



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Pesquisas envolvendo medicamentos na região Sudeste, Brasil: uma análise exploratória na base de dados do Sistema de Avaliação Ética de Pesquisas”

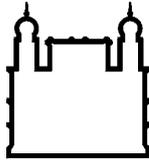
por

Leticia Figueira Freitas

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública.

*Orientadora principal: Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Edais Pepe
Segunda orientadora: Prof.^a Dr.^a Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro*

Rio de Janeiro, abril de 2011.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Esta dissertação, intitulada

“Pesquisas envolvendo medicamentos na região Sudeste, Brasil: uma análise exploratória na base de dados do Sistema de Avaliação Ética de Pesquisas”

apresentada por

Letícia Figueira Freitas

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Marisa Palacios da Cunha e Melo de Almeida Rego

Prof. Dr. Francisco José Roma Paumgarten

Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Edais Pepe – Orientadora principal

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

F866 Freitas, Letícia Figueira
Pesquisas envolvendo medicamento na Região Sudeste, Brasil:
uma análise exploratória na base de dados do Sistema de
Avaliação Ética de Pesquisas. / Letícia Figueira Freitas. -- 2011.
xiii, 132 f.

Orientador: Pepe, Vera Lúcia Edais
Castro, Cláudia Garcia Serpa Osório de
Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública
Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2011

1. Medicamentos. 2. Pesquisa Biomédica. 3. Ética em
Pesquisa. 4. Assistência Farmacêutica-legislação & jurisprudência.
5. Avaliação da Pesquisa em Saúde. 6. Sistema Único de
Saúde. I. Título.

CDD - 22.ed. – 615.1

Dedico este trabalho

*Ao meu querido marido e companheiro Walter e
à minha amada filha Ana Clara,
pelo imenso apoio, paciência e compreensão,
cada um do seu jeitinho especial.*

Agradecimentos

A minha orientadora Vera Lúcia Edais Pepe por sua dedicação e idéias que impulsionaram a realização deste trabalho.

A minha orientadora Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro, por seus inestimáveis conselhos ao longo desta caminhada e suas valiosas contribuições neste trabalho.

Ao meu querido marido Walter por seu companheirismo, amor e paciência.

A minha querida filha Ana Clara, alegria da minha vida, por “compreender” meus momentos de ausência.

Ao meu irmão Leonardo um agradecimento mais que especial, por toda sua ajuda dedicada.

Aos meus pais Luzia e Aglaís, por seu apoio, dedicação e abdicação de seu tempo com cuidados a minha pequena filha.

Aos meus familiares, especialmente à minha avó Nadir, por entenderem meus momentos de ausência e me darem apoio sempre.

As amigas Flávia Firgulha e Paula Pimenta que me incentivaram e acompanharam essa trajetória em seus momentos de “altos e baixos”.

*“... só as nações fortes podem fazer ciência ou
... é a ciência que as torna fortes.”*

