coleta de dados foram utilizados dois métodos: a investigação documental, para conhecer os requisitos e procedimentos regulatórios exigidos pelas autoridades competentes, comparar os prazos estabelecidos pelas normas éticas e sanitárias para aprovação do projeto de pesquisa clínica, entender esses procedimentos e compará-los com o processo praticado no Brasil, Estados Unidos da América, Argentina e França; e aplicação de questionário, para traçar o perfil dos pesquisadores brasileiros e conhecer a sua percepção em relação: a avaliação ética dos projetos de pesquisa clínica (sobreposição de tarefas; cobrança de metas/prazos para avaliação dos projetos; gratificação dos membros voluntários por sua participação na avaliação dos projetos); Requisitos e procedimentos necessários para realização da pesquisa clínica de medicamento novo (Boas Práticas Clínicas; causas do baixo número de pesquisa clínica no país; estratégias de ação do governo para incentivar as pesquisas clínicas no país) que resultou num estudo de caso.

Para seleção dos países, foram adotados os seguintes critérios: o Brasil, por ser o país de origem do responsável pela pesquisa e foco principal da mesma; Argentina, por sua condição econômica e social semelhante à do Brasil; os Estados Unidos da América e França por serem países desenvolvidos, com experiência no setor de regulação econômica, e terem indústria de medicamento avançada, com destaque no mercado internacional da pesquisa clínica.

Para responder aos objetivos desta pesquisa, foram realizadas consultas a (normas, portarias, resoluções, atos administrativos e instrumentos normativos) e buscas em sítios eletrônicos (*Science Direct; Scientific Electronic Library Online; Department of Health & Human Services*) das autoridades reguladoras de pesquisa clínica do (Brasil, Estados Unidos da América, Argentina, França) através da ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária; FDA - Agência Americana de Vigilância Sanitária; ANMAT - Administração Nacional de Medicamento, Alimento e Tecnologia Médica; ANSM - Agência Nacional de Saúde e Médico e das instituições responsáveis pela análise ética: CEP - Comitê de Ética e Pesquisa; CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa; IRB - Institutional Review Board; CEI - Comitê de Ética Institucional; CCE - Comitê Central de Ética; CPP - Comissão de Proteção a Pessoas.

A busca documental foi realizada utilizando-se os seguintes descritores (pesquisa clínica, aprovação regulatória, aprovação ética, estudo clínico, regulatório, processo regulatório, regulação medicamento). Para traçar o perfil dos pesquisadores brasileiros e conhecer a sua percepção em relação: a avaliação ética dos projetos de pesquisa clínica (sobreposição de tarefas; cobrança de metas/prazos para avaliação dos projetos; gratificação dos membros voluntários por sua participação na avaliação dos projetos); Requisitos e procedimentos necessários para realização da pesquisa clínica de medicamento novo (Boas Práticas Clínicas; causas do baixo número de pesquisas clínicas no país; estratégias de ação do governo para incentivar as pesquisas clínicas no país) foi realizado um estudo de caso, com aplicação de um questionário fechado, composto por questões de múltipla escolha. O questionário foi construído com auxílio da ferramenta Google forms (<https://gsuite.google.br/learning-center/products/forms/get-started/#/>), aplicativo da web, de livre acesso. O público alvo foram pesquisadores do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) da cidade de Recife-PE, e docentes do Curso de Ciências Farmacêuticas (UFPE) que trabalham com pesquisa clínica no Brasil. O endereço eletrônico dos pesquisadores foi disponibilizado por estes centros de pesquisa e somente após

autorização, os questionários foram encaminhados aos pesquisadores via correio eletrônico.

### 3.4 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

A documentação foi analisada, a partir dos documentos exigidos pelo Brasil, Estados Unidos da América, Argentina e França, para regulamentação da pesquisa clínica, e interpretada por comparação das normas, leis, resoluções, atos administrativos e portais, exigido por cada país, enquanto que os questionários foram interpretados a partir da percepção dos pesquisadores.

O prazo médio ( $P_{Med}$ ) foi obtido, a partir do somatório dos prazos máximos alcançados pelas agências reguladoras (Brasil, Argentina, EUA e França) mais o somatório com o Prazo mínimo ( $P_{Min}$ ), dividido por dois, que resultou na média dos prazos em dias ( $PM_d$ ), utilizados para avaliação dos projetos de pesquisa clínica, como demonstra a expressão matemática abaixo.

$$PM_d = (P_{Max} + P_{Min}) : 2$$

### 3.5 ASPECTOS BIOÉTICOS

O protocolo experimental desta pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (CEP/UFAL) certificado pelo CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética, sob o registro de N° 50425315.7.00005013 (Anexo 1).

### 3.6 DIFICULDADE E LIMITAÇÕES DA PESQUISA

Durante o processo de realização desta pesquisa foram encontradas e vivenciadas diversas dificuldades e limitações para sua concretização, entre elas se destacam:

Demora em obter a autorização por parte do CEP permitindo realizar a aplicação do questionário juntos aos técnicos: tempo bastante longo para liberar o parecer, que foi de aproximadamente 190 dias;

Dificuldade para ter acesso aos bancos de dados com endereços eletrônicos dos pesquisadores das instituições (FIOCRUZ, IMIP, UFAL) com vistas à aplicação do questionário;

Dificuldade durante a coleta de dados junto ao público alvo (Pesquisadores e técnicos que trabalham com pesquisa clínica) que nem sempre foi receptiva e às vezes com total desinteresse em participar da pesquisa, sobretudo a categoria de médicos;

Dificuldade para obter material bibliográfico que abordasse o tema de regulação da pesquisa clínica de medicamentos novos, sobretudo sobre a Argentina e França mesmo tendo realizado buscas em várias plataformas de artigos científicos e teses.

Cabe que parabenizar e agradecer à ANVISA por atender em todos os momentos as minhas solicitações em tempo hábil.

## 4 RESULTADOS

Este item apresenta o resultado da análise dos documentos investigados e a aplicação dos questionários tendo como destaque as semelhanças e diferenças dos requisitos, procedimentos para solicitar a realização da pesquisa clínica, prazos para avaliação dos projetos tanto pela agência sanitária como entidade ética de acordo com as normas regulamentares de pesquisa clínica de medicamento novo entre Brasil, Estados Unidos da América, Argentina e França.

### 4.1 REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA REALIZAÇÃO DA PESQUISA CLÍNICA

A análise documental revelou que no Brasil o processo para pedido de realização da pesquisa clínica, inicia-se com o registro do projeto de pesquisa na Plataforma Brasil do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e de acordo com a natureza do projeto, com o registro na Comissão Nacional de Pesquisa (CONEP). Somente após o parecer destas instâncias sobre as questões éticas, o processo é encaminhado para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Porém, de acordo com RDC - 9 de 20/02/2015, só há possibilidade de pleitear a realização da pesquisa clínica de medicamento no Brasil, quando o patrocinador pretende realizá-la no território nacional; e se o protocolo de ensaio clínico estiver de acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC); lembrando que o Brasil é signatário do “Documento das Américas” de 2005. Isso significa, que o protocolo de Boas Práticas Clínicas – BPC; o parecer favorável do CEP/CONEP e o comunicado especial de autorização por parte de ANVISA são fatores fundamentais para o início do processo da pesquisa clínica (Tabela 1).

Nos Estados Unidos da América, primeiro é necessário obter o parecer favorável do FDA e depois do Comitê de Ética as IRB, que são instituições públicas e privadas com certa independência de atuação. Porém, o processo pode ser encaminhado simultaneamente para as duas entidades (IRB e FDA). A solicitação para realização deste processo é feita a partir do preenchimento dos requisitos de BPC, e se decorrido trinta dias não houver nenhuma manifestação do FDA e caso a decisão de avaliação ética tenha sido proferida e aceita, o projeto estará autorizado para dar início aos estudos em humanos. Não pode ser realizado também se não tiver parecer do comitê de ética. Os dados coletados revelam que a aprovação ética é fornecida através da avaliação de um IRB como demonstra (Tabela 1).

Na Argentina, o processo de regulação da Pesquisa Clínica (PC) de medicamento ocorre mediante dois eixos (medidas reguladoras do governo central ou federal; e medidas do governo das províncias autônomas), ou seja, uma diretriz geral e outra diretriz específica de cada uma das vinte e três províncias do país. Os governos das províncias locais têm autonomia administrativa e política para o estabelecimento de suas instituições e constituições locais, cujas jurisdições englobam essencialmente seus espaços geográficos ou seus respectivos territórios (ARGENTINA, 2014) como pode ser observado na (Tabela 1).

Em Buenos Aires, para solicitar a pesquisa clínica, o investigador e o patrocinador de cada centro de pesquisa deve encaminhar o projeto de pesquisa para o Comitê de Ética Institucional (CEI) e para o Comitê de Pesquisa da Instituição (CPI). Depois da aprovação, estes documentos são encaminhados para a Comissão Conjunta de Investigação em Saúde do Ministério da Saúde (CCIS) federal ou da província. O patrocinador deve apresentar, dentre outros documentos, a cópia autenticada da aprovação do estudo por cada comitê de ética institucional, especificando todos os documentos revisados, além da cópia autenticada da autorização do estudo pelo responsável de cada instituição (ARGENTINA, 2010). Nesta cidade, o patrocinador precisa receber a autorização do CODEI e do CEI institucionais antes de seu início, e devem aguardar a autorização do diretor, do chefe da unidade (divisão ou departamento) da instituição, e serem notificadas ao CCE para conhecimento e registro. Na Argentina o processo é burocrático e longo as etapas, já exigência de BPC é obrigatório (Lei Nº 11044, Argentina), como demonstra a Tabela 1.

Na França, país da União Europeia (EU) os requisitos para realização da pesquisa clínica ocorrem em duas etapas: A primeira etapa ocorre dentro da União Europeia e a segunda, pelo próprio país membro. Mas de acordo com artigos L1123-8 e L1123-4 do código de saúde pública é necessário obter uma autorização da Agência Nacional de Saúde (ANSM) que tem o papel de avaliar as pesquisas biomédicas sobre produtos de saúde e produtos não relacionados a saúde. Acima de tudo é necessário que o patrocinador mostre através de inspeções que está seguindo as BPC e que o projeto já tem parecer favorável da Comissão para Proteção de Pessoas (CPP), pode ser observado na Tabela 1.

**Tabela 1-** Requisitos necessários para solicitação da pesquisa clínica.

PAÍSES	REQUISITOS	FONTE
Brasil	Carta de aceitação do Comitê de Ética e ou comissão nacional de ética nas pesquisas (CEP/CONEP). Respeito a exigências de Boas Práticas Clínicas. (BPC) Manifestação de interesse de realizar a pesquisa clínica no território nacional.	RDC 09/2015 ANVISA.
EUA	Atender os requisitos de Boas Práticas Clínicas. Parecer favorável do Comitê de Ética (IRB). Autorização da autoridade reguladora (FDA) ou não.	CFR – título 21 parte 312
França	Atender os requisitos de Boas Práticas Clínicas, estar cadastrado no EMEA. Parecer favorável do Comitê de proteção de pessoas (CPP). Autorização da agência ANSM	Artigo L.1123-2 do Código de Saúde, Lei Jardé 2012
Argentina	Atender às Boas Práticas clínicas  Carta de aceite do Comitê de Ética do CEC.	Dispositivo 677/2010  ANEMAT. Resolução N° 404/2013

Fonte: Dados do autor (2018).

As Boas Práticas Clínicas (BPC) destacam diferenças e semelhanças no padrão de organização e planejamento das atividades de pesquisa clínica e serve de guia para condução, execução, monitoramento, auditoria, registro e análise dos relatórios referentes a pesquisa clínica fornecendo a garantia para que os dados e os resultados relatados tenham credibilidade, precisão, e que os direitos, a integridade e a confiança dos sujeitos da pesquisa sejam protegidos (IV CONFERÊNCIA PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA, 2005; ACCETURI; LOUSANA, 2002). As pesquisas clínicas são realizadas com a finalidade de obter evidências quanto à segurança e eficácia dos produtos investigados experimentalmente além de evidências não clínicas e dados sobre qualidade, devendo apoiar seu registro por meio de uma autoridade regulatória. Os princípios éticos apoiados na Declaração de Helsinki devem ser a base para a aprovação e condução das pesquisas clínicas. Os princípios éticos como respeito pelas pessoas, beneficência e justiça, estão presentes em todos os princípios das BPC enumerados abaixo (IV CONFERÊNCIA

PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA, 2005; LOUSANA, 2002).

O desenvolvimento da história da pesquisa clínica iniciou-se com as diretrizes nacionais e internacionais das BPC, que forneceu critérios éticos para com o sujeito na realização de ensaios clínicos envolvendo seres humanos, provisionando conceitos fundamentais como, termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), protocolo de pesquisa, evento adverso, entre outros, que normatizaram os aspectos éticos de qualidade de estudos clínicos no Brasil. Neste sentido, é necessário seguir os critérios harmonizados definidos para as BPC que servem de base para as agências regulatórias, para os pesquisadores, as comissões de ética, as universidades e para as empresas se orientarem.

De acordo com os resultados obtidos sobre os requisitos, constatou-se a existência de uma harmonização quanto aos requisitos normativos para realização da pesquisa clínica e este fato, contribui para manutenção do respeito aos direitos individuais e coletivos, aos procedimentos éticos e ao protocolo de Boas Práticas Clínicas, definido no documento das Américas (2005), sendo também, uma forma de atrair estudos multicêntricos de pesquisa clínica para as indústrias farmacêuticas multinacionais em outros mercados ou países emergentes como é o caso do Brasil e da Argentina.

Esse processo tende a mostrar a excelência em qualidade nas atividades desenvolvidas pelos países investigados tais como Brasil, EUA, Argentina e a França. Desta forma, o cumprimento das normas em relação à pesquisa clínica, é uma forma de garantia pública em relação aos direitos, bem-estar e principalmente à segurança dos sujeitos da pesquisa, aplicando a regra de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque, tornando as informações sobre a pesquisa credível, mediante suas inspeções, uma vez que a finalidade da BPC (GCP - Good Clinical Practice) da Conferência Internacional de Harmonização (sigla ICH, em inglês) com todas outras etapas desse processo como (BPL) Boas práticas de laboratório, (BPF) Boas Práticas de Fabricação é fornecer um padrão unificado para a União Europeia (UE), Japão e os Estados Unidos a fim de facilitar a aceitação mútua de dados clínicos entre as agências reguladoras.

#### 4.2 PROCEDIMENTOS REGULAMENTARES DA PESQUISA CLÍNICA

Ao investigar os procedimentos regulamentares necessários para a realização da pesquisa clínica, constatou-se que existem várias exigências para este processo. Diante desta constatação, para atender aos objetivos propostos, elegeu-se para o estudo

comparativo entre os procedimentos, as seguintes variáveis: trâmites ou fluxo do processo de pedido de realização da pesquisa clínica, responsabilidade do patrocinador, responsabilidade do pesquisador, modificações substanciais do projeto, o prazo para comunicação do evento adverso.

#### **4.2.1 Trâmites para autorização da pesquisa clínica.**

No Brasil, o projeto contendo todas as informações sobre os trâmites ou fluxo do processo de pedido para realização da PC, é protocolado no CEP e/ou CONEP, via Plataforma Brasil, para ser analisado sob o ponto de vista ético, com destaque para análise científica do projeto e análise metodológica, tomando em consideração o devido respeito com o sujeito a partir do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o acesso às informações sobre pesquisa. Caso o Comitê de Ética, solicite mais informações, o investigador deverá fazer ajustes, e sendo aprovado o comitê emitirá uma Carta de Aceitação. De posse desse documento de aprovação, o patrocinador deverá adicionar a ele o Projeto de Pesquisa que será protocolado na ANVISA com outros documentos, para análise e avaliação sanitária.

Os documentos passarão pelos setores de UNIAP - Unidade de Atendimento e Protocolo - para ser realizado a triagem, ou seja, fazer o “*chek list*” dos documentos, verificação do pagamento da taxa, o cadastramento e geração de expediente. Posteriormente, passará para Gerência de Documento (GEDOC) para ser armazenado e no setor de Coordenação de Pesquisa e Ensaio Clínico (COPEC) será feita a análise e avaliação do processo projeto. Neste setor é feita a emissão do parecer de deferimento ou indeferimento e envio do comunicado especial de aprovação, autorizando o patrocinador a importar insumos e iniciar a pesquisa clínica (RDC 09/2015 ANVISA/Brasil) como pode ser observado na Tabela 2. Porém, se no prazo de 90 dias não ocorrer nenhuma manifestação da ANVISA, o patrocinador pode iniciar os estudos clínicos uma vez que tenha aprovação do comitê de ética.

Nos EUA, o FDA deve ser notificado pelo patrocinador que deseja realizar um estudo clínico (CIOCIOLA, COHEN E KULKARNI, 2014; HOLBE, 2009). Primeiro, é necessário obter o parecer favorável do FDA e depois do (IRB) Comitê de Ética. Se obtiver primeiro o parecer favorável do Comitê de Ética, decorridos trinta dias sem definição do FDA, a autorização será automática. A submissão ou inscrição do projeto do pedido IND ao FDA, tanto pode ser eletrônica ou em papel físico (HOLBE, 2009; ESTADOS UNIDOS, 2014). As Investigações de Novas Drogas (IND) nos EUA são

classificadas por tipos e categorias. Se o pesquisador ou patrocinador for individual, a investigação de nova droga será classificada de não comercial. E, se por ventura o pedido for feito por uma instituição comercial, FDA o classifica de “*commercial*”, se o patrocinador é uma entidade corporativa ou uma das instituições do *National Institute of Health* (NIH) ou se estiver claro que o medicamento em estudo tem grandes chances de ser comercializado. É no FDA, através do *Center of Drug Evaluation and Research* (CDER) que se realiza a análise e a avaliação do projeto com vista a conferir a permissão para o início dos estudos, como demonstra a Tabela 2.

Na Argentina existem normas gerais e normas das províncias sobre regulação de pesquisa clínica de medicamento. Elas se complementam e existe cooperação entre as federações, mas cada Estado da Nação Argentina tem autonomia para editar lei sobre a matéria. A documentação encaminhada pelo patrocinador à CCIS pode ser eletrônica ou física. Mas, o protocolo do estudo, o termo de consentimento e a brochura devem ser encaminhados em formato eletrônico (CCIS, 2014).

O patrocinador deve obter parecer ético do projeto junto à sua instituição, caso o obtenha, ele deve encaminhar o projeto para a comissão conjunta de investigação em saúde (CCIS) do Ministério da Saúde e depois para Comissão de Docentes em Ética e Investigação (CODEI) e ao CEI. Após aprovação dessa comissão o patrocinador deverá encaminhar o projeto de pesquisa para o Diretor do laboratório onde o projeto será realizado. De posse da aprovação do projeto junto a Comitê de Ética, deve-se protocolar junto a ANMAT para análise e avaliação sanitária, que vai acontecer no Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) vinculado a ANMAT (Resolução nº 1013 22 de junho de 2011, Ministério da Saúde de CABA, requisitos e procedimentos aplicáveis aos projetos e trabalhos em pesquisa em saúde) como demonstra a Tabela 2.

Na França esse processo ocorre em duas etapas, primeiro o pedido tem que ser registrado na EMEA, ou seja, por um Estado membro junto a autoridade reguladora da região. No solo Francês passará pelo Comitê de Proteção de Pessoas (CPP) que fará uma análise metodológica e ética do projeto e após aprovação se for o caso, encaminhará para a Agência Nacional de Saúde (ANSM) da França que tem o papel de garantir a avaliação da pesquisa biomédica sobre produtos de saúde e produtos não relacionados a saúde. (Artigo L.1121-4 do código de saúde pública). Essa avaliação toma em consideração Artigo 6 do Regulamento 2014 de UE no seu capítulo V que se refere a benefícios esperados, tanto terapêuticos como em matéria de saúde pública (Tabela 2).