Walter Oswaldo Cruz

Resumo

A pesquisa em medicamentos pretende atender, por meio de investigações quanto à qualidade, à eficácia e à segurança dos fármacos e medicamentos, às necessidades de saúde da população, representando grande importância para a saúde coletiva. O presente trabalho teve por propósito realizar um diagnóstico das pesquisas que envolvem medicamentos na região Sudeste do Brasil, registradas no Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – SISNEP – no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2009. Foram examinados os tipos de estudo, e singularizados as pesquisas clínicas e ensaios clínicos para análise aprofundada quanto às fases dos estudos clínicos, à aprovação no sistema CEP-CONEP, às instituições sediadoras e financiadoras das pesquisas, à sua presença nas bases de registro de ensaios internacionais da FDA e da OMS, a realização multicêntrica e participação estrangeira e ainda, quanto às condições clínicas estudadas e aos medicamentos. Os quantitativos foram contrapostos aos registros da base *Clinical Trials* (FDA). Foram selecionadas para análise 546 pesquisas. Destas, 346 pesquisas foram dedicavam-se a objeto não coincidente com o de outras pesquisas. Verificou-se um predomínio de estudos multicêntricos com participação estrangeira (75,6%), e maior parte de fase III. Verificou-se um percentual de falha entre as instâncias de avaliação ética (CEP-CONEP), em estudos que passaram apenas pela aprovação do CEP, contrariando o determinado na legislação. Destaca-se ainda o predomínio de indústrias farmacêuticas no financiamento dos estudos e de hospitais de ensino como os maiores sediadores. Segundo as pesquisas, as doenças estudadas se concentram no HIV/aids, seguido de diabetes *mellitus* e leucemia. As doenças infecto-parasitárias, incluindo as doenças tropicais, foram muito pouco exploradas. A verificação de consonância entre o quantitativo de estudos registrados no Sisnep e na base *Clinical Trials* mostrou incongruência, revelando um total de 486 pesquisas que faltavam no SISNEP. Os dados mostram que as demandas judiciais parecem ser predominadas para os medicamentos para novas indicações terapêuticas e para aqueles registrados há algum tempo, mas que não estão incorporados a programas de assistência farmacêutica do SUS.

Palavras-chave: pesquisas com medicamentos; pesquisa clínica; ética em pesquisa; pesquisa clínica e judicialização; Sisnep.

Abstract

Medicines research aims to guarantee the needs of the population in regard to quality, safe and efficacy of therapeutic options, which account for its importance in the field of collective health. This work intends to assess research involving medicines occurring in the Brazilian Southeast, registered in in the National Ethics in Research System (SISNEP/CEP-CONEP), from January 2005 to December 2009. Types of studies were examined and clinical research and clinical trials were chosen for a deeper analysis, depicting study phase, approval by the System, research centers, financing institutions, presence in the FDA and WHO trials databases, clinical conditions and medicines. Totals were compared to those in the Clinical Trials database. A total of 546 studies were selected for analysis, of which 346 were individual studies. There was a majority of multicenter studies with foreign participation (75,6%) and most were phase III studies. The ethical evaluation system was rendered at fault, because there were studies that were only evaluated by the local and not the national ethics committee, contrary to Brazilian legislation. Pharmaceutical companies were the main financing sources and teaching hospitals the majority of research centers. Studies focused on HIV/AIDS, followed by diabetes and leukemia. Infecctious diseases were underepresented. The comparison between SISNEP and Clinical Trials data showed discrepancies. A total of 486 studies were lacking in SISNEP. The data show that judicial demands prioritize medicines for novel therapeutic indications and for those that have been market-approved for some time, but which are still not included in public financing lists.

Key-words: medicines research; clinical research; ethics in research; clinical research and lawsuit; Sisnep.

Sumário

<i>Agradecimentos</i>	<i>iv</i>
<i>Resumo</i>	<i>vi</i>
<i>Abstract</i>	<i>vii</i>
<i>Sumário</i>	<i>viii</i>
<i>Lista de Quadros</i>	<i>x</i>
<i>Lista de Tabelas</i>	<i>xi</i>
<i>Lista de Figuras</i>	<i>xii</i>
<i>Lista de Siglas</i>	<i>xiii</i>
<i>Introdução</i>	<i>1</i>
<i>Objetivo</i>	<i>4</i>
1 Objetivo Geral	4
2 Objetivos Específicos	4
<i>Justificativa</i>	<i>5</i>
<i>Referencial Teórico</i>	<i>7</i>
1 As pesquisas com medicamentos	7
1.1 Pesquisa clínica e o processo de desenvolvimento de novos fármacos.....	9
1.2 Os estudos de farmacoepidemiologia.....	13
1.3 O Papel da Indústria Farmacêutica	17
2 Pesquisas com medicamentos frente à situação epidemiológica do Brasil	19
2.1 Os ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.....	20
2.2 Pesquisa clínica, incorporação tecnológica e demandas judiciais.....	22
3 Preceitos éticos nas pesquisas com seres humanos	24
3.1 A regulamentação de ética em pesquisa no Brasil	25
4 O Sistema de regulação da pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil	26
4.1 O Sistema CEP- CÔNEP	26
4.2 O processo de avaliação de pesquisas no país.....	28
4.3 O Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos - SISNEP	32
4.4 Registro de Ensaios Clínicos: uma ferramenta de controle e transparência nas pesquisas	34
<i>Método</i>	<i>37</i>
1 Planejamento e desenho do estudo	37
2 Critérios de elegibilidade, classificação e seleção do objeto de estudo	37
2.1 Seleção de pesquisas envolvendo fármacos ou medicamentos	37
2.2 Aplicação dos critérios de elegibilidade	37
2.3 Classificação das pesquisas.....	38
2.4 Seleção do objeto de estudo.....	39
3 Fontes de dados e período de coleta	39
4 Etapas do Estudo	40
4.1 Dinâmica da construção do objeto e variáveis de interesse	40
4.2 Classificação dos fármacos/medicamentos estudados	41
4.3 Classificação das indicações de uso das pesquisas	43
4.4 Classificação das instituições sedadoras das pesquisas.....	43

4.5 Caracterização dos estudos multicêntricos.....	44
4.6 Elaboração de plano de análise dos dados	44
5 Questões éticas.....	51
<i>Resultados</i>	52
1 As pesquisas registradas no SINEP	52
2. Principais características dos ensaios clínicos e pesquisas clínicas registradas na Região Sudeste.....	56
<i>Discussão</i>	75
<i>Considerações finais e recomendações</i>.....	92
<i>Referências</i>.....	97
80. OMS, 2010. Neglected tropical diseases. Disponível em: http://www.who.int/neglected_diseases/en/ . Acessado em 10 jul 2010.....	102

Lista de Quadros

Quadro 1 - Processo de desenvolvimento de novos fármacos.....	12
Quadro 2 - Principais normas de interesse para a Pesquisa Clínica no Brasil.....	27
Quadro 3 - Bases primárias de registros integradas à rede da OMS.	36

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição de pesquisas aprovadas no Sistema CEP/CONEP e registradas no SISNEP, segundo Estado e Região do Brasil, janeiro de 2002 a dezembro de 2009.	52
Tabela 2 - Pesquisas registradas no SISNEP e envolvendo medicamentos, segundo ano e estado. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.....	53
Tabela 3 - Pesquisas envolvendo medicamentos classificadas segundo tipo de estudo. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.....	55
Tabela 4 - Distribuição dos ensaios e pesquisas clínicas objetos do estudo, diferentes entre si, segundo fase e ano de registro no SISNEP. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.....	56
Tabela 5 - Distribuição das pesquisas clínicas e ensaios clínicos segundo instituições sedadoras. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.	58
Tabela 6 - Distribuição dos estudos por classificação de instituição sediadora e estado. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.....	59
Tabela 7 - Distribuição das pesquisas clínicas e ensaios clínicos, segundo instituição financiadora principal. Corte em aproximadamente 50% dos estudos diferentes entre si. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.	61
Tabela 8 - Distribuição das pesquisas analisadas segundo indicação de uso investigada. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.	64
Tabela 9 - Distribuição dos medicamentos/fármacos segundo grupos anatômicos da classificação ATC*. Diferentes pesquisas registradas no SISNEP.	66
Tabela 10 - Distribuição dos medicamentos/fármacos segundo classificação pelo 3º nível da ATC* (subgrupo farmacológico). Diferentes pesquisas registradas no SISNEP. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.....	68
Tabela 11 - Distribuição dos fármacos segundo nível 5 (substância química) da classificação ATC*. Diferentes pesquisas registradas no SISNEP. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.....	70
Tabela 12 - Distribuição das pesquisas objetos deste estudo segundo evidência de registro no país do(s) fármaco(s) presente(s) nos grupos teste principais. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.	71
Tabela 13 - Fármacos novos, suas indicações de uso e primeiro ano de registro no SISNEP. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.....	71
Tabela 14 - Fármacos com registro testados para novas indicações, suas indicações de uso e primeiro ano de registro no SISNEP. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.	74