**Tabela 2-** Procedimentos para realização da pesquisa clínica.

PAÍSES	PROCEDIMENTO/TRAMITES	FONTE
Brasil	Solicitação via Plataforma Brasil da carta de aceite junto ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP/CONEP). Após parecer favorável do CEP/CONEP, encaminha-se o projeto e os documentos para a ANVISA para análise e avaliação (Gerência geral de medicamento e Gerência de pesquisa clínica) para avaliação e emissão do comunicado especial ao pesquisador autorizando ou não, a importar os insumos e iniciar a pesquisa.	CNS nº 196/96 RDC Nº 39/2008 ANVISA RDC Nº 09/2015 ANVISA
EUA	O patrocinador através do IND pode encaminhar simultaneamente o projeto para FDA e IRB. Se em 30 dias não sair o parecer favorável do FDA e de posse do parecer do IRB, o projeto será encaminhado para CDER que fará a análise e avaliação das informações e documentos emitindo o parecer final, favorável ou não.	CFR –Título 21 parte 312 CFR - Título 21 parte 50.
Argentina	Cada província tem o seu fluxo dentro do espírito de complementaridade. O passo inicial é obter aprovação do Comitê de Ética Institucional (CEI). Caso seja aprovado, o patrocinador encaminhará o documento para a ANMAT. Este deverá encaminhar para o instituto nacional de medicamento para análise e avaliação das informações e documentos.	Decreto Nº 3385/2011 Lei Nº 11044/1990 do Poder Legislativo Resolução de Nº 4106 do Ministério da Saúde.
França	O patrocinador encaminha o projeto para o EMEA/UE como país membro. O projeto passara por CPP e ANSM onde será analisado e avaliação com vista deferimento ou não do projeto.	Diretiva 2001 da UE. Lei Huriet 1988; Regulamento 2014 da UE.

Fonte: Dados do autor (2018).

Quanto aos trâmites para a realização da pesquisa clínica, pode-se dizer que existem semelhanças entre o procedimento brasileiro e o argentino, ou seja, todo o processo inicia-se após a provação do comitê de ética para posteriormente ser encaminhado às autoridades sanitárias (ANVISA, ANMAT, ANSM) ao contrário (FDA) dos EUA que permite fazer o encaminhamento do projeto simultaneamente para as duas

instâncias IRB/ ética e FDA/sanitária. A pesquisa só é realizada após aprovação do FDA desde que tenha aprovação do comitê de ética como acontece em todas as autoridades.

#### **4.2.2 Responsabilidade do patrocinador**

No Brasil o patrocinador é responsável pelas informações necessárias para a correta execução do projeto, pela seleção de investigadores e do centro de pesquisa qualificados, garantindo assim, que os ensaios clínicos sejam conduzidos de acordo com os protocolos e as BPC. O patrocinador deve utilizar profissionais qualificados para supervisionar a condução geral dos ensaios clínicos, gerenciar os dados, conduzir a análise estatística e preparar os relatórios; e deve assegurar que a garantia de qualidade e controle da qualidade sejam implementados em todas as áreas das instituições envolvidas no desenvolvimento do medicamento experimental. Ele é o responsável pelo encaminhamento do projeto junto ao comitê de ética e a ANVISA. O patrocinador deve manter os dados do ensaio clínico em arquivo, físico ou digital, por um período de 5 (cinco) anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil (RDC 9/2002 nos artigos Art. 8º; Art. 7º até Art. 20º; Art. 10; Art. 11).

Nos EUA, cabe ao patrocinador, através do IND de que se deseja realizar um estudo clínico, notificar o FDA (CIOCIOLA, COHEN E KULKARNI, 2014; HOLBE, 2009). O patrocinador deve protocolar eletronicamente, com apresentação de informações claras e objetivas, do futuro fármaco. Devem ser entregues também, documentos que expressam as responsabilidades dos promotores e estratégia de ação em caso de eventos adversos.

O processo na Argentina tem a participação ativa do patrocinador, que é o responsável pela condução geral do projeto de pesquisa clínica. Cabe a ele, escolher os pesquisadores, contratá-los, e selecionar laboratórios onde a PC será realizada. Ele deve se preocupar com a segurança do sujeito da pesquisa, e ser responsável pela qualidade, verificação das atividades dentro da PC. O projeto de PC deverá ser encaminhado para Comissão de ética e para agência reguladora, pelo patrocinador. Na França, de acordo com os documentos analisados, existem as mesmas atribuições e responsabilidades como acontecem nos outros países.

#### **4.2.3 Responsabilidade do pesquisador**

No Brasil, o pesquisador tem um acordo com o patrocinador que o exige cumprir as normas regulatórias e éticas. Tradicionalmente ele é a pessoa que fiscaliza a pesquisa

clínica podendo até delegar atividades, permitir monitorias, auditorias e inspeções, mas não os deem responsabilidades. Documentos da RDC09/20 de fevereiro de 2015 - ANVISA aponta que o pesquisador deve assegurar assistência médica adequada aos sujeitos de pesquisa clínica para eventos adversos incluídos valores. O pesquisador é aquele que deve informar prontamente os sujeitos de pesquisa clínica sobre caso pretenda finalizar ou suspender prematuramente por qualquer motivo e também assegurar terapia apropriada e acompanhamento aos participantes. É responsável também por utilizar produtos sobre investigação somente no âmbito de pesquisa clínica.

Nos EUA, as responsabilidades do pesquisador são as mesmas com os outros países de acordo com CRF Title 21 parte 312 e o decreto 3385/2011. Em relação à responsabilidade pesquisador, nos documentos analisados (Brasil - Resolução 09/2015; EUA - CRF Title 21 parte 312; Argentina – Disposição 6677/2010) existem semelhanças (patrocinador/pesquisador) quanto a responsabilidade e condução dos trabalhos, garantia dos sujeitos, cumprimento das normas de boas práticas clínicas, contratação dos pesquisadores e por sua qualificação. Na França de acordo com artigo 2 (14) do regulamento 2014 da U.E (União Europeia) existe semelhança com outros países estudados, ou seja, entre outros elementos deve fornecer informações (objetivo, metodologia, duração da pesquisa, benefícios esperados, as restrições, os riscos previsíveis, inclusive na eventualidade de encerrar prematuramente a pesquisa).

#### **4.2.4 Modificações substanciais no projeto de pesquisa**

A pesquisa clínica é um processo complexo, longo e rigoroso em termo de metodologia científica e sua operacionalização envolve risco e benefícios. Considera-se modificações substanciais as inclusões no protocolo de pesquisa clínica, itens não previstos ou diferentes daqueles previamente estabelecidos e essas alterações podem gerar impacto na qualidade, na segurança do medicamento e com isso interferir na segurança ou integridade física e mental dos sujeitos participantes. Para garantir esses possíveis benefícios é necessário que as atividades ocorram dentro das normas BPC, BPF, BPL.

No Brasil, as modificações substanciais no projeto devem ser encaminhadas e protocoladas pelo patrocinador e aguardar as decisões das autoridades reguladoras ou o prazo estabelecido pela agência (ANVISA) de acordo com RDC 09 de 2015. Por outro lado, elas seguem o ritual de novo protocolo ou novo projeto e com isso receberá outro número e poderá ser considerado um projeto novo e como tal começará a contar os prazos

regulamentares. Nos Estados Unidos da América essa situação se repete assim como nos outros dois países (França e Argentina) modificações substanciais pela natureza do problema será registrado como novo projeto e como tal a diferença de tratamento é o prazo regulamentar de cada agencia para análise e avaliações das petições.

#### **4.2.5 Prazos regulamentares para comunicar eventos adversos**

De acordo ANVISA RDC 09/2015 os eventos adversos dentro processo de pesquisa clínica de medicamento no Brasil é de responsabilidade do patrocinador para monitorar os classificados como graves e os não graves durante o processo de desenvolvimento do medicamento experimental. Em caso que ocorra o evento adverso o pesquisador deve informar imediatamente ao patrocinador em todos os eventos adversos e informar também as medidas que foram adotadas. Esse fato deve ocorrer dentro de 24 horas, após o pesquisador tomar conhecimento do evento. Cabe o Patrocinador informar também a autoridade reguladora do país ANVISA em até setes dias após tomar conhecimento. Essa informação deve seguir com a natureza do evento, medidas que foram adotadas em um relatório e deve também o patrocinador incluir em um relatório eletrônico, no máximo sete dias corridos a partir da data em que o patrocinador tomou conhecimento.

Nos EUA, o procedimento para comunicação de eventos adversos descrito no CFR título 21, parte 321 representa a mesma linha de raciocínio da regulamentação no Brasil e na Argentina o de apresentação de relatório a agência FDA em sete dias pelo patrocinador. Na Argentina, a comunicação dos eventos adversos é apresentada através de documento elaborado pelo Poder Legislativo, que atribui ao pesquisador/chefe a responsabilidade de informar ao patrocinador em um prazo de 24 (vinte e quatro) horas a ocorrência do evento, e após o ocorrido, cabe ao patrocinador comunicar a autoridade reguladora (ANMAT) a ocorrência, no prazo de sete dias. O mesmo raciocínio dos três países já destacados ocorre na França respeitando o direito de informação do investigador para patrocinador e depois para a ANSM, autoridades sanitárias do país.

#### **4.2.6 Comparação entre as normas regulamentares (requisitos, procedimentos) exigidos para realização da pesquisa clínica.**

Ao comparar os requisitos necessários para solicitação do estudo clínico, os dados coletados do Brasil, (RDC 09/2015 ANVISA), França (L1123-8 e L1123-4 código de

saúde pública) e Argentina (Dispositivo 677/2010 e Resolução nº 404/2013), constatou-se que estes países apresentam semelhanças nos requisitos de Boas Práticas Clínicas (BPCs) - Carta de aprovação do projeto pelo comitê de ética; Autorização da autoridade reguladora) e também, foram diagnosticadas duas diferenças importantes: 1) O Brasil exige dos patrocinadores, além das exigências tradicionais, que os responsáveis deixem claro se o projeto será realizado no Brasil, como condição para avaliação do projeto (RDC, 09/2015 ANVISA – BRASIL); 2) Os EUA (CFR Título 21 parte 312) mesmo seguindo todos os requisitos tradicionais, a autorização pode ser dada de forma compulsória, desde que decorridos 30 dias de prazo, caso a FDA não tenha disponibilizado o parecer da avaliação do projeto de pesquisa e que o patrocinador tenha em mãos a carta de aceite do comitê de ética local (IRB), este pode iniciar a pesquisa clínica. Ao analisar as normas regulamentares do Brasil, EUA, Argentina e França, constatou-se que existem mais semelhanças do que diferenças, nos requisitos e procedimentos regulatórios sanitários adotados em cada país. Nos quatro países, os requisitos são semelhantes em relação ao cumprimento das Boas Práticas Clínicas; parecer do Comitê de Ética; e autorização da agência reguladora. Entretanto, existem diferenças nas normas adotadas. Nos EUA se em 30 dias o FDA não liberar o parecer de análise e avaliação do projeto, o investidor/patrocinador pode começar a pesquisa clínica desde que tem parecer favorável de IRB Comitê de Ética enquanto que no Brasil, França e Argentina só é permitido o início da pesquisa clínica, após o parecer das agências reguladoras, e o aval do comitê de ética, como demonstra o Quadro 7.

**Quadro 7-** Comparação entre requisitos regulatórios sanitários de pesquisa clínica de medicamento entre Brasil, EUA, Argentina e França.

Variáveis	Requisitos
Semelhanças	<p>Nos quatro países são exigidos</p> <p>a) Cumprimento de Boas práticas clínica -BPC;</p> <p>b) Exigências do parecer de comitê de ética;</p> <p>c) Autorização do agencia reguladora, como fundamental para início de pesquisa clínica em todos os países;</p>
Diferenças	<p>a) Nos EUA, se em 30 dias o FDA não liberar o parecer de análise e avaliação do projeto, o investidor/patrocinador pode começar a pesquisa clínica desde que tem parecer favorável de IRB Comitê de Ética;</p> <p>b) No Brasil, França e Argentina só é permitido o início da pesquisa clínica, após parecer principalmente da agencia reguladoras, com aval do comitê de ética.</p>

Fonte: RDC 09/2015 Anvisa /Brasil; Artigo L1123-2 código saúde 2012-França; Dispositivo 677/2010

Ao comparar os procedimentos, constatou-se que existem semelhanças nos trâmites ou fluxo do processo para o pedido de autorização da pesquisa clínica ou seja, no Brasil e na França, o projeto passa primeiro pelo comitê de ética, recebe aprovação, e é encaminhado para agência reguladora que avaliará e emitirá o comunicado especial de aprovação ou de não autorização da pesquisa clínica. Enquanto que, nos EUA e na Argentina o projeto pode ser encaminhado simultaneamente para a agência reguladora e/ou comitê de ética. Também pode-se constatar que no Brasil, EUA, Argentina e França, que a responsabilidade do patrocinador e do investigador são semelhantes.

Embora cada país tenha a sua norma regulatória, pode-se verificar que existem diferenças na sua normatização, ou seja, quando os ajustes são substanciais representa um novo projeto, logo cada país determina os prazos ou os classifica como projeto novo e como tal, deverá seguir os trâmites regulamentares de cada país. Nos EUA, por exemplo, se em 30 dias o FDA não disponibilizar o resultado da avaliação do projeto e se o patrocinador estiver de posse do parecer ético, o projeto será autorizado automaticamente, e dar início a pesquisa clínica, podendo inclusive, recrutar os sujeitos da pesquisa como demonstra o Quadro 8. Já em relação ao prazo para comunicar eventos adversos segue a mesma norma regulamentar em todos os países estudados

**Quadro 8-** Comparação entre procedimentos regulatórios sanitários de pesquisa clínica de medicamento entre Brasil, EUA, Argentina e França.

Variáveis	Procedimentos
Semelhanças	<p><b>Os trâmites</b> No Brasil e na França o projeto passa primeiro pelo comitê de ética, recebe aprovação, e é encaminhado para agência reguladoras que fara avaliação e emitira comunicado especial de aprovação ou não autorizando início da pesquisa clínica;</p> <p>Nos EUA e Argentina o projeto pode ser encaminhado simultaneamente para agência reguladora e/ou comitê de ética; Devem conter todas as informações de forma objetivas, claras e específicas, seguido de documentação e responsabilidade do patrocinador; <b>A responsabilidade do patrocinador e do investigador</b> são semelhantes nos países no Brasil, EUA, Argentina e na França; <b>Prazo para comunicar evento adversos</b> segue a mesma regulamentar em todos países estudados.</p>
Diferenças	<p><b>a) Trâmites:</b> Nos EUA, caso em 30 dias o FDA não disponibilizar resultado da avaliação do projeto e caso o patrocinador estiver de posse do parecer ético, o projeto será autorizado automaticamente, livre para iniciar a pesquisa clínica e recrutar sujeitos da pesquisa</p>

	<p><b>b) Ajuste substancial do projeto</b>  Cada país tem a sua regulamentação sobre o processo, mas foi constatado que existem algumas diferenças. Quando os ajustes são substanciais representa um novo projeto, logo cada país determina prazos ou os classifica como projeto novo e como tal deverá seguir os tramites regulamentares de cada país.</p>
--	---

Fonte: Elaboração do próprio autor (2017).

#### 4.3 ANÁLISE E COMPARAÇÃO DOS PRAZOS REGULAMENTARES ALCANÇADOS

Consideram-se como prazos regulamentares, os prazos definidos pelas agências reguladoras e pelas definições feitas pelo comitê de ética, em cada país. Em relação aos prazos regulamentares para aprovação da pesquisa clínica de medicamentos novos no Brasil, os dados coletados na Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) que é a agência reguladora do Brasil, RDC nº 09 de 20 de fevereiro de 2015, revelaram que no Brasil, existem diferenças nos prazos exigidos pelas instâncias ética e sanitária (CEP/CONEP e ANVISA) de regulação para emissão do parecer de aprovação do projeto de pesquisa clínica.

No caso da emissão do parecer de aprovação ou rejeição do projeto, o prazo regulamentar do comitê de ética (CEP) é de 30 dias e do (CONEP) 60 dias, perfazendo um total de 90 dias, dependendo da natureza do projeto. No entanto, para emissão do parecer final, a ANVISA determina que o prazo é de 90 dias, o que significa que para aprovação do projeto de pesquisa clínica em termos regulamentares, que o Brasil precisa de 180 dias para aprovação/autorização do projeto. Já em termos de prazos reais, dados da ABRACRO (2014) revelam que o Brasil demora entre 240 dias (máximo) e 150 dias (mínimo) para aprovação do projeto de pesquisa clínica, perfazendo uma média 165 dias para emissão do comunicado especial (CE) de aprovação/autorização do projeto.

Nos Estados Unidos da América, dados da INTERFARMA (2016) revelaram que o prazo regulamentar para emissão do parecer final após análise e avaliação do projeto de pesquisa clínica é de 30 dias e que neste país, não há um prazo regulamentar definido na legislação para avaliação ética pelos IRBs – Institucional Review Boards, que são grupos independentes de pessoas designadas para proteger os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos participantes de pesquisa clínica (PPD, 2014). A análise sanitária regulatória dos estudos clínicos é feita através do FDA (Food and Drug Administration). Para os prazos reais, constatou-se que este país alcança os prazos de 42 dias/máximo; 14 dias/mínimo) e uma média de 28 dias para aprovação/autorização do projeto. Esta análise é regida pela normatização CFR Title 21 (Cod of Federal Regulations Title 21), porém,

caso o FDA não cumpra os prazos, o protocolo pode ser considerado aprovado (BARBOSA, 2009).

Na Argentina, a agência reguladora ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) é a autoridade responsável pela fiscalização da pesquisa clínica neste país. Dados apresentados pela Provisión nº 6677/10 é de 90 dias e o pesquisador tem mais 60 dias para respondê-las, sendo o total estabelecido por lei de 150 dias na Argentina, a análise ética feita pelos Comitês de ética em Investigación (CEI) revelou que não existe um prazo definido por lei. Entretanto, o prazo alcançado máximo é de 180 dias e o mínimo de 60 dias perfazendo em média 105 dias para aprovação do projeto de pesquisa (ABRACRO, 2014).

Na França, constatou-se que o prazo regulamentar para emissão do parecer sanitário é emitido pela agência reguladora ANSM – (Agence Nationale de Sécurité Médicament et des Produits de Santé). A ANSM emitirá seu parecer no prazo de 35 dias para aprovação do projeto de pesquisa clínica, enquanto que, para a CPP- Comissão de Proteção de Pessoas, o prazo para avaliação da pesquisa clínica é de 40 dias, sendo o prazo real de 68 dias/máximo e 32 dias/mínimo, perfazendo uma média de 50 dias para avaliação do projeto. Ao comparar os prazos regulamentares/normativos e prazos alcançados (éticos, sanitários) para aprovação do projeto de pesquisa clínica, observou-se que os países investigados, adotam prazos diferentes. Quanto aos prazos éticos, verificou-se que o Brasil (90 dias) e a França (30 dias) apresentam prazos (tempo/dias) diferentes e que na Argentina e nos Estados Unidos da América, os prazos não são normatizados.

Ao comparar os prazos regulamentares/normativos e prazos alcançados (éticos, sanitários) para aprovação do projeto de pesquisa clínica, observou-se que os países investigados, adotam prazos diferentes. O Brasil (90 dias) e a Argentina (150 dias) adotam prazos regulamentares sanitários mais elevados quando comparado com os Estados Unidos da América (30 dias) e a França (40 dias). Quanto aos prazos éticos, verificou-se que estes prazos (tempo/dias) são diferentes no Brasil (90 dias) e na França (30 dias) os prazos e que na Argentina e nos Estados Unidos da América, os prazos não são normatizados, como demonstra o Quadro 9.

**Quadro 9-** Comparação entre os prazos normativos e prazos reais para aprovação do projeto de pesquisa clínica no Brasil, Argentina, EUA e França.