Lista de Figuras

Figura 1 - Curva do ciclo de vida das tecnologias	23
Figura 2 - Curva do ciclo de vida das tecnologias e a demanda judicial de medicamentos.....	88

Lista de Siglas

AAS – Ácido Acetilsalicílico
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC – Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BPFC – Boas Práticas de Fabricação Clínica
CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CE – Comunicado Especial
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CFM – Conselho Federal de Medicina
CNES – Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
CNS – Conselho Nacional de saúde
CONASS – Conselho Nacional de Secretários de Saúde
CONASEMS – Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde
CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CT – Clinical Trials
CTNBio – Comissão Técnica Nacional de Biossegurança
DATASUS – Departamento de Informática do SUS (banco de dados de Saúde)
DECIT – Departamento de Ciência e Tecnologia
DEF – Dicionário de Especialidades Farmacêuticas
EC – Ensaio Clínico
ECC – Ensaio Clínico Controlado
ECE – Estudo Clínico-epidemiológico
ENSP – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca
FE – Fármaco epidemiológico
FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz
HE – Hospital de Ensino
GEPEC – Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos
GGMED – Gerência Geral de Medicamentos
ICMJE – International Comittee of
ICTRP – International Clinical Trials Register Platform
MCT – Ministério da Ciência e Tecnologia
OMS – Organização Mundial da Saúde

PC – Pesquisa Clínica

PCI – Pesquisa clínica com informações insuficientes para análise

P&D – Pesquisa e Desenvolvimento

PNM – Política Nacional de Medicamentos

RAM – Reações Adversas a Medicamentos

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SISNEP – Sistema Nacional de Informações Sobre Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos

SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SUS – Sistema Único de Saúde

UF – Unidade Federativa

Introdução

No ano de 2008, foi realizada uma oficina de trabalho na Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP), da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no âmbito das atividades realizadas pelo grupo de pesquisa da Judicialização da Saúde da Escola, intitulada “Oficina sobre ações judiciais para o acesso a medicamentos: as demandas por medicamentos importados e de pesquisas clínicas”. Na oficina, com a presença de atores-chave envolvidos nesse processo, foram discutidas as questões relacionadas às demandas judiciais para medicamentos não registrados no país, importados, de uso *off label*¹ e em pesquisa clínica, na tentativa de pensar estratégias de atuação nesses casos específicos¹.

A discussão levantou a questão, por parte do grupo, do pouco conhecimento disponível sobre o que está sendo pesquisado no país sobre medicamentos e da necessidade de se obter informações sobre os estudos clínicos, onde são realizados e quem são seus responsáveis.

Indiscutivelmente, as pesquisas com medicamentos são de grande importância para a saúde coletiva. Como insumos terapêuticos, os medicamentos são fundamentais para a melhora do estado de saúde das populações, podendo ter função curativa, de mitigar o sofrimento, preventiva ou de diagnóstico. A pesquisa e o desenvolvimento de fármacos são estratégias para a busca de novas tecnologias, que atuem de forma eficaz e segura, nas condições patológicas que acometem os seres humanos.

Os medicamentos, segundo estabelece a lei orgânica da saúde, devem ser providos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que deve realizar ações de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica, no sentido de garantir o acesso da população àqueles considerados essenciais. Há ainda que se destacar que o Desenvolvimento Científico e Tecnológico é uma das Diretrizes da Política Nacional de Saúde, com estímulo à produção nacional, de forma a assegurar o fornecimento ao mercado interno e a expansão do parque produtivo nacional.

¹ uso *off label* (extra bula) significa que o medicamento é utilizado para uma indicação terapêutica diferente daquela para a qual obteve registro da autoridade reguladora com comprovação de segurança e eficácia por meio de apresentação de ensaios clínicos.

A cada ano é notório o incremento expressivo de pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, inclusive as pertencentes a áreas temáticas especiais, com destaque para as pesquisas realizadas pelas indústrias farmacêuticas. Dados da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa indicam que estas pesquisas são responsáveis por 70% dos projetos multicêntricos internacionais que são apresentados para avaliação deste órgão, sendo a maior parte de novos medicamentos, vacinas ou testes diagnósticos².

Com base no apresentado e diante destes dados surge uma constatação: há pouco conhecimento disponível sobre o que vem sendo pesquisado no país sobre medicamentos. Por exemplo: quem são seus responsáveis; onde comumente as pesquisas são realizadas; o que têm sido alvo nas pesquisas?

O processo de desenvolvimento de fármacos compreende a execução de ensaios clínicos. Os ensaios incluem sempre indivíduos voluntários e sua participação nos mesmos remete a uma justificativa humanitária, de possibilitar a melhora de sua qualidade de vida e/ou de outras pessoas, que apresentem doenças ou condições geradoras de sofrimento, muitas vezes com gravidade e/ou com risco de morte ou ainda, sem opções terapêuticas disponíveis³. Entretanto, a produção dessas pesquisas nem sempre se fundamenta nesta premissa, devido ao interesse comercial envolvido no processo. Segundo Miguel Kottow⁴, “90% dos recursos destinam-se ao estudo de somente 10% das doenças que afetam as sociedades abastadas”. Esse dado expõe que a maior parte das pesquisas não enfoca o desenvolvimento de medicamentos com vistas a suprir as necessidades de saúde da população, principalmente as da parcela menos favorecida.

Sabe-se ainda que, após a produção, a indústria farmacêutica exerce pressão, de diversas formas, para a entrada de seus produtos no mercado e/ou disponibilização antes mesmo de terem o registro sanitário. Esforçam-se em reduzir o tempo para sua incorporação nos sistemas de saúde público e privado e, muitas vezes, não continuam a investir em pesquisas que objetivem aumentar a relação de segurança e benefício. Tal fato torna-se mais importante, principalmente, quando se trata de grupos específicos tais como idosos, crianças e mulheres grávidas⁵. Diversos autores relatam que uma das formas que a indústria utiliza para exercer essa pressão ocorre por meio de demandas judiciais que ocorrem por parte de sujeitos individuais ou grupos participantes de pesquisas clínicas que ela financia^{6,7}.

No Brasil, o órgão regulador responsável pela autorização para que se inicie uma pesquisa com medicamentos, que objetivem adquirir ou renovar um registro, após aprovação quanto aos critérios éticos adotados e ainda, ao final, avaliar seus resultados é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Há que se destacar um expressivo aumento no número de autorizações para pesquisa emitida pelo órgão, sobretudo a partir do ano de 2000, demonstrando uma participação de destaque do país no cenário internacional de desenvolvimento de novos fármacos⁸.

Diante do exposto, o presente estudo pretende desvelar o que vem sendo pesquisado na área de medicamentos no Brasil nos últimos anos, principalmente os ensaios clínicos que vêm sendo realizados. Para isso, se utiliza da base de dados do Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (SISNEP), que constitui um sistema de registro público das pesquisas que envolvem seres humanos aprovadas no país. Para enriquecer o detalhamento das informações se utiliza também das bases internacionais de registro público de ensaios clínicos *International Clinical Trials Registry Platform – World Health Organization (WHO)* – e *Clinical Trials – Food and Drug Administration (FDA)*.

Objetivo

1 Objetivo Geral

Analisar as pesquisas que envolvem medicamentos na região Sudeste do Brasil, aprovadas pelo Sistema CEP-CONEP, com registro no SISNEP, de janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

2 Objetivos Específicos

- Classificar as pesquisas envolvendo medicamentos, segundo unidade federativa;
- Descrever os principais grupos terapêuticos, as indicações terapêuticas de medicamentos alvo das pesquisas clínicas;
- Caracterizar as pesquisas clínicas segundo registro de fármaco/medicamento e indicação terapêutica na agência reguladora brasileira;
- Caracterizar as principais instituições executoras e financiadoras das pesquisas clínicas;
- Analisar as pesquisas clínicas de acordo com tipologia, a realização multicêntrica nacional e/ou internacional e presença nas bases registradas na plataforma de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde e do FDA;
- Relacionar os medicamentos alvos de pesquisa clínica com as demandas judiciais de medicamentos para o SUS.