País	Autoridade Reguladora	Prazos normatizados		Prazos Reais / Dias			Fonte
		Ético	Sanitário	Máx.	Mín.	Médio	
Brasil	ANVISA	90	90	240	150	165	RDC 09/2015
EUA	FDA	--	30	42	14	24	CRF Title 21
Argentina	ANEMAT	--	150	180	60	105	Provision N° 6677/2010.
França	ANSM	40	60	68	32	50	Art. L 1122-1-1 Cód. Saúde Pública

Fonte: ABRACRO, 2014.

Já em relação aos prazos reais, o Brasil alcança (240 dias/máximo; 90 dias/mínimo e 165 dias/média) e a Argentina (180 dias/máximo; 120 dias/mínimo e 150 dias/média). Estes países apresentam prazos mais elevados quando comparado com os prazos reais dos Estados Unidos da América (45 dias/máximo; 22 dias/mínimo) e da França (40 dias/máximo; 17 dias/mínimo).

Quando analisarmos o tempo para início de pesquisa clínica após aprovação do comitê de ética percebe-se existe uma demora de 5 meses para mais de 1 ano e 10 meses. Figura 06. Isso mostra quanto é lento o nosso processo de avaliação sanitária do projeto realizado pela ANVISA.

**Gráfico 1-** Tempo de início da pesquisa clínica após parecer do comitê de ética no Brasil.



Fonte: Extraído da Anvisa (2016).

A partir destas constatações, pode-se afirmar que em relação aos prazos regulamentares e reais alcançados, no Brasil e na Argentina a emissão do parecer de aprovação dos projetos de pesquisa clínica, são emitidos com prazos (tempo/dias) muito superiores aos dos Estados Unidos da América e da França, como pode ser observado no Quadro 9.

#### 4.4. PRINCIPAIS CAUSAS E IMPACTOS DO PROCESSO DE REGULAÇÃO DA PESQUISA CLÍNICA DE MEDICAMENTO NOVO.

Ao investigar as causas e impactos do processo de regulação da pesquisa clínica de medicamento novo, constatou-se que as causas que dificultam o processo de regulação no Brasil (ANVISA) e na Argentina (ANMAT), são semelhantes, ou seja, o processo administrativo é lento, burocrático, além do número de funcionários serem reduzidos. Enquanto um protocolo de pesquisa é avaliado entre 30 a 90 dias em países como Austrália, EUA, Coréia, Canadá e em alguns países da União Europeia, no Brasil, um processo similar demora entre 12 a 15 meses.

Ao analisar o cenário global da pesquisa clínica, constatou-se que a burocracia no processo de aprovação se reflete de forma diferenciada, ou seja, o Brasil é apenas o 15º colocado no ranking mundial de registros de pesquisa clínica, estando distante dos líderes mundiais (EUA, Canadá, Alemanha, França, Reino Unido) quando comparado com países de menor porte econômico (Bélgica, Dinamarca, Israel) e essa situação tem como consequência para o Brasil, a má colocação no Índice de Inovação Global. Por isso, o Brasil ocupa o 64º lugar, atrás de países como Luxemburgo (12º), Estônia (25º), Costa Rica (39º), Chile (46º) e Uruguai (52º). Também, quando comparado com países do BRICs (Brasil, Rússia, Índia, África do Sul) somos o único país do grupo a registrar redução no número de pesquisa para medicamentos novos, ao contrário dos demais países, que registram aumento destas pesquisas. Além destes aspectos, a lentidão e morosidade burocrática contribuem para o atraso no desenvolvimento da ciência brasileira que se dá através da redução do interesse da indústria farmacêutica em incluir o Brasil nos estudos multicêntricos e também, pela necessidade de uma regulação mais rígida, capaz de acelerar o processo de aprovação das pesquisas clínicas ([www.sbmf.org.br](http://www.sbmf.org.br)).

Quanto ao número reduzido de funcionários, Quental e Filho (2006) comenta que é necessário investir na capacitação de profissionais na área de pesquisa clínica, na infraestrutura de centros de pesquisa universitária e na adoção de uma política rígida para

direcionamento das pesquisas para doenças de relevância nacional. Em relação aos estudos clínicos autorizados em 2017 e liderados pelos EUA e a França, essa liderança se deve a forma simples em que ocorre o processo de trâmite para avaliação dos projetos. Porém, outros fatores como (experiência, rapidez na avaliação, número de funcionários, etc.) também contribuem para aumentar o número de pesquisas clínicas como pode ser observado no Quadro 10.

**Quadro 10-** Desempenho das agências reguladoras em relação à pesquisa clínica.

<b>Variáveis</b>	<b>Brasil (ANVISA)</b>	<b>EUA (FDA)</b>	<b>Argentina (ANMAT)</b>	<b>França (ASNM)</b>
Ano de criação	1999	1938	1995	1993
Objetivos	Proteção da saúde da população	Proteção da saúde população	Proteção da saúde população	Proteção da saúde população
Vínculo	MS	DHH	Sec. política da saúde	MS
Número de Funcionários	2705	10.446	1674	3.567
Pesquisa Clínica autorizada- 2017	6.268/2%	110.326/41%	3.256	19.419
Ranking	14	1	22	2
Participação global	2%	41%	0,86	7%

Fonte: Guia da INTERFARMA, 2018.

Para Marandola et al, (2004) no âmbito da ANVISA os processos para solicitar a realização da pesquisa clínica, são incompatíveis com os padrões mundiais. Para esta autora, o Brasil precisa considerar a pesquisa clínica como uma área estratégica, caso queira receber os crescentes investimentos internacionais, aproveitar os avanços biomédicos para a população e fomentar o desenvolvimento tecnológico do setor. Para Portella et al., (2011) o Brasil tem potencialidades (diversidade de população, grande mercado farmacêutico, laboratórios, mão de obra qualificada, baixo custo para recrutamento de sujeito da pesquisa) para reverter esta situação e contribuir com o setor farmacêutico, para uma política industrial e tecnológica, mais competitiva. Para estes autores, as indústrias farmacêuticas mundiais desse setor, tem visto o Brasil como um país competitivo, em função do baixo custo para manufatura de base, e também, por estar próximo geograficamente, de grandes populações da América do Norte, Central e do Sul.

Para Gomes et al (2011) essas potencialidades podem ser transformadas em vantagens competitivas, ao afirmar que o Brasil, mesmo sendo um país emergente e em desenvolvimento, apresenta vantagens no recrutamento de pacientes, devido ao elevado número de pessoas sem adequado tratamento de saúde, e também, pelo seu baixo número

de teste clínico per capita. Para estes autores, a cultura ocidental, o idioma, centros urbanos estruturados e com densidade populacional, também propicia estudos complementares (étnicos, sociais, climáticos) e contribui para boas relações entre paciente e médico. Além desses aspectos, é um país, que tem bom suporte de armazenagem, entrega e serviços laboratoriais, profissionais qualificados e centros de pesquisa clínica com infraestrutura para estudos clínicos (fase III).

Para Dainesi e Goldbaum (2012) um dos fatores que aumenta o prazo de aprovação de protocolos de pesquisa clínica internacional no nosso país é a avaliação ética dupla enquanto que os projetos multicêntricos de origem estrangeira, essa avaliação é quádrupla. Nos demais países existe a necessidade de no máximo duas aprovações sendo uma ética e outra sanitária. Por esse motivo, quando se analisa o processo, percebe-se, que grande parte dos estudos na fase 1 estão concentrados nos principais centros de pesquisa do mundo (EUA e Europa).

Ao investigar as causas e consequências do processo de regulação dos Estados Unidos da América e da França, constatou-se que nestes países, o número de funcionários é vinculado ao serviço de vigilância sanitária de forma expressiva. Outro aspecto relevante é que a agência reguladora dos EUA (FDA) tem aproximadamente 4.689 funcionários e seis centros de avaliação do projeto de pesquisa clínica espalhados pelo país que avaliam as suas atividades. O processo de pesquisa clínica e desenvolvimento de medicamentos novos são longos, tem alto custo e precisa passar por um conjunto de regulamentações técnicas para garantir a sua eficácia e qualidade.

A responsabilidade para produção de medicamento novo é uma atividade do setor privado sob a fiscalização do Estado, entretanto, outros atores e instituições, como o comitê de ética e as agências reguladoras, também dividem essa responsabilidade. Estas agências reguladoras contribuem através de fiscalização, para melhorar a qualidade de vida das pessoas, e ajudam a salvar vidas (EDITORIAL, 2009). Neste sentido, Dainesi e Goldbaum (2012) comentam que estudos clínicos e pesquisas na área da saúde, têm contribuído para aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos e desenvolvimento de várias doenças, ampliando medidas preventivas, e auxiliado nos recursos de diagnósticos, bem como o tratamento das enfermidades humanas através de novas terapêuticas, que tem contribuído para minimizar o sofrimento e melhorar a qualidade de vida das pessoas.

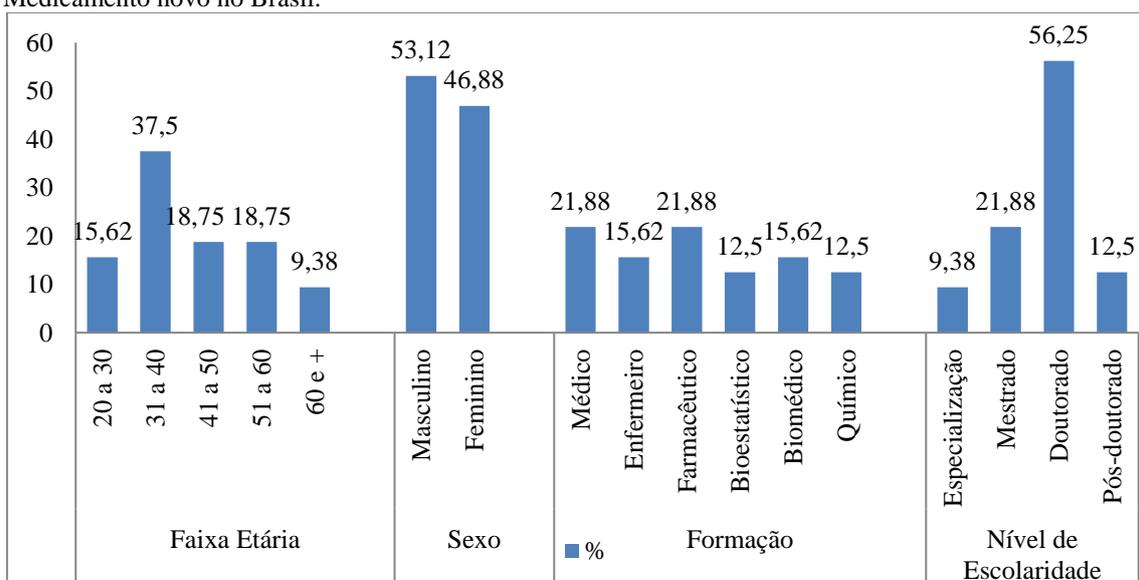
#### 4.5 CARACTERIZAÇÃO E PERCEÇÃO DOS PESQUISADORES BRASILEIROS SOBRE A PRÁTICA REGULAMENTAR DA PESQUISA CLÍNICA.

Foram selecionados 125 pesquisadores brasileiros que trabalham com pesquisa clínica de medicamento em instituições públicas - o Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) e a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) da cidade de Recife-PE. Deste total, apenas 25,6% (n=32) pesquisadores aceitaram participar desta pesquisa, e 74,4% (n=93) não tiveram interesse de participar desta pesquisa, justificando a sua ausência por falta de tempo, falta de interesse e por não trabalharem diretamente com pesquisa clínica.

##### 4.5.1 Perfil dos pesquisadores brasileiros que atuam com pesquisa clínica.

O perfil dos entrevistados foi caracterizado e representado por 25,6% (n=32) pesquisadores brasileiros que trabalham com pesquisa clínica no Brasil. Estes, em sua maioria são do sexo masculino 53,12% (n=17) com faixa etária entre 31 a 40 anos, formação acadêmica diversificada – Médicos 21,88% (n= 7); Farmacêuticos 21,88% (n= 7), enfermeiros 15,62% (n=5), Bioestatístico 12,50% (n=4), Biomédico 15,62% (n=5) e químico 12,50% (n=4); nível de escolaridade diversificada em nível de pós-graduação (especialização, mestrado, doutorado, pós-doutorado) com maiores percentuais nos cursos de doutorado 56,25% (n=18) e mestrado 21,88 (n=7), como pode ser observado no Gráfico 2.

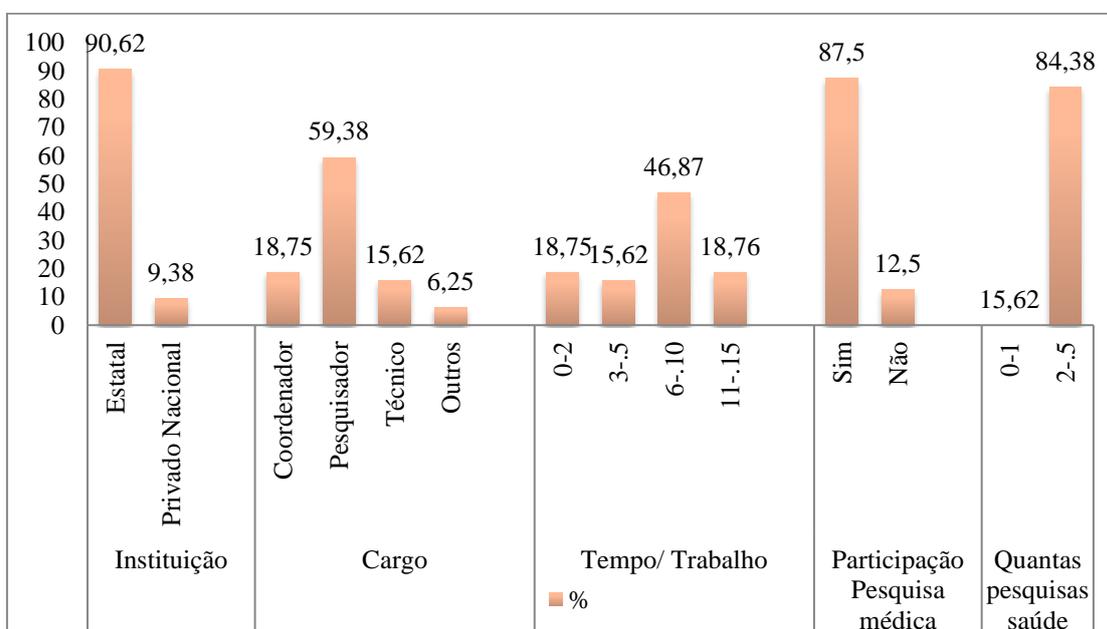
**Gráficos 2-** Perfil dos pesquisadores entrevistados que trabalham com pesquisa clínica de Medicamento novo no Brasil.



Fonte: Elaboração própria do pesquisador (2018).

Quanto ao tipo de instituição onde os pesquisadores trabalham, constatou-se que 90,62% (n=29) trabalham em empresas estatais e que 9,38% (n=3) são funcionários de empresas do setor privado. Em relação ao cargo dos pesquisadores nestas empresas verificou-se que os cargos de pesquisador 59,38% (n=19) e coordenador 18,75% (n=6) foram os mais citados. O tempo de trabalho com pesquisa clínica foi bastante variável, sendo predominante o tempo de 6 a 10 anos 46,87% (n=15) seguido de 11 a 15 anos, 18,75% (n=6). Quando questionados se participam ou se já participaram de pesquisa clínica na área médica, 87,5% (n=28) afirmaram que sim. Em relação a quantidade de pesquisas que participam ou já participaram, 84,38% (n=27) participaram de 2 a 5 pesquisas na área de saúde, como pode ser observado no Gráfico 3.

**Gráficos 3-** Cargo e participação na pesquisa clínica de medicamento.



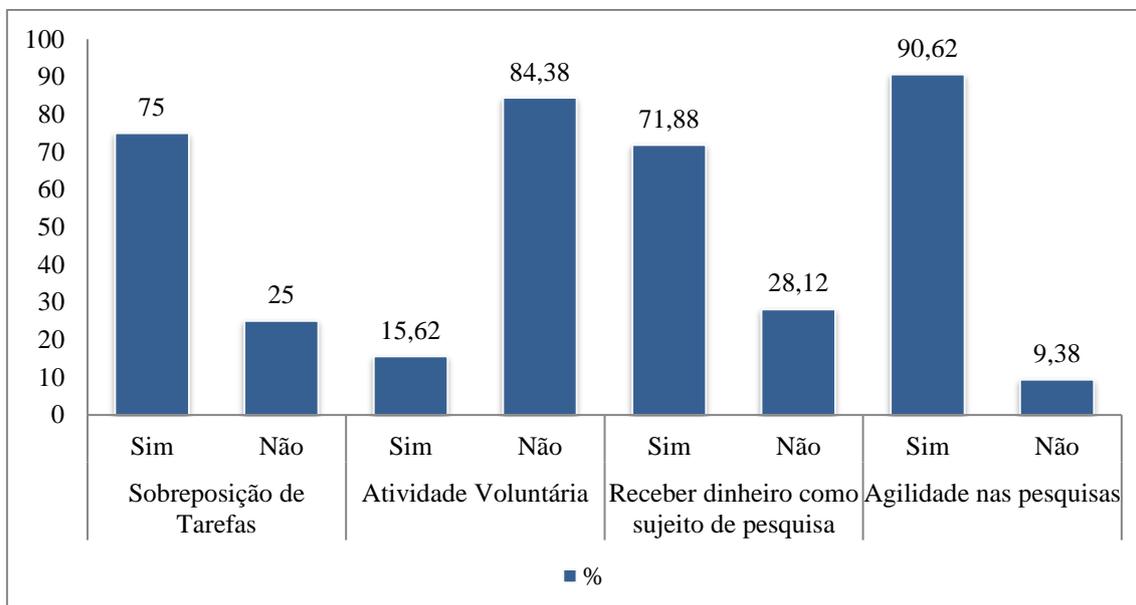
Fonte: Elaboração Própria do pesquisador (2018).

#### 4.5.2 Percepção dos pesquisadores nacionais sobre a avaliação ética

Ao analisar as respostas sobre a avaliação ética e os prazos para aprovação da pesquisa clínica de medicamento novo no Brasil, constatou-se que 75% (n=24) dos entrevistados concordam que existe duplicidade de atividades e 25% (n=8) afirmaram que não. Já em relação ao questionamento se a atividade exercida de forma voluntária pelos membros do CEP/CONEP poderia ser exigida metas e prazos para avaliação 84,38% (n=27) afirmaram que não, enquanto que 15,62% (n=5) responderam que sim. Quanto ao questionamento sobre os sujeitos da pesquisa receberem pagamento para participar da pesquisa clínica 71,88% (n=23) afirmaram que sim, e 28,12% (n=9) disseram que não.

Questionados se o processo de avaliação de pesquisa clínica é lento 90,62% (n=29) disseram que sim e 9,38% (n=3) afirmaram que não, como demonstra o Gráfico 4.

**Gráficos 4-** Avaliação ética projeto pesquisa clínica.

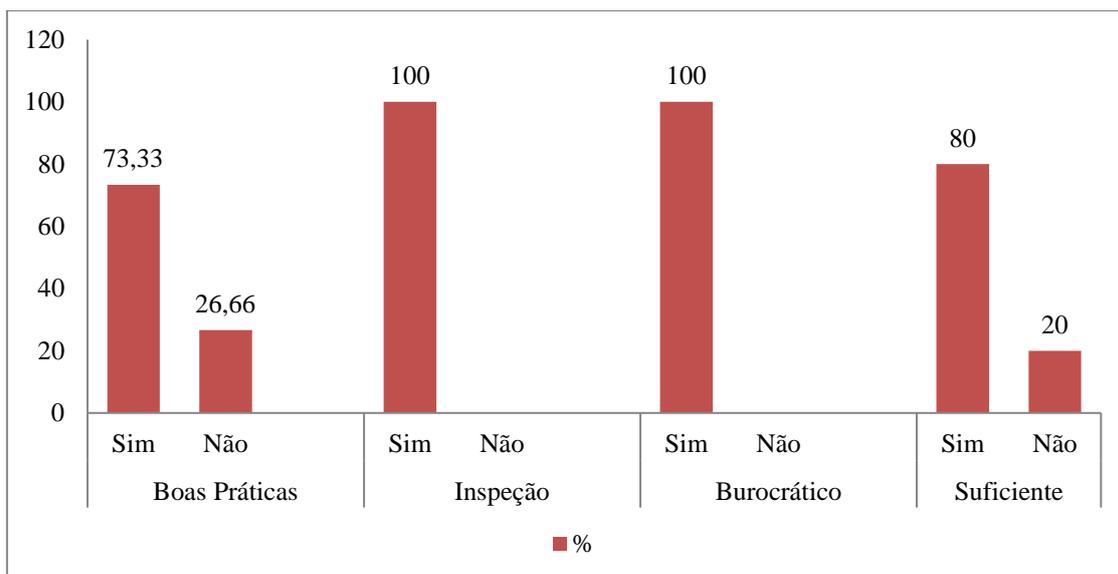


Fonte: Elaboração própria do pesquisador (2018).

#### **4.5.3 Percepção dos pesquisadores sobre os procedimentos para realizar o pedido de pesquisa clínica.**

Quanto aos procedimentos para realizar o pedido de pesquisa clínica, os pesquisadores ao serem questionados se as boas práticas clínicas poderiam ser ampliadas ou incorporadas novos procedimentos a outros protocolos e continuarem a ser efetivas 73,33% (n=23) afirmaram que sim e apenas 26,66% (n=9) disseram que não. Quanto à possibilidade de inspetores independentes serem credenciados a ANVISA, para auxiliar na avaliação sanitária dos projetos, os entrevistados foram unânimes em afirmar que são favoráveis. Informaram ainda, que a excessiva burocracia no processo operacional, impede que a emissão do parecer favorável dos projetos submetidos seja avaliada em tempo hábil. Porém, para 80,00% (n=26) dos entrevistados, os procedimentos fiscalizadores e regulamentar utilizados pela ANVISA são suficientes para atender os seus objetivos, e 20% (n=6) responderam que não. Questionados se o processo de fiscalização é burocrático, todos responderam que sim, como demonstra o Gráfico 5.

**Gráficos 5-** Percepção dos pesquisadores sobre procedimentos para análise e avaliação do projeto de pesquisa clínica.



Fonte: Elaboração Própria do pesquisador (2018).

#### 4.5.4 Percepção dos pesquisadores sobre as causas do baixo número de pesquisa clínica.

Quando questionados sobre as possíveis causas do baixo número de pesquisa clínica no Brasil, dentre as causas apresentadas no questionário, os pesquisadores elegeram com 43,75% (n=14) o atraso na avaliação do projeto de pesquisa clínica; 31,25% (n=10), as normas e regulamentos confusos e resoluções extensas, seguido do excessivo processo burocrático 12,50% (n=10), como pode ser observado no Quadro 11.

**Quadro 11-** Principais causas que têm contribuído para o baixo número de pesquisa clínica no Brasil.

Principais Causas baixo número Pesquisa Clínica	nº	%
Dificuldade em preencher plataforma Brasil	2	6,25
Muita papelada tornando o processo exageradamente burocrático.	4	12,50
Normas e regulamentos de pesquisa clínica no Brasil são muito confusa, extensas e espalhadas entre as resoluções	10	31,25
Atraso na avaliação do projeto e consequentemente demora para liberação do parecer de avaliação da pesquisa clínica	14	43,75
Dificuldade para preenchimento “online” do projeto de pesquisa clínica no sistema ANVISA	2	6,25

Fonte: Elaboração do pesquisador, (2018).

#### 4.5.5 Principais ações do governo para aumentar o número de pesquisas clínicas

Em relação às estratégias de ação que o governo poderia adotar para aumentar o número de pesquisas clínicas no país, os pesquisadores elegeram como as ações mais importantes: 53,12% (n=17) a descentralização da ANVISA para os principais centros de excelência em pesquisa clínica (SP, RJ, MG, RGS, GO, PE); 25% (n=8) selecionaram a uniformização e centralização das normas e regulamentos sobre pesquisa clínica no país para que os pesquisadores e patrocinadores interessados possam realizar buscas em diferentes endereços eletrônicos; 12,50% (n=4) e a alocação de recursos para inovação tecnológica/pesquisa clínica no Plano Nacional de desenvolvimento Industrial - Complexo industrial da Saúde, como demonstra o Quadro 12.

**Quadro 12-** Ações do governo para aumentar o número de pesquisa clínica no Brasil.

Estratégias de Ação	nº	%
Uniformização/centralização de normas e regulamentos sobre pesquisa clínica do país.	8	25
Incluir e prover recursos para inovação tecnológica / pesquisa clínica no Plano Nacional desenvolvimento Industrial - Complexo industrial da Saúde.	4	12,5
Permitir e institucionalizar a figura de inspetor independente para determinadas atividades técnica como inspeção de Boas Práticas de Fabricação (BPF) com autorização e credenciamento da ANVISA.	3	9,37
Fomentar a criação de Centros de excelências em pesquisa clínica por área de interesse.	0	0
Descentralizar atuação da Anvisa (Brasília) para próximos aos centros de excelências (SP, RJ, MG, RGS, GO, PE) em pesquisa clínica com vista assessorar o processo.	17	53,12

Fonte: Elaboração própria do pesquisador (2017).

## **5 CONTEXTUALIZAÇÃO DO BRASIL NO CENÁRIO DA REGULAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA DE MEDICAMENTO NOVO**

A fabricação de medicamentos novos, a comercialização e a publicidade são atividades disseminadas em diversos países (desenvolvidos ou não), que exige alto conhecimento e mão de obra especializada. Além disso, a proximidade dessas atividades com o mercado consumidor dessas nações torna-se um elemento importante para a competitividade das transnacionais, sobretudo as atividades vinculadas aos esforços de venda, que devem levar em consideração aspectos socioeconômicos da demanda (PRADO, 2008).

A indústria farmacêutica do Brasil iniciou suas atividades propriamente dita no início da década de 1920, mas os primeiros laboratórios instalados começaram a funcionar a partir dos anos 1930 com produção para mercado local e em quantidade reduzida. Pode-se dizer que suas atuações focavam na manipulação de substâncias de origem animal e vegetal e tinham muita dependência de insumos importados (BASTOS, 2005).

As pesquisas básicas eram realizadas nos laboratórios, criados no século XIX, que efetuavam pesquisas básicas na área de biologia. Dentre os laboratórios pode-se citar: Instituto Bacteriológico (1892), Instituto Vacinogênico (1892), Instituto Butantan (1899), Instituto Soroterápico Federal de Manguinhos (1900) e Instituto Biológico (1927) (URIAS, 2009). Mesmo depois da segunda grande guerra, a maior parte das matérias-primas e dos bens de capital utilizada era adquirida de empresas de outras nações, como dos Estados Unidos (PRADO, 2008). Cabe ressaltar que devido aos conflitos armados daquele período os países exportadores de medicamento tinham dificuldade de fazê-lo e com isso a indústria nacional intensificou a produção de medicamentos. No período que vai entre 1940 a 1950, a estratégia de expansão dos grandes grupos farmacêuticos mundiais, associada ao incentivo governamental, impulsionou a entrada de capital externo. Com isso muitas empresas estrangeiras passaram a produzir no país e começaram também as primeiras fusões e aquisições, envolvendo capital nacional e internacional.

Esse processo de internacionalização da indústria farmacêutica se consolidou, o que contribuiu para que, na década de 60, já operasse no Brasil um total de aproximadamente 600 empresas, entre distribuidoras, importadoras e laboratórios (FEBRAFARMA, 2007). Contudo, elas não tinham como objetivo desenvolver atividades com maior conteúdo tecnológico no país; a atuação dela estava centrada na importação de tecnologias e mão de obra estrangeira, executando aqui apenas as etapas mais simples do processo produtivo, como formulação final e comercialização. A P&D e

a fabricação de farmoquímicos permaneciam nas matrizes das corporações transnacionais (URIAS, 2009). O aumento da internacionalização das atividades de P&D representou uma mudança no papel destas atividades no nível internacional, que deixa de apoiar somente a unidade local de produção e para ajustar seus produtos aos mercados internacionais através de associações e parcerias com outras corporações do setor. Os anos 1990 representaram um marco importante para o Brasil, período que o país passou por profundas transformações, com destaque para abertura comercial e financeira, estabilização monetária e programa de privatização, que provocaram a reestruturação industrial no país, diante de um contexto internacional de aceleração do processo de globalização produtiva e financeira (PRADO, 2008).

A mudança do regime de substituição de importações para a abertura comercial mudou o cenário econômico do país. Com a redução drástica e repentina da proteção contra as importações, as firmas estrangeiras presentes no Brasil tiveram que mudar sua forma de atuação (MOREIRA 1999; apud FRANÇOSO 2011). A legislação para medicamentos novos tornou-se mais rigorosa a partir dos anos 1990, com critérios mais severos por parte das agências responsáveis. O surgimento dessa legislação ocorreu, principalmente, pelos efeitos danosos em relação a novas drogas causados pela talidomida na década de 1960 (CAPANEMA; PALMEIRA FILHO, 2007). Isso fez com que a indústria farmacêutica brasileira passasse na década de 1990 a enfrentar produtos importados e com isso a especializar-se em estratégias de ação regressiva e enfrentamento da abertura econômica e a valorização cambial que inviabilizavam exportações. Isso provocou viés pró-importações, fazendo gerar um aumento acelerado das importações em detrimento da produção doméstica, com destaque para a farmoquímica (PRADO 2008).

Mesmo assim, não houve tentativa por parte das empresas nacionais de procurarem os mercados mundiais; as empresas estrangeiras continuaram com o domínio absoluto do mercado farmacêutico no país. Apesar dos medicamentos serem bens não duráveis com baixa elasticidade/renda e por não terem sido contemplados pelo aumento do crédito pós-plano real, a indústria farmacêutica recebeu novo fôlego com a expansão da renda real, visto que um dos principais entraves desse setor é a dificuldade de acesso aos medicamentos por parte de parcela significativa da população brasileira.

A constituição da ANVISA criou as bases para uma elevação dos padrões sanitários da produção nacional e as pré-condições para eventuais incrementos das exportações (FILHO; PAN, 2003, apud FRANÇOSO, 2011). No Brasil, o debate sobre questões da regulação ganhou maior destaque a partir da década de 1990, com a criação

de agências reguladoras. No setor da saúde, esse foi o primeiro salto para o fortalecimento da vigilância sanitária, e para a saúde pública, mencionado na Constituição Federal consolidando o Sistema Único de Saúde (SUS). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) surgiu com objetivos de promover a proteção à saúde da população através de controle sanitário para o setor de produção e da comercialização de produtos e serviços para saúde e outros.

Coube à ANVISA a coordenação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), e ao Ministério da Saúde (MS) a competência relativa de “propor ações na forma de formulação, ao acompanhamento e à avaliação da política nacional de vigilância sanitária” (BRASIL, 2016). O que se sabe é que a estrutura de vigilância sanitária do país não ficou apenas como as tradicionais agências reguladoras (existem três agências reguladoras de vigilância sanitária entre as 27 unidades da federação), crescendo o entendimento de vigilância sanitária como “regulação sanitária”.

Coube à ANVISA como instituição abarcar grande quantidade de ações de regulação sanitária no Brasil, que foram desenvolvidas também por instituições não reguladoras (como o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento). Enquanto isso, foi institucionalizado na década de 1990 a implantação do SUS. O SUS é parte do sistema de saúde o Brasil, alicerçado por uma política de saúde como direito de todos e dever do Estado e é organizado em uma complexa rede de serviços oferecidos pelas três esferas de governo: federal, estadual e municipal (PAIN; et al, 2011).

As orientações principais que guiavam o SUS passavam por três eixos: a necessidade de descentralização, atendimento integral e a participação da comunidade. Isso mostra quanto existe de interface entre os objetivos da vigilância sanitária e os propósitos do SUS. Para o caso específico de medicamentos, a regulação de qualidade, segurança e eficácia é determinante para a longevidade e bem-estar dos brasileiros, já que o país está entre os principais mercados consumidores do mundo - a estimativa é de que em 2017 o Brasil chegue ao quarto lugar, ficando atrás somente de Estados Unidos, China e Japão (PUBLICO, 2015). Com a ANVISA, avançou-se na fiscalização e no controle de qualidade dos medicamentos, conforme as diretrizes e padrões internacionais: a regulamentação de toda cadeia farmacêutica.

Foram emitidas ao longo desses trinta anos inúmeras resoluções da Diretoria Colegiada da instituição, do ministério da saúde, do conselho nacional da saúde, portarias, atos administrativos que visam salvaguardar os interesses da população, o de ter acesso a medicamento de qualidade, eficaz e com segurança.

Apesar de ter contribuído significativamente para a fiscalização da pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, através das exigências relacionadas na análise e avaliação dos projetos de pesquisa clínica, análise ética e de testes de qualidade, eficácia e segurança do novo medicamento, a ANVISA ainda é alvo de críticas das empresas, que reclamam do excesso de regulamentações, as quais elevam custos, e da falta de estrutura e de pessoal para o bom exercício das atividades de regulação sanitária (PRADO, 2008).

Hoje o processo de submissão e aprovação ética dos estudos clínicos passou a ser feito através da “Plataforma Brasil”. A “Plataforma Brasil” é um instrumento importante de base nacional e centralizadora dos registros de pesquisa que envolvem pessoas.

O sistema plataforma Brasil teve como objetivo permitir o envio de documentação por meio virtual e o seu acompanhamento pela *internet* (GOMES; et al., 2012; PLATAFORMA BRASIL, 2014a). O protocolo do projeto de pesquisa deve ser submetido pelo pesquisador responsável ou por uma instituição responsável por ele ou alguém delegada para esse trabalho (PLATAFORMA BRASIL, 2014c). Atualmente o Brasil já possui uma base para registrar os estudos de pesquisa clínica chamados de Registro do Brasil dos Ensaio Clínicos (ReBEC).

O ReBEC é uma entidade de propriedade pública, administrado pela Fundação Oswaldo Cruz, uma organização de pesquisa do governo sem fins lucrativos, e que participa da rede da Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos (do inglês *International Clinical Trials Registry Platform*) da OMS (ICTRP/OMS) como registro primário. Com isso, o sistema Brasil atende também aos pedidos do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) (ReBEC, 2012; OMS, 2013).

## 6 ANÁLISE E DISCUSSÃO

A discussão dos dados e informações obtidas será apresentada a partir da análise e interpretação dos documentos e das percepções dos pesquisadores nacionais que trabalham com pesquisa clínica, considerando a sequência dos objetivos definidos nesta pesquisa. A análise e discussão dos dados serão apresentadas a partir das opiniões de diferentes autores em relação à realidade deste estudo.

### 6.1 REQUISITOS, PROCEDIMENTOS E PRAZOS REGULATÓRIOS DA PESQUISA CLÍNICA.

O desenvolvimento de um estudo clínico está diretamente relacionado à capacidade tecnológica do país. No Brasil, 80% dos estudos relacionados ao desenvolvimento de novos medicamentos são conduzidos por indústrias farmacêuticas multinacionais, em sua maioria indústrias de capital estrangeiro, que superpõe os interesses públicos, visto que toda a infraestrutura e mão de obra qualificada é deslocada para o desenvolvimento de novos medicamentos de interesse da indústria e, as pesquisas voltadas a doenças características da população brasileira são negligenciadas (ZAGO, 2004).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2011), as práticas regulamentares (requisitos) no que se refere a Boas Práticas Clínicas (BPC) permitem que os países adotem práticas semelhantes e/ou diferentes, de acordo com a norma regulatória de cada país. Para Di Pietro (2004) a regulamentação da pesquisa clínica de medicamento novo é um instrumento importantíssimo de natureza social utilizado pelo Estado para garantir eficácia, segurança e qualidade do novo medicamento e também o respeito pelo sujeito da pesquisa clínica. Dessa forma, a “regulação constitui-se como o conjunto de regras de conduta e de controle da atividade econômica pública e privada e das atividades sociais não exclusivas do Estado, com a finalidade de proteger o interesse público”. A realização de testes clínicos ou experimentos em seres humanos visa buscar conhecimento que possa o beneficiar e acima de tudo melhorar a prática médica (LIMA; et al, 2003). As semelhanças nos requisitos para solicitar autorização para realizar pesquisa clínica que os países exigem e fiscalizam, através de inspeções tem como objetivo, garantir as Boas Prática de Fabricação (BPF) e Boas Práticas Laboratoriais (BPL).

O manual que disciplina a Boa Prática Clínica versão harmonizada tripartite (Estados Unidos, Europa e Japão) que foi elaborada pela Conferência Internacional de

Harmonização (ICH) 1996, e dispõe sobre as seguintes definições: Garantia de Qualidade: todas as ações sistemáticas e planejadas que são estabelecidas para assegurar que um estudo seja executado e que os dados por ele gerados sejam documentados (registrados) e relatados de conformidade com as normas de Boa Prática Clínica (GCP) e as exigências regulatórias aplicáveis (ICH GCP, 1996). Controle de Qualidade: técnicas e atividades operacionais adotadas dentro do sistema de garantia de qualidade, utilizadas para assegurar que todos os parâmetros de qualidade relacionados ao estudo tenham sido observados (ICH GCP, 1996).

Segundo Laffont e Tirole (1993) o agente empresarial pode omitir informações ao público, reduzindo a qualidade dos produtos, de modo que sua percepção não seja observável num curto prazo, enquanto o governo continua investindo para que a qualidade seja mantida. Porém a incongruência de informações surge, pois, os produtos com alta qualidade são mais custosos. Deste modo, o reembolso de custos (custo acima do praticado) é a maneira utilizada pelo governo para garantir a qualidade, ou seja, no longo prazo percebe-se que a qualidade está caindo, mas isso não é decorrente dos custos de produção mais elevados e sim de uma escolha do agente, então o regulador vai reembolsar os custos do produtor a fim de manter a qualidade do produto.

Para Bernedt (2008) a semelhança das normas nos requisitos adotados entre os países (Brasil, Estados Unidos da América, Argentina, França) demonstra que agindo de forma harmoniosa internacionalmente, em termos boas práticas clínicas, pode-se garantir a nível local, regional e mundial, que o sujeito tenha autonomia de decisão, sobretudo no que diz respeito ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e que o produto farmacêutico seja produzido com qualidade e segurança.

A excelência em qualidade como requisito para realização de pesquisa clínica é imperativo, mesmo para países em desenvolvimento como o Brasil e a Argentina, que podem possuir seus sistemas éticos e sanitários próprios, com documentos coerentes. Porém, devem estar internacionalmente aceitos se querem participar desse mercado globalizado (THIERS, 2008). A pesquisa clínica é realizada em escala global através de parcerias por empresas farmacêuticas tem interesse com a mundialização desse processo, como componente importante e central nos seus modelos de seus negócios (GLICKMAN, 2009). Para desenvolver essa qualidade, não significa apenas elaborar planejamento operacional, mas atender a um conjunto de estruturas que possa interagir e fazer com que processos integrados resultem em um produto final que atenda a um requisito (LOUSANA, 2013). A IN 04/2009 - ANVISA tem como arcabouço legal a RDC 39/08,

em seu Artigo 8º § 2º, que dispõe que a ANVISA poderá durante a pesquisa clínica, solicitar mais informações aos responsáveis pela sua execução e/ou monitoramento, bem como realizar inspeções nos centros peticionados, verificando o grau de aderência ao regulamento.

Segundo o Documento das Américas, 2005 e do ICH, de 1996, as semelhanças na regulamentação em prol dos requisitos (padrão de excelência na qualidade) representa para o país uma garantia pública de qualidade, segurança e eficácia do produto que está sendo registrado e colocado no mercado por esses motivos, todos os países realizam os procedimentos, respeitando os acordos regionais e internacionais. Outro aspecto importante e que deve ser destacado é que quando o estudo clínico envolve experimentos com medicamentos e produtos para a saúde em seres humanos devem ser submetidos à avaliação de um Comitê de Ética e as autoridades sanitárias para obter autorização para importação de insumos e requer avaliação e aprovação dessas autoridades.

Quanto à harmonização internacional de procedimentos e a pesquisa clínica, o manual de Boas Práticas Clínicas é um documento padronizado e harmonizado tripartite (Estados Unidos, Europa e Japão) que foi elaborada pela Conferência Internacional de Harmonização (ICH) 1996, para que haja harmonização de procedimentos a nível europeu e de certa forma, mundialmente, para que as preocupações éticas e científicas possam ser semelhantes para as diferentes entidades reguladoras.

De acordo com Medeiros (2013) essa harmonização só foi atingida através da Diretiva 2001/20/CE, implementada em 2004, e transposta para a legislação nacional de cada Estado-Membro. Outra questão importante é o tratado MERCOSUL em que Brasil e a Argentina são estados membros que no documento MERCOSUL /GMC /RES NUMERO 65 /2005 SGT número 11 - saúde esses Estados nacionais acordaram a harmonização de suas legislações setoriais e para poderem trabalhar juntos sobre diversos temas entre eles, com produtos farmacêuticos. A partir desse acordo, dados da literatura apontam para a possibilidade de através da pesquisa clínica, haver melhorias do atendimento médico da instituição como um todo.

Para Miyaoka (2008), a presença de infraestrutura adequada, profissionais qualificados, especializados, e o seguimento das boas práticas clínicas, são fatores exigidos e fundamentais para a participação de hospitais em estudos clínicos. A observação desses fatores pode beneficiar a instituição envolvida e seus pacientes.

Segundo Marisa Palácios et al (2015) a participação em estudos clínicos está intimamente associada a uma melhor avaliação, tratamento e acompanhamento dos

pacientes no ambiente hospitalar. Porém, relatam que a sociedade brasileira não pode permitir que todo o processo de testagem desses medicamentos em seres humanos, seja realizado sem a proteção adequada, sobretudo, quando realizado em crianças, adolescentes, população indígena e quilombolas, grupos populacionais indefesos e vulneráveis.

De acordo com Marandola (2004), a pesquisa clínica foi levada pela globalização para a América Latina, assim como para os países do Leste Europeu com sua estrutura e organização, exigem boas práticas e utilização de procedimentos internacionais padronizados. Essas atividades acabam induzindo a formação de competências gerenciais e capacitações tecnológicas que podem ser compartilhadas com outras áreas de empresas e instituições de pesquisa. No que diz respeito aos procedimentos (trâmites) existem diferenças. De um lado Brasil e França que exigem que o projeto seja avaliado primeiro pelo comitê de ética (CEP/ CONEP e CPP) e depois de aprovado, seguirão para agência reguladora (ANVISA e ANSM) enquanto que nos Estados Unidos da América e na Argentina os dossiês podem ser encaminhados simultaneamente para as duas entidades (IRB, FDA) e (CEI, ANMAT) respectivamente.

Já em relação à responsabilidade do patrocinador e do pesquisador existem semelhanças entre os países em termo de regulamento cabendo ao patrocinador, ou seja, não há diferenças significativas. Esses achados sugerem que diferentes motivos podem levar as autoridades de cada país a adotar estratégias. Quanto a ajustes substanciais dos projetos o mesmo se repete, ou seja, todos os países adotam o mesmo procedimento para registrar as alterações como novo projeto ou como um novo calendário para o pedido de autorização.

Sobre a comunicação dos eventos adversos o prazo de vinte e quatro horas para o pesquisador informar ao patrocinador o que ocorreu, e no máximo sete dias para que o patrocinador comunique a agência reguladora e o comitê de ética o fato da ocorrência, é um procedimento comum para todos os países. Harmonizar legislações e coordenar ações entre os Estados, partes referentes à atenção à saúde, bens, serviços, matérias primas e produtos da área da saúde, vigilância epidemiológica e controle sanitário, tem a finalidade de promover e proteger a saúde e a vida das pessoas e eliminar os obstáculos ao comércio regional e à atenção integral e de qualidade, contribuindo desta maneira ao processo de integração (MERCOSUL/GMC/RES N° 06/05). Esse posicionamento corrobora com o raciocínio de (BHUTTA, 2012; GIORGIUTTI, 2013) ao destacar que a consequência de

práticas não éticas ocorreu principalmente durante a Segunda Guerra Mundial, e surgiu a necessidade de normatizar a pesquisa clínica.

Com relação ao prazo regulamentar e a competitividade, Marques (2014) sustenta que a morosidade acontece por conta das análises sanitárias, realizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pela análise ética no Brasil, que requer uma dupla avaliação CEP/CONEP, e que ao fazer duas avaliações de um mesmo projeto perde-se tempo, e o fator tempo é um elemento importante para as empresas competitivas. Para Marandola e colaboradores (2004), no âmbito da ANVISA, os processos têm enfrentado uma espera incompatível com os padrões mundiais, e o Brasil precisa considerar a pesquisa clínica como área estratégica, caso queira receber os crescentes investimentos internacionais, aproveitar os avanços biomédicos para a população e fomentar o desenvolvimento tecnológico do setor.

Na visão de Quental (2006) para que haja o fortalecimento do setor, em benefício dos interesses nacionais, é necessário que todas as instituições do sistema sejam fortes, trabalhem de forma integrada e virtuosa, para minimizar os seus obstáculos. E para que isso ocorra, é necessário capacitar os colaboradores. Para este autor, parte da atual dificuldade nesse campo, parece acontecer em função da escassez de recursos humanos capacitados, sendo necessárias medidas para apoiar a formação e o fortalecimento dos grupos de pesquisa, e empresas de serviços relacionadas, para se reduzir esses prazos. Neste sentido, D'Souza e Sadana (2006) apontam como principais desafios para o funcionamento adequado dos sistemas de pesquisa em saúde, a falta de coordenação entre as instituições de pesquisa; a falta de integração entre produtores e usuários da pesquisa científica; falta de demanda por parte dos formuladores das políticas de saúde, e ausência de acesso a fundos de pesquisa.

A indústria farmacêutica precisa garantir margens de lucro que lhe permita realizar os investimentos necessários à concretização de seus objetivos, pois a investigação de novos medicamentos implica em investir recursos volumosos, envolve riscos financeiros elevados por longos períodos, e ainda está sujeita a uma forte competição. Por isso, a indústria farmacêutica precisa buscar países e mercados, onde as respostas para seus aspectos regulatórios, técnicos e éticos sejam flexíveis, fáceis e rápidos, ou ela se empenha para remover obstáculos à sua atividade. De acordo com Gomes et al. (2011) os principais destinos da internacionalização dos testes clínicos têm sido a Coreia do Sul, China, Índia, Leste Europeu e América Latina. Para Huijstee e Schipper (2011), as principais vantagens competitivas relacionam-se à alta velocidade na

captação de pacientes e o menor custo do teste por paciente, condicionada à disponibilidade de recursos humanos capacitados e regulação adequada. Segundo Gomes et al. (2012), os custos para realizar pesquisa clínica no Brasil, faz deste país, um espaço geográfico muito competitivo, onde os salários, honorários dos profissionais e os valores de procedimentos laboratoriais, são os mais atrativos quando comparado com os países tradicionais (União Europeia, EUA, Japão).

Para Pejovich (1979) e Kahn (1988), a competitividade é uma atividade inerente no mercado sendo de interesse do governo, manter preços baixos e acessíveis à população, não permitindo aumento excessivo dos preços, bem como a qualidade dos produtos ofertados. Contudo a percepção de qualidade é diferente para produtos diferentes. Para o medicamento não é decisão do paciente verificar a qualidade, e por ser produto diferenciado e inelástico não é responsabilidade essa avaliação, cabe o governo atuar como fiscalizador, regulando o nível de qualidade.

Santos (2004) comenta que de um modo geral, todos os passos da investigação em seres humanos se ligam a questões éticas na medida em que o sujeito da investigação e o destinatário dos conhecimentos é, em última análise, o homem situado num certo contexto. As semelhanças representam vantagens para realização de pesquisas nos moldes de parcerias entre países e laboratórios, o que é bom para ambos países. As diferenças implicam nas divergências de procedimentos, o que torna o processo de cooperação mais difícil de se concretizar, significa atrair investimentos nessa área. A pesquisa em medicina tem sempre um determinado contexto social, econômico, cultural e civilizacional, de que é completamente dependente. Pode-se enfatizar que as diferenças de procedimentos significa que países como Brasil e Argentina adotam estratégias para realização da avaliação dos projetos e de análise documental com mais exigências burocráticas, esse processo é um caminho que retarda a liberação dos pareceres e consequentemente torna o país como burocrático para os demais. No que diz respeito a semelhança de procedimento todos ganham seja Estados Unidos da América seja, Brasil, Argentina e ou França uma vez que os tornam países com procedimentos harmoniosos e que possibilita a troca de conhecimento e de trabalhos em parcerias. O seu objeto de aplicação, direta ou indiretamente, é o Homem e a sociedade. Assim, os avanços no conhecimento traduzem-se em benefícios para a sociedade, têm consequências econômicas e repercussão social que levantam questões éticas de extrema relevância, não reunindo o consenso de vários sectores da sociedade.

## 6.2 PRINCIPAIS CAUSAS E IMPACTOS DA PESQUISA CLÍNICA DE MEDICAMENTO NOVO

No cotidiano, as atividades na área de pesquisa clínica para o desenvolvimento de um medicamento novo, independente do país que vivencie esta prática, lidam com várias situações (positivas e negativas) que na maioria das vezes, impedem que estas atividades sejam realizadas de forma satisfatórias e por isso, geram impactos de natureza diversa.

No Brasil, por exemplo, uma das principais causas que impede o desenvolvimento da pesquisa clínica é que a ANVISA, agência reguladora brasileira, não consegue cumprir o prazo estabelecido na sua normatização para aprovação dos projetos de pesquisa clínica, devido a vários fatores (reduzido número de funcionários; excesso de burocracia). Esse atraso ocorre tanto na instância ética, devido a duplicidade de avaliação; quanto na análise sanitária, pelo não cumprimento dos prazos normativos estabelecidos por ela estabelecidos; falta de funcionários suficiente para avaliar os projetos, excesso de burocracia e de integração entre as instituições do sistema. Neste sentido, Marandola et al (2004) comenta que no âmbito de ANVISA, devido a estes fatores, os processos têm enfrentado uma espera incompatível com os padrões mundiais. Para esta autora, o Brasil precisa considerar a pesquisa clínica como uma área estratégica, caso queira receber os crescentes investimentos internacionais, aproveitar os avanços biomédicos para a população e fomentar o desenvolvimento tecnológico do setor.

Porém, um aspecto positivo é que o Brasil conta com várias vantagens competitivas, que podem ser potencializadas por uma política industrial e tecnológica para o setor farmacêutico. A base científica local, a capacidade instalada para medicamentos, a dimensão do mercado, o poder de compra do Estado, o potencial de produção de fármacos, a presença das principais corporações multinacionais e a biodiversidade que podem contribuir para o desenvolvimento e lançamento de novos produtos farmacêuticos em determinados nichos no mercado nacional (PORTELLA; et al, 2011) bastando para isso, encontrar uma forma de atuar e dinamizar o processo de avaliação dos projetos de pesquisa clínica, mostrando ao mundo e aos seus parceiros, a sua potencialidade, dinâmica e empreendedorismo neste setor.

De acordo com alguns autores (DAINESI; GOLDBAUM, 2012; GUIMARÃES, 2006; ZUCCHETTI; MORRONE, 2012) um dos fatores impactantes do Brasil, é que grande parte da população brasileira não tem acesso a tratamento médico fácil, e esta ausência, conduz a população para o aumento na prevalência de doenças. Embora o Brasil, a Rússia e a Índia recebam estudos clínicos crescentes, facilitados pela existência

do sistema público de saúde, que auxilia na seleção e o recrutamento de pacientes (DAINESI; GOLDBAUM, 2012; GUIMARÃES, 2006; ZUCCHETTI; MORRONE, 2012) este fato não é suficiente para oferecer melhores condições de saúde a população brasileira nem melhoria nas condições de trabalho para os pesquisadores que atuam com pesquisa clínica no nosso país.

Já em relação à atuação das agências reguladoras dos demais países, a literatura aponta que um dos principais fatores que aumenta o prazo de aprovação de protocolos de pesquisa clínica internacional no nosso país é a avaliação ética duplicada. No caso dos projetos multicêntricos de origem estrangeira, essa avaliação é quádrupla. O projeto necessita ser aprovado pelo CEP do país de origem, pelo CEP local, pela CONEP e pelo CEP institucional de cada um dos centros que irá participar da pesquisa” (ZUCHETTI, 2012). Isso faz com que o Brasil fique menos competitivo em se tratando de um ensaio clínico que também será conduzido em outros países (RAMOS, 2015).

Causas semelhantes também acontecem com a ANMAT, agência de vigilância sanitária da Argentina, que trabalha com um reduzido número de funcionário. Atualmente a regulamentação de pesquisa clínica se apresenta como um processo rigoroso de burocracia, sobretudo no âmbito da avaliação ética, o que extrapola os prazos que interessa a indústria farmacêutica, e diminui a capacidade do país receber pedidos de estudos clínicos multicentros. Estudos clínicos realizados garantem a evolução da medicina assegurando, assim, a melhora na expectativa de vida dos indivíduos (DAINESI; GOLDBAUM, 2012; RODRIGUES; KESSELRING, 2008; ZAGO, 2004). No caso específico da Argentina, o atraso na aprovação do projeto, mesmo que tenha outros fatores favoráveis torna difícil investimento da pesquisa clínica.

Durante muito tempo, a pesquisa clínica foi conduzida apenas nos Estados Unidos e na Europa, e a partir destes estudos, levada para resto do mundo para a América Latina, e para os países do Leste Europeu, pela globalização. Esse deslocamento foi acompanhado com estrutura e organização exigindo boas práticas e utilização de procedimentos internacionais padronizados (MARANDOLA, et al 2004).

Os EUA e a França por exemplo, são países que têm tradição na regulação da economia, elevado número de funcionários em atividade nas agências reguladoras, principalmente, o FDA, que garante a sua participação no mercado de pesquisa clínica mundial, e essa prática, os fez detentores de experiência, no sistema de regulação de pesquisa clínica de medicamento. E a partir dessas experiências, aos poucos, foi induzindo a formação de competências gerenciais, capacitações tecnológicas,

implantação de centros ou laboratórios qualificados e investimentos em inovação tanto por parte do Estado como da iniciativa privada. Nestes países, a pesquisa clínica contribui com inovações tecnológicas, geração de patentes, empregos direto, produção de medicamentos novos, receita via exportação, impostos para os estados, aumento da riqueza do ponto de vista empresarial e também bem-estar social, pela cura, qualidade de vida dos pacientes, capacitação dos profissionais, e também, pelo desenvolvimento do complexo industrial da saúde.

### 6.3 PERCEPÇÃO DOS PESQUISADORES BRASILEIROS SOBRE A PRÁTICA REGULAMENTAR DA PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL.

Sobre a prática regulamentar da pesquisa clínica na percepção dos pesquisadores brasileiros, o fator “tempo de aprovação” dos protocolos de pesquisa clínica é o entrave que bloqueia as atividades do comitê de ética. Neste sentido, Nishioka e Sá (2006) comenta que as Autoridades Regulatórias estão procurando atender às reivindicações da Indústria Farmacêutica em relação ao tempo de aprovação dos protocolos e reconhecem que este ponto está defasado e vêm colocando em prática algumas soluções como, por exemplo, a publicação da Resolução RDC 39 de 05 de junho de 2008 que aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica.

Segundo Rodrigues (2007) na América Latina, o prazo para avaliação é uma desvantagem, porque dificulta a inclusão de novos voluntários. E este atraso, compromete a aprovação dos projetos, mas, não compromete a classificação do Brasil em termos de quantidade de estudos clínicos conduzidos, quando comparado com países da América Latina. E apesar da regulamentação do Brasil (90 dias) definir prazos menores, os tempos/prazos reais alcançados são ainda maiores. Mesmo assim, o país segue em primeiro lugar no ranking do número de estudos em autorização na América Latina e esse fato ocorre, devido à procura pelo Brasil para pesquisa clínica e também devido a outros fatores como (população diversificada, clima, grandes instituições de ensino e pesquisa, profissionais qualificados, etc.). Neste sentido, Marques (2014) comenta que o número de estudos conduzidos no Brasil pode ser ainda maior se os prazos regulatórios forem menores (MARQUES, 2014).

Apesar de o Brasil possuir centros de qualidade e pesquisadores mundialmente reconhecidos, os órgãos regulatórios demoram, em média, três vezes mais que outros países para análise dos protocolos de ensaios clínicos. De acordo com a Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica (2009), a literatura aponta que um dos principais

fatores que aumenta o prazo de aprovação de protocolos de pesquisa clínica internacional no nosso país é a necessidade de avaliação ética múltipla. No caso dos projetos multicêntricos de origem estrangeira, essa avaliação é quádrupla. O projeto necessita ser aprovado pelo CEP do país de origem, pelo CEP local, pela CONEP e pelo CEP institucional de cada um dos centros que irá participar da pesquisa. Por esse motivo, o Brasil é o país que apresenta o maior tempo para aprovação de um protocolo, e vem sendo esquecido em importantes projetos multicêntricos internacionais.

Nos últimos anos, o Brasil tornou-se um dos três países emergentes mais dominantes, juntamente com Índia e a Rússia. Juntos, esses países atraem um número significativo de terceirização de ensaios clínicos. Para Virk (2010) e Quental-Filho (2006), existem diversos fatores que desempenham um papel fundamental no crescimento da pesquisa clínica no Brasil, como por exemplo, a extensa e diversificada população, muito da qual não tem acesso ao tratamento médico; a existência de um sistema público de saúde, que facilite o recrutamento do paciente e seu acompanhamento; alta incidência das doenças mais prevalentes nos países desenvolvidos, alta taxa de recrutamento e de permanência de pacientes nos ensaios clínicos; normas éticas de pesquisa compatíveis com os outros países.

Calixto e Siqueira (2008) comentam que existem diversos obstáculos que dificultam o processo de desenvolvimento de novos fármacos pelas indústrias farmacêuticas brasileiras. Dentre eles, os autores destacam os altos custos; o longo processo de maturação dos projetos de P&D, a pouca experiência na área de inovação tecnológica, além dos riscos de desenvolver fármacos já presentes no mercado.

Sobre as estratégias de ação que o governo poderia adotar para aumentar o número de pesquisas clínicas no país, os pesquisadores comentaram algumas possibilidades como a descentralização da ANVISA para os principais centros de excelência em pesquisa clínica; a uniformização e centralização das normas e regulamentos sobre pesquisa clínica; e a alocação de recursos para inovação tecnológica.

Várias são discussões éticas sobre a remuneração ou não, dos participantes em pesquisas clínicas. Apesar dos importantes benefícios que a pesquisa clínica proporciona, a pesquisa financiada pela indústria farmacêutica influencia de maneira marcante a prática médica. Além desse aspecto, é importante lembrar que a legislação brasileira não permite o pagamento de voluntários, mas, apenas o ressarcimento de despesas relacionadas aos estudos, como transporte e alimentação o que sem dúvidas, torna a realização dos estudos

clínicos mais barato, principalmente, quando esta prática é comparada a de outros países, que remuneram os voluntários.

Sobre esse assunto, Lemmens (2001), comenta que questão da remuneração de participantes em pesquisas clínicas, geralmente, conduz à reflexão sobre o problema da indução coercitiva, que é definida como a provisão de incentivos em níveis elevados, capaz o suficiente de minar a capacidade do participante de agir em defesa de seus melhores interesses, acarretando o risco de ser submetido a sérios danos. Valores remuneratórios elevados podem prejudicar a avaliação de eventuais danos decorrentes da pesquisa por parte dos participantes, notadamente, quando se trata de pessoas que vivem em condições de pobreza. Para Ashcroft (2001) o participante da pesquisa clínica não deve ser beneficiado, com o pagamento em dinheiro por sua participação, mas sim o seu responsável e para evitar que esse tipo de participante se torne um bem, na opinião deste autor, os responsáveis legais também não devem ser remunerados. Na legislação brasileira é proibido o pagamento de remunerações ao sujeito da pesquisa. No caso de países com desigualdade de renda de forma acentuada onde possa existir população em condições de vulnerável este instrumento não pode seguir adiante correndo o risco de venda de corpos ou parte dele com finalidade de retorno financeiro o que distorce os princípios de autonomia, respeito e liberdade principais pilares da ética em estudos envolvendo seres humanos.

A resolução CNS 466/2012 do Ministério da Saúde estabelece a possibilidade de se ofertar quantia financeira a participante de pesquisas clínicas de fase I ou de bioequivalência, e a Constituição Federal de 1988 assenta a vedação absoluta de comercialização do corpo humano. Em países onde é permitido o pagamento de sujeitos de pesquisa, observa-se que nem sempre existem parâmetros para se estabelecer esse valor e nem diretrizes/ normas a serem seguidas. Existem estudos que indicam que se leva em consideração o tempo dispensado para a pesquisa, despesas de viagem e as inconveniências (DOMINGUES; et al, 2012).

A realização de pesquisa clínica requer toda uma logística cuja complexidade é inerente à qualidade e segurança que lhe é exigida. O desenvolvimento da pesquisa básica, as exigências para aprovação dos estudos, a necessidade de respeitar os princípios das BPC estabelecidos pelas diversas entidades reguladoras, a busca pela harmonização internacional dos procedimentos, a dificuldade de financiamento, o recrutamento e retenção de doentes, assim como a articulação entre os vários laboratórios e profissionais

de saúde envolvidos, representam alguns dos desafios que o pesquisador tem de enfrentar para atender aos objetivos da pesquisa clínica.

A comparação da regulamentação da pesquisa clínica de medicamento novo, entre o Brasil, Estados Unidos da América, Argentina e França, permitiu a percepção de que o Brasil tem considerável avanço nas normas regulamentares, embora, a sua operacionalização, ainda precise ser aprimorada, para que o país possa participar dos grandes centros de pesquisa e competir com multicentros, sobretudo com empresas farmacêuticas internacionais.

As principais causas de atraso na avaliação de projetos da pesquisa clínica de medicamento realizado no Brasil, podem ser encontradas no trabalho de GOMES et al., 2015. Estes autores apontam como causas do baixo número de autorizações de pesquisa clínica de medicamento no país, o prazo de análise regulatória realizado pela ANVISA; os prazos de avaliação do projeto ênfase questão ética (CEP, CONEP), a fraca capacidade de elaboração de protocolos clínicos; a deficiência na infraestrutura dos estudos clínicos na fase I e a demanda nacional incipiente. Essas causas, além de prejudicar o país no âmbito da competitividade, vão de encontro com a percepção dos pesquisadores nacionais sobre a matéria.

O Brasil tem se especializado na execução de ensaios clínicos de fases III e IV (cerca de 70% do total). É importante a capacitação de profissionais de saúde e acesso da população a medicamentos, esse é um estágio que envolve menor conhecimento aplicado segundo (GOMES; et al., 2015). Brasil mesmo tendo fatores positivos (recrutamento de pacientes; existência de centros de referência; custos menores que centros tradicionais, profissional qualificado e Legislação ética e regulatória compatível com a internacional) é necessário reduzir o prazo na avaliação de projeto de pesquisa clínica. Caso isso não ocorra, o Brasil pode perder para países como Argentina, Rússia, Índia e a China que podem ser vistos como concorrentes e mais competitivo nesse mercado. A dificuldade de o Brasil realizar avaliação do projeto de pesquisa clínica com tempo regulamentado e reduzido se deve entre outras coisas ao conjunto de fatores que acontecem no âmbito do CEP/CONEP e na própria ANVISA.

No âmbito ético, destaca-se a duplicidade de avaliação do projeto de pesquisa entre o CEP e CONEP que ocasiona perda de tempo; a dificuldade de acesso a Plataforma Brasil para ajustes do projeto, inclusão ou alimentação de informações. Por esses motivos, durante este processo, os pesquisadores não mantêm contato direto com o CEP, ou seja, os pedidos de informações são atendidos dias após a sua solicitação, gerando atraso na

avaliação dos projetos e conseqüentemente, demora na liberação do parecer de avaliação da pesquisa clínica. Neste sentido, alguns autores (BARBOSA, 2010; BARBOSA; et al., 2012) pressupõem a necessidade de uma reflexão cuidadosa e sistemática, sustentada sob dois pilares fundamentais: na relevância da pesquisa e suas conseqüências para todas as partes envolvidas, colocando os participantes na condição de cidadãos; e a ciência sob o crivo da sociedade, que deve ser beneficiada pelas pesquisas.

No que tange a avaliação ética, pode-se afirmar que apesar da Resolução 466/2012, que trata de pesquisas com seres humanos, apresentar inovações de conteúdo, ainda existem pontos obscuros nas questões relacionadas aos participantes da pesquisa, além do moroso processo de avaliação dos projetos. Desta forma, fica evidente, que enquanto não se modificar o modelo adotado no Brasil para análise e aprovação dos projetos do ponto de vista ético, o atraso na aprovação regulatória das pesquisas clínicas poderá chegar a três vezes mais o tempo utilizado para o mesmo fim, em países da América do Norte e Europa (GEHRING, 2014; HUIJSTEE, 2013).

Esse fato se torna muito angustiante e preocupante para os pesquisadores e patrocinadores, pois resulta não apenas em pouco retorno científico, mas também em entraves para apoio financeiro de pesquisas, com repercussões na economia e na qualidade de vida dos pacientes. Outro importante passo é a implementação do instituto da aprovação tácita: caso a autoridade reguladora não se manifeste no prazo regulamentar de 60 dias, o projeto deve ser considerado aprovado automaticamente, a exemplo do que ocorre por determinação legal em todos os países da União Europeia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012) e nos EUA. De acordo com (LOPES JUNIOR; et al., 2016) é necessário que as normas regulamentares de investigações com seres humanos sejam gerenciadas por sistema com capacidade operacional de resolução, considerando as especificidades das diferentes áreas do conhecimento. Pode-se afirmar que estabelecer a descentralização do Sistema CEP-CONEP, isto é, a delegação total da aprovação de projetos ao CEP, e restringir a competência do CONEP somente à supervisão, fiscalização e instância recursal, como medida principal da reforma a ser operada, para reduzir as ineficiências que representam obstáculos ao desenvolvimento pleno da capacidade brasileira de produção de conhecimento (MS, 2010). Sobre a necessidade de minimização do prazo de avaliação de projetos no comitê de ética, é urgente que as instituições que abrigam o comitê de ética permitam a redução ou compensação de horas trabalhadas dos técnicos nas atividades de avaliação ética em horas somadas no âmbito geral das cargas horárias nas suas instituições lotadas e de origem, permitindo que esse pesquisador, técnico

dedique mais tempo nessa tarefa e não ser vista como apenas trabalho voluntário coisa que acontece nos dias atuais. Os planos gerais das cargas horarias devem incluir no mínimo 6 horas semanais para essa atividade e não para uma eventual participação em reunião dos avaliadores (uma vez por mês como ocorre hoje) podendo participar o titular ou seu suplente, esse processo nesta forma leva uma avaliação que pode ser feita em 30 dias para 90 dias ou mais como determina atual regulamento.

A Diretiva Européia que inclui a França, recentemente revisada (Abril-2014) disponibiliza de 30 a 45 dias para avaliação dos comitês de ética pela Comissão de Proteção de Pessoas CPP - na França, com direito a um único questionamento, suspendendo-se o prazo de avaliação, enquanto o questionamento não for respondido pelo pesquisador. Essa estratégia, evita que os pesquisadores sejam prejudicados por questionamentos destinados a ganhar tempo e também, que haja a possibilidade de utilização de múltiplos questionamentos para discriminar pesquisadores/centros. Tradicionalmente, os patrocinadores internacionais selecionam países para realizar seus estudos clínicos tomando como critério fundamental, a qualidade no sistema de revisão ética que leva em consideração o controle e a segurança dos sujeitos da pesquisa.

Em relação a avaliação sanitária dos projetos que é realizada pela ANVISA, existe demora pelo fluxo mais longo, quando comparado com EUA, França e a Argentina para se processar de projeto/ desenho de pesquisa até a sua análise e avaliação propriamente dita. A ANVISA por ser autoridade com competência para emitir pareceres, construir e formular resoluções assim como responsável / operacional das análises e avaliações do projeto, deveria ser alvo de maior acompanhamento dentro de sistema nacional de regulação de pesquisa clínica de medicamento. Sabe-se que as indústrias farmacêuticas investem recursos com objetivo de obter lucros nos seus negócios, e esse processo as tornam necessariamente competitivas na busca de eficiência dos seus recursos investidos e também, as tornam controladoras de tempo /prazo para alcançar as metas e os objetivos traçados. A avaliação do projeto de pesquisa clínica realizada pela ANVISA mostrou-se na percepção dos pesquisadores muito burocrática e centralizadora e essa característica contradiz com os objetivos da indústria farmacêutica mundial.

A pesquisa clínica possui natureza competitiva, e no mercado da indústria farmacêutica (multinacionais), quanto mais rápida forem realizados os processos relacionados à aprovação do projeto de pesquisa clínica, mais rapidamente, o medicamento produzido será comercializado, e o investimento financeiro, retornado ao investidor. Para Nishioka (2006), países com aprovação mais rápida, como por exemplo,

os do leste europeu, são mais atrativos para sediar pesquisas clínicas de novos fármacos. No entanto, o destino para realização da pesquisa clínica tem sido a internacionalização para países como Coreia do Sul, China, Índia, Leste Europeu e América Latina, cujas principais vantagens competitivas relacionam-se à alta velocidade na captação de pacientes e ao menor custo do teste por paciente, condicionada à disponibilidade de recursos humanos capacitados e regulação adequada (HUIJSTEE; SCHIPPER, 2011).

No Brasil, a ANVISA tem sido bastante criticada por pesquisadores, patrocinadores, e por entidades não governamentais (ALIANÇA BRASIL, SBPPC, ABRACRO, INTERFARMA), pela morosidade na avaliação de seus projetos e embora as autoridades reguladoras tentem atender às reivindicações do setor industrial farmacêutico, o tempo de avaliação dos protocolos e projetos de pesquisa ainda é um entrave, no desenvolvimento das pesquisas clínicas, no segmento da saúde. Sobre esse fato, pesquisa realizada por Rodrigues (2007) já apontava que no Brasil e na Argentina os prazos são mais amplos, quando comparado com países da América Latina (México, Colômbia, Chile e Uruguai). Neste sentido, vários são os motivos que têm contribuído para que o trabalho da ANVISA seja visto de forma negativa, entre eles, o baixo número de autorizações de pesquisa clínica; a demora na liberação da avaliação dos projetos de pesquisa; resoluções difusas e dispersas; excesso de burocracia nos procedimentos para solicitar a realização da pesquisa clínica; número de funcionários insuficiente para atender as demandas, imprevisibilidade nos processos e o atraso das avaliações (CEP, CONEP) tornam o Brasil, um país não atraente e pouco competitivo para realização de investimentos de pesquisa clínica.

De acordo com esta realidade, na percepção dos pesquisadores e técnicos brasileiros investigados, o Estado deveria adotar ações para aumentar o número de pesquisas clínicas no Brasil e por sua experiência no segmento da saúde, sugerem como ações importantes a serem implementadas, a descentralização da atuação da ANVISA em todo o território brasileiro, sobretudo, nos Estados onde as pesquisas farmacológicas são tradicionalmente reconhecidas; na uniformização e centralização das normas regulatórias sobre a pesquisa clínica, que inclusive, já foi e está sendo discutido no Senado Federal do Brasil por iniciativa da senadora Ana Amélia Lemos, do Rio Grande Sul em seu projeto de lei 25/2015. Com a adoção destas ações, o Brasil passaria a ser beneficiado com a sua inserção no mercado da indústria farmacológica e impulsionado por esta motivação, deveria investir na capacitação de seus profissionais e técnicos da saúde,

oferecendo-lhes melhores condições para atuarem com pesquisa clínica de medicamentos, na análise, avaliação sanitária e econômica dos projetos de pesquisa.

Diante deste contexto e descobertas, fica evidente a contribuição desta pesquisa para o país, para os pesquisadores, técnicos, agências regulatórias, comitês de ética, e a população em geral, que nos permitiu observar e conhecer aspectos positivos e negativos da pesquisa clínica brasileira e a partir destas constatações, buscar caminhos e ações para melhorar a qualidade de seus trabalhos no que se refere as normas e procedimentos regulatórios.

O desenvolvimento desta pesquisa permitiu identificar as regulamentações brasileiras sobre pesquisa clínica de medicamento e descobrir que as normas de procedimentos gerais, caminham em sintonia com a legislação mundial nos aspectos requisitos e procedimentos, quando se trata de solicitar a realização de pesquisa clínica. Essa forma de agir confere ao país a excelência na qualidade, segurança e confiabilidade nos trabalhos de pesquisa clínica, e expressa à sintonia e harmonização internacional nos procedimentos do país sobre esse processo. Por outro lado, revelou a deficiência operacional no cumprimento de prazo para realizar análise e avaliação do projeto de pesquisa clínica, tem gerado impactos negativos para o país (redução de número de solicitação de pedido para realização de pesquisa clínica), por parte dos patrocinadores internacionais para estudo de natureza multicentros.

Esta pesquisa também mostrou que é importante ter vantagens positivas nos estudos clínicos, e que é necessário, que os agentes participantes do sistema de regulação (CNS, MS, ANVISA, CEP, CONEP) troquem mais informações sobre os obstáculos vivenciados no cotidiano, com vista a buscar soluções para saná-los. A gestão do processo de regulação e a organização do sistema devem trabalhar juntos para corrigir eventuais descompassos. Os operadores do sistema CEP/CONEP/ANVISA, devem dialogar para em conjunto, encontrar formas de valorizar e incentivar a participação de seus avaliadores, estimulando-os a participarem das atividades dos comitês de ética de forma mais efetiva, retribuindo o seu compromisso profissional não necessariamente pelo recebimento de uma possível gratificação, mas, reconhecendo o tempo de trabalho dedicado, em sua carteira profissional de trabalho, como tempo serviço.

Pois, se o trabalho voluntário destes profissionais gera benefícios para os pacientes, para a sociedade, para a economia e trazem avanços tecnológicos, todos ganham e todos perdem quando a gestão do sistema de regulação deixa a desejar. Portanto, espera-se que a regulamentação da pesquisa clínica implementada no Brasil,

além de estar em sintonia com a comunidade internacional, a sua operacionalização seja mais efetiva e eficiente, com vista a contribuir para o desenvolvimento da medicina e em particular, para novos tratamentos.

## 7 CONCLUSÃO E SUGESTÕES

### 7.1 CONCLUSÃO

A pesquisa clínica de medicamento novo é de fundamental importância, por permitir que os pesquisadores investiguem novas estratégias terapêuticas para tratamento, cura e diagnóstico de enfermidades que acometem à população, que busca a qualidade, segurança e eficácia no medicamento produzido e comercializado, a cura para suas enfermidades, aumentando assim a expectativa de vida dos pacientes. Há necessidade da regulamentação impõe-se, uma vez que o processo de pesquisa e desenvolvimento do medicamento novo envolve riscos e benefícios e para prevenir eventuais riscos o Brasil e os países investigados fazem exigências e fiscalizam todo o processo com vista a garantir eficácia, qualidade e segurança do produto e a segurança do participante da pesquisa.

Todos os países investigados (Brasil, Argentina, EUA, França), respeitam os requisitos - princípios de Boas Práticas Clínicas, e esta ação, representa adoção de práticas que conduzem a excelência na qualidade no processo de fabricação, produção, e respeito aos princípios éticos, sobretudo para com o sujeito da pesquisa clínica.

Os procedimentos operacionais regulamentares investigados e necessários para realizar pesquisa clínica, apresentam mais similaridade de normas entre os países e vão de encontro à harmonização internacional de procedimentos definidos pela Europa, Japão e EUA, pela International Conference on Harmonization Regulation (CIH) de 1996, pelos princípios Boas Práticas Clínicas e do documento das Américas de 2005.

No Brasil e na Argentina os prazos efetivos e os prazos regulamentares definidos por esses países para avaliação dos projetos de pesquisa clínica são mais elevados em comparação com os prazos dos EUA e da França. Essa realidade diminui a possibilidade de realização de estudos multicentros no Brasil e na Argentina, uma vez que não atendem os interesses dos grupos econômicos da indústria farmacêutica internacional em relação à rapidez nos processos de avaliação dos projetos.

O Brasil, apesar de apresentar prazos dilatados comparativamente com países pesquisados, ocupa o quarto lugar entre os países que têm maior capacidade de atrair investimentos em pesquisa clínica, depois dos EUA, o que se deve ao tamanho de mercado, diversidade de étnica, excelente capacidade técnica e baixo custo para realização de testes clínicos.

As principais causas que contribuem para o atraso na avaliação dos projetos de pesquisa clínica no Brasil são excesso de burocracia administrativa – e de normas tais

como, portarias, resoluções, atos administrativos, número reduzido de funcionários, duplicidade de avaliação ética. Essas causas têm como consequência impacto econômico, social e tecnológico desfavoráveis que dificulta a atração de estudos clínicos no país, gerando perda de investimentos no setor no geral, diminuição de acesso à troca de conhecimento científico e de capacitação dos profissionais da saúde, além de inviabilizar os pacientes do país a terem acesso a novas drogas inovadoras.

Foi constatado também que o perfil dos pesquisadores brasileiros que trabalham com a área é caracterizado por profissionais qualificados (especialistas, doutores, pós-doutorado) a maioria trabalha no setor público, sendo a maioria do sexo masculino, com faixa etária de 31 a 40 anos, com experiência na área de pesquisa clínica entre 6 a 10 anos.

No Brasil, os projetos de pesquisa clínica são submetidos a duas avaliações éticas (CEP/CONEP). Na percepção dos pesquisadores brasileiros, este procedimento gera duplicidade na avaliação, demora no prazo de análise, e dificulta a liberação do parecer final do projeto; O processo para solicitar a realização da pesquisa clínica é excessivamente burocrático. Lento na avaliação ética e lento na avaliação sanitária por parte da ANVISA.

Na percepção dos pesquisadores brasileiros, as ações de ANVISA são suficientes para garantir qualidade, segurança e eficácia do produto e concordam que esta agência, deve utilizar inspetores independentes credenciados a este órgão para prestação de serviços. Em suma, os pesquisadores brasileiros atribuem a causa do baixo número de pesquisa clínica no país, em primeiro lugar ao atraso na avaliação dos projetos e em segundo existência de normas e regulamentos dispersos. Eles sugerem como ações do governo para aumentar o número de estudos clínicos no país a descentralização da ANVISA para os centros tradicionais de pesquisa clínica mais próxima, além da uniformização das normas e regulamentos.

## 7.2 SUGESTÃO

Por tudo visto nesta pesquisa, em relação à **atuação do sistema de regulação de pesquisa clínica**, o governo brasileiro precisa adotar medidas mais efetivas para simplificar e desburocratizar o processo de análise de avaliação dos projetos de pesquisa clínica de medicamento;

Incentivar diálogo entre agentes do sistema de regulamentação de pesquisa clínica se empenhar na organização e gestão da regulamentação, aperfeiçoar a estrutura,

coordenação e supervisão existente, e incluir esta temática como prioridade, na agenda nacional de desenvolvimento econômico e social do país.

É imperativo que os atores e instituições diretamente envolvidos no processo do Brasil (CEP/ CONEP/ ANVISA/MS e CNS) e os indiretamente-entidades de classe, Sociedade Civil organizada trabalhem em sintonia e em permanente diálogo para socializar os obstáculos e encontrar saídas que possam agilizar os processos protocolados.

Quanto à **atuação da ANVISA**, faz-se necessário a atualização permanente das regulamentações, em relação aos procedimentos operacionais, necessários para pleitear avaliação de projetos sem prejuízo nas regras fundamentais internacionalmente aceitas; Monitorar os projetos desde sua entrada no sistema (ANVISA) até a emissão de parecer técnico em relação análise e avaliação sanitária do projeto para detectar possíveis gargalos;

Criar um mecanismo de *feedback* entre os setores da ANVISA e o pesquisador responsável pelo projeto, para uma eventual correção, ajuste ou para eliminar possíveis dúvidas, erros e omissões que o projeto possa ter.

No que diz respeito à **atuação do sistema CEP e CONEP**, é necessário que os técnicos avaliadores voluntários estejam em mesma sintonia de objetivos com Ministério da Saúde e se necessário Ministério de Planejamento do país, dada à importância e força do setor economia da saúde, com o objetivo de dar maior brevidade na avaliação dos projetos aí protocolados;

É recomendável que as horas trabalhadas pelos avaliadores no comitê de ética sejam contabilizadas ou atribuídas uma carga horária disponibilizada para que o pesquisador da instituição a eles vinculada possa efetuar a redução da carga horária obrigatória profissional em 30% no seu local de lotação, com vista a possibilitar que este pesquisador possa participar de forma mais efetiva das reuniões regulares e extraordinárias do comitê tendo em vista agilizar a avaliação dos projetos;

Que o avaliador ao receber o projeto de pesquisa clínica para avaliação, possa priorizá-lo e dedicar mais tempo para sua análise técnica e metodológica e fazer o seu acompanhamento;

Que seja eliminada a duplicidade de avaliação de projetos, salvo em casos especiais como questões ligadas à célula tronco, setores populacionais do país em condições de indefesos. Os projetos avaliados pelo CEP local deverão seguir seu curso normal junto com a documentação para a ANVISA.

## REFERÊNCIAS

- ACCETTURI, C.; LOUSANA, G. **Pesquisa Clínica no Brasil**. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.
- ACHILLADELIS, B. Innovation in the pharmaceutical industry. *In*: Landau, R., Achilladelis, B., Scriabine, A. Eds, Pharma- Ž. Ceutical Innovation. **Chemical Heritage Press**, Philadelphia, 1999.
- ACHILLADELIS, B.; ANTONAKIS, A. **The dynamics of technological innovation: the case of the pharmaceutical industry**. Amsterdam: Research Policy, n. 30, p, 535-588. 2001.
- AGUIAR, D. F.; CAMACHO, K. G. O cotidiano do enfermeiro em pesquisa clínica: um relato de experiência. São Paulo: **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 44, n. 2, 2010. p. 526-530.
- AIRTH, F. O princípio da legalidade e o poder normativo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no âmbito do Estado Democrático de Direito. *In*: DELDUQUE, M. C.; ROMERO, L. C. (Orgs.). **Produção normativa em saúde: políticas setoriais e regulação**. Brasília: Senado Federal. 2012. p. 79-100.
- AKEZA, E.; FREGNI F.; AULER, Junior J.O. The past, present and future of clinical research. **Clinics**, São Paulo, 66(6):931-2, 2011.
- ALEXANDRINO, M.; PAULO, V. **Direito administrativo descomplicado**. 18. ed. São Paulo: Método, 2010.
- ARRAIS, P. S. P. **Medicamentos: consumo e reações adversas** - um estudo de base populacional. Fortaleza: Edições UFC, 2009.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CRO. **Entenda a pesquisa clínica**, 2010. Disponível em: <http://www.abracro.org.br/br/pesquisa-clinica/entenda-a-pesquisa-clinica/pesquisa-clinica-o-que-e>. Acesso em: 20 set. 2017.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE MEDICINA FARMACÊUTICA, 2018. Disponível em: <https://www.sbmf.org.br>. Acesso em: 12 jun. 2018.
- AVILA, J. P. C. O desenvolvimento do setor farmacêutico: a caminho de uma estratégia centrada na inovação. **Revista Brasileira De Inovação**, São Paulo, v. 3, n.2, 2004.
- BALDWIN, R.; CAVE, M. **Understanding regulation: theory, strategy and practice**. Inglaterra: Oxford University Press, 1999.
- BALDWIN, R.; LODGE, M.; CAVE, M. **Oxford Handbook on Regulation**. Oxford Inglaterra: Oxford University Press, 2010.
- BARBOSA, A. S. *et al.* A Resolução 196/96 e o sistema brasileiro de revisão de pesquisas envolvendo seres humanos. **Revista Bioética**, Brasília, DF, v. 19, n.2, 2011.
- BARROS, B. T. **Fusões e Aquisições no Brasil – Entendendo as Razões dos Sucessos e Fracassos**. São Paulo: Ed. Atlas. 2003.

BECK, E. **Global pharma market outlook**. IMS HEALTH. 2013. Disponível em: <http://www.apteka.ua/wp-content/uploads/2013/09/8-EBeck.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2017.

BECK, E. **Global pharma market outlook**. IMS HEALTH, 2013. Disponível em: <<http://www.apteka.ua/wp-content/uploads/2013/09/8-EBeck.pdf>> Acesso em: 15 abr. 2017.

BENJÓ, I. **Fundamentos de Economia da Regulação**. Rio de Janeiro: Thex Editora, 2010.

BERMUDEZ, J. Medicamentos genéricos: uma alternativa para o mercado brasileiro. **Caderno De Saúde Pública**, Rio De Janeiro, v. 3, n. 10, p. 368-378, 1994.

BLANCHARD, A. Clinical research in Latin America: an updated overview on rules and regulations. **The monitor**, Sarajevo, 26 (5): 27-32, 2012.

BORFITZ, D. Planning for Growth in Latin America. **Center Watch**, 8(12): 3-8, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde – Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997**. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251\\_07\\_08\\_1997.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html). Acesso em: 18 jun. 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde. **Resolução RDC número 26, 17 de dezembro de 1999**. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 1999.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde. **Resolução da Diretoria Colegiada no 140, de 29 de maio de 2003**. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2003.

Brasil. Lei 9 782/ 1999. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L9782.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm) Acessado abril de 2016

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Emerging market for clinical trials in Brazil: improved guidelines from Anvisa and Conep are shortening the regulatory approval process and advancing the market**. GBI Research, 2011. Disponível em: <http://www.marketresearch.com/product/sample-6428746.pdf>. Acesso em: 28 set. 2017.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Vigilância em Saúde / Conselho Nacional de Secretários de Saúde**. Coleção Para Entender a Gestão do SUS, v. 6, parte II, Brasília, 2011.

BRASIL. CNS. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução no 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**. Brasília: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 112, Seção 1, 2013. p. 59 – 61.

BRASIL, CNS. Conselho Nacional de Saúde. **RESOLUÇÃO RDC Nº 9, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2015**. Regulamento para a realização de ensaios clínicos com

medicamentos no Brasil. Brasília: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Brasília: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 2012. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466\\_12\\_12\\_2012.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html). Acesso em: 15 nov. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996**. Brasília: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 1996. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/1996/reso196.doc>. Acesso em: 24 fev. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997**. Brasília: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 1997. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/LEIS/L9434.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9434.htm). Acesso em: 16 nov. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Constituição da República Federativa do Brasil, de 5 de outubro de 1988**. Brasília: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 1988.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução no. 466/12**. Brasília: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 2012. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2017.

BROWN, E.T.; BRADY, B.H.G. **Rock Mechanics for Underground Mining**. Londres: Chapman & Hall, 1993.

BUTTON, K. Market and Government Failures in Environmental Management. In.: BUTTON, K.; PITFIELD, D. (Eds.). **Transport Deregulation: An International Movement**. Londres: Macmillan, 1991.

CALIXTO FILHO, S. **Regulação da Atividade econômica**. Rio de Janeiro: Malheiros editora, 2008.

CALIXTO, J.B.; SIGUEIRA Jr, J.M. Desenvolvimento de medicamento no Brasil: Desafios. **Gaz. Med. Bahia**, Bahia, 2008.

CAPANEMA, L.X.L.; PALMEIRA FILHO, P.L. **Indústria farmacêutica brasileira: reflexões sobre sua estrutura e potencial de investimentos**. Rio de Janeiro: BNDES Setorial, 2007. p.165-206.

CARVALHO FILHO, J.S. **Manual do Direito Administrativo**. Rio de Janeiro: Lumen Juris, 2008.

CARVALHO, C. E. V. **Regulação de serviços públicos: na perspectiva da constituição econômica brasileira**. Belo Horizonte: Del Rey, 2007.

CARVALHO, F. "Sobre ordem, incerteza e caos em economia". **Revista Brasileira de Economia**, Rio de Janeiro, 48 (2), abril/junho de 1994.

CARVALHO, E. C. A pesquisa clínica e algumas estratégias para seu fortalecimento. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 19, n. 1, jan-fev. 2011.

CASTELLS, Manuel. **A sociedade em Rede**. São Paulo: Paz e Terra, vol 1, 2012.

CASTILHO, E. A.; KALIL, J. “Ética e pesquisa médica: princípios, diretrizes e regulamentações”. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 38, n. 4, p. 344-347, 2005.

CHALITA, G. **Vivendo a Filosofia**. 3. ed. São Paulo: Ática, 2007.

CHESBROUGH, H. W. **Open Innovation: The new imperative for creating and profiting From Harvard**. Cambridge: Business, 2006.

CHURCHILL, G. A. J.; PETER, J. P. **Marketing: criando valor para os clientes**. 2. ed. São Paulo: Saraiva, 2005.

COOPER, D. R.; SCHINDLER, P. S. **Métodos de pesquisa em administração**. 7. ed. Porto Alegre: Bookman, 2003.

COSTA, E.A. Fundamentos da Vigilância Sanitária. In: COSTA, E.A.; AITH, F.; MINHOTO, L.D.; *et al.* **Vigilância Sanitária: temas para debate**. Salvador: EDUFBA, 2009. p.11-36

CSILLAG, C.; SCHOR, N. O pesquisador-médico: da academia às parcerias. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, 45(2): 152-56, 1999.

DAFT, R. L. **Administração**. ed. 6. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2005

DAINESI, S. M. Agilizando o processo regulatório de estudos clínicos no Brasil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 51, n. 3, 2005.

DAINESI, S. M.; GOLDBAUM, M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 58, n. 1, p. 2-6, 2012.

DAS, A. Pharmaceutical industry and the market: The case of Prozac and other Antidepressants. **Asian Journal of Psychiatry**, Amsterdã, v.4, p. 14-18, 2011.

DAVIDSON, A. J.; O'BRIEN, M. Ethics and medical research in children. **Paediatr Anaesth**, Nova Iorque, v. 19, n. 10, p. 994-1004, 2009.

DINIZ, Debora; *et al.* **Ética em Pesquisa: Temas Globais**. Brasília: Unb, 2008.

DOMINGUES D., JAWARA, M., MARTINO, N., SINAI, N., GRADY, C. Commonly performed procedurs in clinical research: a benchmark for payment. **Contemporary Clinical Trials**, Nova Iorque, 33:860-8, 2012.

DREWS, J. Drug Discovery: A Historical Perspective. **Science**, Washington, 287, 1960-4, 2010.

EDITORIAL. **Right-to-health responsibilities of pharmaceutical companies**. Reino Unido: Lancet, 2009;373,1998.

EMA, Agência Europeia para Avaliação de Produtos Medicinais. **Unidade de Avaliação de Medicamentos Humanos**, 1997. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/gcport.htm>. Acesso em: 18 set. 2017.

ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration. **Guidances - Cooperative Research - Information Sheet**, Missouri, 2011.

EUDRALEX. **Aggiornamento Regolatorio Compliance GMP e regolatoria: novità e aggiornamenti**. Milano, 2018.

FILHO, P. L. P; PAN, S. S. K. **Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas**. Rio de Janeiro: BNDES Setorial, n. 18, p. 3-22, set., 2003.

FRENKEL, J. O mercado farmacêutico brasileiro: evolução recente, mercados e preços. *In*: NEGRI, G.; BIASOTO, G. Campinas: **Radiografia da Saúde**. IE/NEIT/UNICAMP/MCT/FINEP, 2002.

FREEMAN, C.; PEREZ, C. "Structural crises of adjustment, business cycles and investment behaviour". *In*: DOSI, G.; FREEMAN, C.; NELSON, R.; SILVERBERG, G.; SOETE, L. Pinter, **Technical Change and Economic Theory**, Londres, p.38-66, 1998,

FRIEDMAN, L.; FURBERG, C.; DEMETS, D. Blindness. **In Fundamentals of clinical trials**, London: Springer ed. 4., 2010a.

FRIEDMAN, L.; FURBERG, C.; DEMETS, D. Reporting and interpreting of results. **Fundamentals of clinical trials**. London, ed.4., 2010b.

FROST SULLIVAN MARKET INSIGHT. **Clinical Outsourcing: The New Status Quo**. Singapore shifting to a specialized CROs market. Nov. 2010. Disponível em: <http://www.frost.com/prod/servlet/market-insight-print.pag?docid=213988299>. Acesso em: 10 nov. 2016.

FUCH, M. P; VILHA, A. M. **Inovação Tecnológica: da definição a ação**. Ed. UFABC. São Paulo: Contemporâneos: Revista Artes e Humanidade. n.9, 2012.

GADELHA, C. A. G. Desenvolvimento e saúde: em busca de uma nova utopia. **Saúde Debate**, São Paulo: v. 19, n. 71, p. 326-327, 2007.

GADELHA, C. A. G.; MALDONADO, J. M. D. V. O papel da inovação na indústria farmacêutica: uma janela de oportunidade no âmbito do complexo industrial da saúde. *In*: BUSS, P. M; CARVALHEIRO, J. R.; CASAS, C. P. R. **Medicamentos no Brasil: inovação e acesso**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008. p. 41-60

GADELHA, C. A. G; MALDONADO, J. M. S. V. Complexo industrial da saúde: dinâmica de inovação no âmbito da saúde. *In*: GIOVANELLA, L.; ESCOREL, S.; LOBATO, L. V. C.; NORONHA, J. C.; CARVALHO, A. I. **Políticas e sistema de saúde no Brasil**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2008.

GARVIN D.A. **Gerenciando a qualidade**: a visão estratégica e competitiva. Rio de Janeiro: Qualitymark, 2002.

GIGLIO, E. M.; HERNANDES, J. L. G. Discussões sobre a Metodologia de Pesquisa sobre Redes de Negócios Presentes Numa Amostra de Produção Científica Brasileira e Proposta de um Modelo Orientador. **Revista Brasileira de Gestão de Negócios**, São Paulo, v. 14, n. 42, p. 78-101, 2012.

GILLON, R. Primun non nocere and principle of non maleficence. **BMj**, Reino Unido, 1985.

Gil AC. **Como Elaborar Projetos de Pesquisa**. São Paulo: Atlas, 4. ed., 2007. p. 41-57.

GIORGIUTTI, M. P. D. Regulaciones bioéticas en investigaciones con seres humanos. **BAG, J. basic appl. genet.**, Argentina, v. 24, n. 1, p. 5-12, 2013.

GOLDIM, J.R. **Ética aplicada à pesquisa em saúde**, 2005. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica>. Acessado em: 29 ago. 2018.

GOMES, R. D. P. *et al.* Ensaio clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, v. 36, p. 45-84, 2012.

GOMES, R. P., PIMENTEL, V. P., LANDIM, A. B., PIERONI, J. P. Ensaio clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, (36), 45-84, 2012.

GOMES, R. de P.; PIMENTEL, V. P.; LANDIM, A. B.; PIERON, J. P. Ensaio clínicos no Brasil: Competitividade internacional e desafios. **Complexo Industrial da Saúde BNDES setor 36**, Rio de Janeiro, p.85-84, 2009.

GONÇALVES, A. Testes de medicamentos movimentam R\$ 1,4 bilhão, mas burocracia atrapalha. **Jornal Estadão**, São Paulo, 2011.

GRADY, C.; EDGERLY, M. Science, technology and innovation: nursing responsibilities in clinical research. **Nursing Clinics of North America**, Nova Iorque, 44:471-481, 2009.

GRAU, E. R. **A ordem econômica na constituição de 1988**. 15. ed. São Paulo: Malheiros Editores, 2012.

GROTTI, D. A. M. As agências reguladoras. **Revista Eletrônica de Direito Administrativo Econômico**, n.6, 2006. Disponível em: <http://www.direitodoestado.com/revista/REDAE-14-outubro-2017>. Acesso em: 18 maio 2018.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Revista Estudos Avançados**, São Paulo, v.24, n.70, p.81-98, 2010.

GUIMARÃES, R. Pesquisa em saúde no Brasil: contexto e desafios. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. esp., p. 3-10, 2006.

HOEKMAN, J.; FRENKEN, K.; DE ZEEUW, D.; HEERSPINK, H. L. The geographical distribution of leadership in globalized clinical trials. **PloS one**, Estados Unidos, 2012.

HOSSNE, W.S. **Consentimento**: livre e esclarecido. *In*: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Capacitação para Comitês de Ética em Pesquisa. Brasília: Ministério da Saúde, Brasil, v.2, 2006, p.227-228.

HUIJSTEE, M.; SHIPPER, I. **Putting contract research organizations on the radar**: an exploratory study on outsourcing of clinical trials by pharmaceutical companies to contract research organizations in nontraditional trial regions. Holanda: Somo, 2011.

HUTZ, C. S. **Problemas Éticos na Produção do Conhecimento**, 2008. Disponível em: <https://pospsi.ufba.br/hutz.doc>. Acesso em: 16 jul. 2017.

ICH. International Conference on Harmonization. **General considerations for clinical trials E8**. Geneva; 1997. Disponível em: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf). Acesso em: 18 mar. 2017.

ICH. **Manual de Boas Práticas Clínicas**. 1996. Disponível em: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guidelin\\_e.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guidelin_e.pdf)>. Acesso em: 14 dez. 2017.

INTERFARMA, ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. **Guia 2016**, 2016. Disponível em: [http://www.interfarma.org.br/guia/guia\\_2016/medicamentos-BIOLÓGICOS/](http://www.interfarma.org.br/guia/guia_2016/medicamentos-BIOLÓGICOS/). Acesso em: 02 fev. 2018.

JACOMÉ, M. Q. D. **Análise dos comitês de ética em pesquisa no Brasil: percepção de seus coordenadores e membros**. 215f. 2013. Tese (Doutorado em Bioética). Programa de Pós Graduação em Bioética da Universidade de Brasília. Brasília, 2013.

JUNGES, J. R. **Ética e Consentimento Informado**. *In*: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Capacitação para Comitês de Ética em Pesquisa Brasília: Ministério da Saúde, Brasil, v.2, 2006, p.211-214.

JUSTEN FILHO, M. **O direito das agências reguladoras independentes**. São Paulo: 2002.

JUSTEN FILHO, M. **Curso de direito administrativo**. 7. ed. Belo Horizonte: Editora Fórum, 2011.

KARLBERG, J. P. E.; SPEERS, M. A. **Revisão de estudos clínicos**: um guia para o Comitê de Ética, 2010. Disponível em: [http://www.pfizer.com/files/research/research\\_clinical\\_trials/ethics\\_committee\\_guide\\_portugese.pdf](http://www.pfizer.com/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide_portugese.pdf). Acesso em: 18 set. 2017.

KARLBERG, J. Uninterrupted Globalization of Industry Sponsored Clinical Trials. **Rev. Clinical Trials Magnifier**, Hong Kong, v.2, n.2, Feb, 2010.

KARLBERG, J. P.E.; MARJORIE, A. S. **Revisão de Estudos Clínicos: Um Guia para o Comitê de Ética**, Centro de Estudos Clínicos, Universidade de Hong Kong. RAE de Hong Kong, RP da China. Associação para a Certificação de Programas de Proteção em Pesquisas em Humanos, Inc. Washington, DC, EUA, 2012

KATZUNG, B G; MASTERS, S B; TREVOR, A J. **Farmacologia Básica e Clínica**.12. ed.,Porto Alegre: AMGH, 2014.

KEYNES, J. M. **Economic possibilities for our grandchildren**. *In: Essays in persuasion*. Nova York: Classic House Books, 2009.

KIM, W. O. Institutional review board (IRB) and ethical issues in clinical research. **Korean J. Anesthesiol**, Korea,v. 62, n. 1, p. 3-12, Jan 2012.

LARANJEIRAS, L.N.; MARCÍLIO, C.S.; GUIMARÃES, H.P.; AVEZUM, A. Boas práticas clínicas: padrão de pesquisa clínica.**Rev. Bras. Hipertens.**,São Paulo, 14(2):121-123. 2007.

MANSELL, P. Over 50% growth to 2015 seen in global clinical trials market.**Pharma Times**, Londres, jul. 2011.

MARANDOLA, W.; PEREIRA, M.F.T.; CASTALDELI, F.F.; FALCI, M. **A pesquisa clínica como caminho para o desenvolvimento do medicamento inovador: experiência de uma empresa nacional**. Anais do XXIII Simpósio de Gestão da Inovação Tecnológica, 2004.

MARQUES FILHO, J. Ética em pesquisa: dez anos da resolução CNS 196/96. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 47, n. 1, p.2-3, jan. 2007.

MATHEUS, C. **Do caráter ético do conhecimento científico**,2008. Disponível em: <http://www.apropucsp.org.br/revista/r27r05.htm>. Acesso em: 10 jul. 2017.

MATTOS, P. **Regulação Econômica e Democracia**. São Paulo: Editora 34, 2004.

MAURANO, A. **A função normativa das agências reguladoras no Brasil e o princípio da legalidade**. São Paulo: Scortecci, 2006.

MINAYO, M. C. S. **O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde**. 14ed. São Paulo: Hucitec, 2014.

MITNICK M. B. **La Economía de la Regulacion**. México: Ed. Fondo de Cultura Economica. 1989.

MOREIRA, J. M. **A ética empresarial no Brasil**. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2002.

MROCZKOWSKI, T. F. **The new players in life science innovation: best practices in R&D from around the world**.New Jersey: Upper Saddle, 2011.

NAVES, R. Agências reguladoras: Origens e perspectivas. *In: FIGUEREDO, M.Direito e regulação no Brasil e nos EUA*. São Paulo: Malheiros, 2004.

NETO, F.M.; FRANCO, M.F. Avaliação crítica da pesquisa clínica no Brasil. **Interface**, São Paulo, 1(1): 27-29, 2002.

NISHIOKA, S. D. A. Regulação da pesquisa clínica no Brasil: Passado, presente e futuro. **Revista Prática Hospitalar**, São Paulo, v. 8, n. 48, p.18-26, 2006.

NISHIOKA, S.; SÁ, P. A agência nacional de vigilância sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 52, n. 1, p.60-62, 2006.

NOBRE, M.R.C.; BERNARDO, W.M.; JATENE, F.B. Por que as pesquisas financiadas pela indústria farmacêutica mostram resultados mais favoráveis aos seus produtos? **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, 50(1):1-20, 2004.

NOLL, R. G. Economic perspectives on the politics of regulation. *In*: SCHMALENSEE, R.; WILLIG, R. D. **Handbook of Industrial Organization II**, Amsterdam, North Holland, p. 1253-1287, 1989.

OCDE. Oslo Manual – **Proposed Guidelines for Collecting and Interpreting Technological Innovation Data**. Luxemburgo: OECD/Eurostat, 2005.

OLIVEIRA, G. G. **Ensaio clínico: Princípios e prática**. Brasília: ANVISA/Ministério da Saúde, 2008.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **WHO | About Registries**. WHO, 2013-09-30 17:44:20, 2013. Disponível em: <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/>. Acesso em: 19 maio 2017.

OMS - Organização Mundial da Saúde. **Departamento de Medicamentos Essenciais: Outros Medicamentos**. A importância da Farmacovigilância. Brasília: OPS, 2005.

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. **Documento das Américas**. República Dominicana, 2005.

ORLOFF, J.; *et al*. The future of drug development: advancing clinical trial design. **Nature Reviews Drug Discovery**, Londres, v. 8, n. 12, p. 949-957, 2009.

ORLOFF, J.; DOUGLAS, F.; *et al*. The future of drug development: advancing clinical trial design. **Nat Rev Drug Discov**. Londres, 8(12):949-57, 2009.

ORTIZ, G. A. **Economia y Estado: Crisis y Reforma Del Sector Público**. Madrid: Marcial Pons, 1993.

PACHECO, C.A.; CORDER, S. **Mapeamento institucional e de medidas de política com impacto sobre a inovação produtiva e a diversificação das exportações**. Brasília: CEPAL – Colección Documentos de proyectos, 2010.

Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. **O sistema de saúde brasileiro: história, avanços e desafios**. *Lancet*. 2011; 377(9779):1778–97.

- PAIVA, V. L. M. O. Reflexões sobre ética e pesquisa. **Revista Brasileira de Linguística Aplicada**, Belo Horizonte, v.5, n.1, p. 43-61, 2005.
- PAUMGARTTEN, F. J. R.; SOUZA, N. R. de. Uso clínico e controle sobre a dispensação de talidomida em Brasília-DF, Brasil, de 2001 a 2012. **Ciência e saúde coletiva**.Rio de Janeiro vol.18, n.11, 2013.
- PECCIN, M. S. Registro de ensaios clínicos: quando e por que fazer? **Revista brasileira de fisioterapia**, São Carlos, v. 11, n. 6, 2007.
- PEDROLO, E. *et al.* Pesquisa clínica em enfermagem: contribuições para inovação tecnológica. **Revista Mineira de Enfermagem**, Minas Gerais, v. 16, n. 3, p. 445-453, 2012.
- PERCY, I.; SIU, L.L.; GARRETT-MAYER, E.; RUBINSTEIN, L. Approaches to Phase 1 Clinical Trial Design Focused on Safety, Efficiency, and Selected Patient Populations: A Report from the Clinical Trial Design Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. **Clinical Cancer Research**, Massachusetts, 16, p. 1726-1736. 2010.
- PHRMA – PHARMACEUTICAL RESEARCH AND MANUFACTURES OF AMERICA. **Pharmaceutical industry profile**. PhRMA, Washington, DC, 2012.
- PIERONI, J.P.; *et al.* Terceirização da P&D de medicamentos: panorama do setor de testes pré-clínicos no Brasil. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n. 29, p. 131-158, mar. 2009.
- PORTELA, M.S.O.; *et al.* Competitividade internacional na produção de medicamentos. UNIFACS. **Revista gestão e planejamento**, Salvador, v.12, n. 2, p.291 – 309, jul/dez Universidade Salvador, 2011.
- QUENTAL, C.; FILHO, S. Ensaio clínicos: capacitação nacional para avaliação medicinal e vacinas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v.9, n.4, p.408-424, 2006.
- RADAELLI, V. **Trajatórias inovativas do setor farmacêutico no Brasil: tendências recentes e desafios futuros**. (Doutorado - Política Científica e Tecnológica), Campinas: Universidade Estadual de Campinas, SP, 2012.
- RAMALHO, P. I. S. Regulação e agências reguladoras: reforma regulatória da década de 1990 e desenho institucional das agências no Brasil. *In*: ANVISA (Ed.). **Regulação e AGÊNCIAS REGULADORAS: governança e análise de impacto regulatório**. Brasília, cap. 5, 2009, p.125-160.
- RAMALHO, P. I. S. Transparência e participação social no processo regulatório da Anvisa: fortalecimento dos consumidores na regulação sanitária. *In*: PROENÇA, J. D.; PRADO, C. E. R. **Melhoria da regulação no Brasil: o papel da participação e do controle social**. Brasília: Presidência da República, 2011, p.187-207.
- RAMOS, F. **Identificação dos pontos de melhoria no processo de submissão de pesquisa clínica internacional em uma indústria Farmacêutica**. Rio de Janeiro: XI congresso Nacional de excelência em Gestão, 2015.

RODRIGUES, D.G. Clinical Research and drug development in Latin America: weighing the pros and cons, talking about future. **J. Investig. Med.**, Londres, 55(5):223-9, 2007.

RODRIGUES, D.; KESSELRING, G. Clinical trials in Brazil. Facing the challenges. **TheMonitor**, Londres, April, p.75-7, 2008.

ROSA, E. M. da; LOPES, E. de F. **Pesquisa Clínica: uma abordagem prática**. São Paulo: Ícone, 2011, p.15.

SANTOS, Emerson Costa; FERREIRA, Maria Alice. A Indústria Farmacêutica e a Introdução de Medicamentos Genéricos no Mercado Brasileiro. **Revista Nexo Econômico**, Bahia, UFBA, v. 6, n. 2, dez. 2012.

SANTOS, M. C. B. G. **Estratégias tecnológicas em transformação: um estudo da indústria farmacêutica brasileira**. Programa de pós-graduação em Engenharia de Produção, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), campus de São Carlos, 2010.

SBPC. Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica. **Quem são os envolvidos em pesquisa clínica?** 2011. Disponível em: [http://www.sbppc.org.br/portal/index.php?Itemid=38&id=15&option=com\\_content&task=view](http://www.sbppc.org.br/portal/index.php?Itemid=38&id=15&option=com_content&task=view). Acesso em: 17 mar. 2018.

SCHUMPETER, J. A. **Teoria do desenvolvimento econômico: uma investigação sobre lucros, capital, crédito, juro e o ciclo econômico**. 3. ed. São Paulo: Nova Cultural, 1988.

SMITH, A. **A riqueza das nações: investigação sobre a natureza**. v. 2. São Paulo: Abril, 1983.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA FARMACÊUTICA. **Pesquisa Clínica no Brasil II**. Análise crítica do sistema CEP/CONEP e propostas de aperfeiçoamento. São Paulo: SBMF; 2009.

THIERS, F. A., SINSKEY, A. J.; BERNDT, E. R. Trends in the globalization of clinical trials. **Nature Reviews Drug Discovery**, AOP, Londres, November, 2007.

TIBOLA, J. **Pesquisas multicêntricas com medicamentos pediátricos: Um estudo de caso a partir da bioética**. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Santa Catarina: Universidade Federal de Santa Catarina. Centro de Ciências da Saúde, Florianópolis, 2008.

URIAS, E. M. P. **A indústria farmacêutica brasileira: um processo de co-evolução entre tecnologia, instituições e organizações industriais**. Dissertação (Mestrado em Política Científica e Tecnológica). Campinas: Universidade Estadual De Campinas. Instituto de Geociências, São Paulo, 2009.

VASCONCELLOS, M. A. S. de. **Economia: Micro e Macro**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2006.

VIRK, K.P. Addressing issues affecting clinical trials in Brazil. **Clinical Research and Regulatory Affairs**, Inglaterra, p. 1-8, 2010.

VISCUSI, W.K; HARRINGTON, JOSEPH E.; VERNON, JOHN M. **Economics of Regulation and Antitrust**. Massachusetts: The Mit Press, 2005.

ZAGO, M. A. A pesquisa clínica no Brasil. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.9, n.2, p.363-374, 2004.

ZUCCHETTI, C.; MORRONE, F. B. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. **Revista HCPA**, Porto Alegre, v. 32, n. 3, p. 340-347, 2012.

## APÊNDICE A- QUESTIONÁRIO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CAMPUS DA CIDADE UNIVERSITÁRIA - RECIFE  
PROGRAMA DE POS - GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPEUTICA  
DOUTORANDO: ACURCIO CASTELO DAVID  
**QUESTIONÁRIO**

**Tema de estudo:** Percepção e expectativa dos pesquisadores e profissionais sobre regulação nacional de pesquisa clínica de medicamento novo

### PARTE I. PERFIL DOS ENTREVISTADOS

#### 1) FAIXA ETÁRIA

- a) 20 a 30 ( )
- b) 31 a 40 ( )
- c) 41 a 50 ( )
- d) 51 a 60 ( )
- e) 61 a 70 ( )
- f) Mais de 71 ( )

#### 2) SEXO

- a) Masculino ( )
- b) Feminino ( )

#### 3) QUAL A SUA FORMAÇÃO ACADÊMICA?

- a) Medicina ( )
- b) Enfermagem ( )
- c) Químico ( )
- d) Farmacêutico ( )
- e) Bioestatístico ( )
- f) Biomedicina ( )
- g) formações ( )

#### 4. QUAL O SEU MAIOR NÍVEL DE ESCOLARIDADE?

- a) Graduação ( )
- b) Especialização ( )
- c) Mestrado ( )
- d) Doutorado ( )
- e) Pós Doutor ( )

#### 5) TIPO DE INSTITUIÇÃO ONDE VOCÊ TRABALHA

- a) Estadual e ou federal (Pública)

- b) Privada nacional ( )
- c) Mista ( )
- d) Multinacional ( )

**6) QUAL A SUA FUNÇÃO NA INSTITUIÇÃO?**

- a) Coordenador ( )
- b) Pesquisador ( )
- c) Técnico ( )
- d) Outro ( )

**7) A QUANTO TEMPO VOCÊ TRABALHA COM PESQUISA CLÍNICA DE MEDICAMENTO?**

- a) 05 ( )
- b) 10 ( )
- c) 15 ( )
- d) 20 ( )
- e) 25 ( )

**8) O SR (A) JÁ PARTICIPOU OU ESTÁ PARTICIPANDO DE ALGUMA PESQUISA CLÍNICA DE MEDICAMENTO?**

- a) Sim ( )
- b) Não ( )

**9) QUANTAS PESQUISAS CLÍNICAS DE MEDICAMENTO OU PRODUTO PARA SAÚDE VOCE JÁ PARTICIPOU?**

- a) Uma ( )
- b) 2 a 5 ( )
- c) 6 a 10 ( )
- d) 10 ou mais ( )

**II-SOBRE AVALIAÇÃO ÉTICA DOS PROJETOS**

**13) NA SUA PERCEPÇÃO, EXISTE SOBREPOSIÇÃO DE TAREFAS DESEMPENHADAS PELAS DUAS ENTIDADES ÉTICAS (CEP E CONEP) NA AVALIAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL?**

- a) Sim ( ) b) Não ( )

**14) EM SE TRATANDO DE ATIVIDADE VOLUNTÁRIA DESENVOLVIDA PELOS MEMBROS DO CEP E DO CONEP, É RAZOÁVEL COBRAR METAS DE PRODUÇÃO, PRAZO E PRODUTIVIDADE PARA PROFISSIONAIS VOLUNTÁRIOS?**

- a) Sim ( ) b) Não ( )

**15) O SR (SRA) CONCORDA QUE OS “SUJEITOS DA PESQUISA” DEVERIAM RECEBER DINHEIRO POR PARTICIPAREM DA PESQUISA CLÍNICA DE MEDICAMENTO?**

- a) Sim( ) b) Não ( )

**III- SOBRE REQUISITOS E PROCEDIMENTOS PARA PLEITEAR A  
REALIZAÇÃO DE PESQUISA CLINICA**

**16. O PRINCÍPIO DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS DEVE SER A BASE GERAL E CADA PAÍS PODE AGREGAR SEUS ITENS DESDE QUE NÃO CONTRADIZ BPC.**

a) Sim ( ) b) Não ( )

**17.) O SR CONCORDARIA QUE A ATIVIDADE DE INSPENSÃO DE BPC/BPF/BPF PODERIA SER REALIZADA TAMBEM POR INSPETORES INDEPENDENTES AUTORIZADOS E CREDENCIADOS PELO ANVISA**

a) SIM ( ) b) NÃO ( )

**18. O SR ( A) CONCORDA QUE O PROCESSO PARA PROTOCOLAR O PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAR PESQUISA CLINICA É BUROCRATICO**

a) SIM ( ) b) NÃO ( )

**19). NA SUA OPINIÃO, QUAIS AS CAUSAS MAIS IMPORTANTES TÊM CONTRIBUÍDO PARA O BAIXO NÚMERO DE PESQUISA CLÍNICA NO PAÍS. ESCOLHA SOMENTE UMA OPÇÃO**

- a) Dificuldade para preencher o sistema plataforma brasil;
- b) Demora para liberação da autorização de pesquisa clínica;
- c) Dificuldade para captação e seleção do sujeito da pesquisa;
- d) Normas regulamentar muito confusa e extensa;
- e) Falta de monitoramento do tempo do protocolo do projeto até obter autorização
- f) Dificuldade para preenchimento on line do projeto no sistema ANVISA.

**20. NA SUA OPINIÃO, QUE ESTRATEGIAS DE AÇÃO DEVERIAM SER ADOTADAS PELO GOVERNO PARA INCENTIVAR / ESTIMULAR OS PATROCINADORES A INVESTIREM NA PESQUISA CLINICA NO BRASIL. ESCOLHA SOMENTE UMA OPÇÃO**

- a) Uniformização /centralização de normas e regulamentos sobre pesquisa clínica do pais;
- b)Simplificar o processo de acesso e preenchimento da plataforma Brasil;
- c) Incluir e prover recursos para inovação / pesquisa clínica no Plano Nacional Industrialização - Complexo industrial da Saúde,
- d)Permitir a figura de avaliador independente para comitê de ética para algumas atividades;
- e) Institucionalizar a figura de inspetor independente para algumas atividades da Anvisa;
- f) Fomentar a criação de Centros de excelências em pesquisa medica;
- g) Descentralizar atuação da Anvisa para próximos aos centros de excelências em pesquisa clínica;

## ANEXO A- CARTA DE APROVAÇÃO



### UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

Campus A. C. Simões – Av.  
Lourival Melo Mota, S/N Cep:  
57072-970, Cidade Universitária -  
Maceió-AL  
[comitedeeticaufal@gmail.com](mailto:comitedeeticaufal@gmail.com)  
Tel: 3214-1041

### CARTA DE APROVAÇÃO /Maceió- AL, 26/02/2016

Senhor(a) Pesquisador(a), Acurcio Castelo David

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em Reunião Plenária de 24/02/2016 e com base no parecer emitido pelo(a) relator(a) do processo nº **50425315.7.0000.5013**, sob o título **SISTEMA DE REGULAÇÃO DE PESQUISA CLINICA DE MEDICAMENTO: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE BRASIL, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA E FRANÇA**, comunicar a **APROVAÇÃO** do processo acima citado, com base no artigo X, parágrafo X.2, alínea 5.a, da Resolução CNS nº 466/12.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12, item V.3).

É papel do(a) pesquisador(a) assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e sua justificativa. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o (a) pesquisador (a) ou patrocinador(a) deve enviá-los à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem incluídas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item IV.2.e).

Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos no Cronograma do Protocolo e na Resolução CNS 466/12.

Na eventualidade de esclarecimentos adicionais, este Comitê coloca-se a disposição dos interessados para o acompanhamento da pesquisa em seus dilemas éticos e exigências contidas nas Resoluções supra-referidas.

Esta aprovação não é válida para subprojetos oriundos do protocolo de pesquisa acima referido.

(\*) Áreas temáticas especiais

**Válido até: JANEIRO de 2017.**

  
 Prof. Dr. Deise Juliana Francisco  
 Coordenadora do Comitê de  
 Ética em Pesquisa -UFAL