Justificativa

O presente estudo se justifica por algumas razões, explicadas a seguir.

Primeiramente, estima-se que o tema seja relevante, tendo em vista a importância que as pesquisas sobre medicamentos representam para a Saúde Coletiva, uma vez considerado o impacto que o uso dos medicamentos tem na saúde da população.

Em segundo lugar, destaca-se como relevante a proposta de caracterização do que vem sendo pesquisado no Brasil com medicamentos e/ou fármacos. Esta poderá trazer importante contribuição para o Uso Racional de Medicamentos², uma vez que possibilitará a busca, *a posteriori*, dos estudos por pesquisadores interessados na elucidação de questionamentos referentes a determinado fármaco ou medicamento-alvo nas pesquisas.

A possibilidade de identificação dos medicamentos envolvidos em pesquisas encerradas e/ou em andamento, no país, pode fornecer subsídios para a gestão do sistema e serviços de saúde. Aos gestores da Assistência Farmacêutica, pode contribuir na identificação de “inovações terapêuticas” de forma a se anteciparem às possíveis pressões para incorporação dos novos medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS). Aos gestores dos serviços de saúde pode ser útil de duas principais maneiras: para os que realizam as pesquisas, no conhecimento do que está sendo estudado em seu serviço – e que pode estar relacionado a desafios e situações problema - e para os demais gestores, pois pode dar um indicativo do que está sendo estudado frente ao que é utilizado e o que é necessário.

Em terceiro lugar, a relevância do trabalho se ancora na possibilidade do mesmo verificar se as pesquisas que vêm sendo realizadas estão em consonância com os interesses que permeiam o SUS. A elucidação do perfil das pesquisas pretende evidenciar os grupos terapêuticos que vêm sendo favorecidos com estudos e se estes estão em conformidade com o perfil epidemiológico brasileiro e, com isso, oferecer dados que possam auxiliar no desenvolvimento de políticas públicas na área. Tal

² Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), para o uso racional, o medicamento deve ser prescrito de forma apropriada, na forma farmacêutica, doses e período de duração de tratamento adequados, com disponibilidade no momento oportuno, a preço acessível, em condições adequadas de dispensação e que se cumpra o regime terapêutico prescrito da melhor forma possível (WHO, 1987)⁹.

justificativa se dá a partir da premissa de que as pesquisas com medicamentos configurariam alto valor social, contribuindo fortemente para atender às necessidades sanitárias da população, sendo, principalmente, de grande importância em um sistema de saúde que se pauta pela universalidade, integralidade e equidade.

Nesse sentido ressalta-se a discussão levantada por diversos autores de que as pesquisas clínicas com medicamentos possam ter relação com o crescente fenômeno conhecido como judicialização da saúde, especificamente no que se refere ao acesso aos medicamentos, como forma de pressão para incorporação de novos produtos no SUS.

Como finda justificativa, pode-se aventar o fato de o Brasil ser palco crescente de ensaios clínicos com novos medicamentos, grande parte deles, pesquisas multicêntricas e de cooperação estrangeira, com coordenação de empresas multinacionais.

Deste modo, torna-se necessário o conhecimento do atual estado da arte, de forma a favorecer um equilíbrio entre os interesses dos distintos atores envolvidos no processo.

Referencial Teórico

1 As pesquisas com medicamentos

Os medicamentos são tecnologias terapêuticas que podem ser objeto de variadas pesquisas, sendo de grande relevância no contexto da saúde pública, realizadas antes e depois de seu registro e comercialização.

A avaliação de medicamentos é um processo que ocorre desde seu desenvolvimento, por meio de testes de toxicidade, eficácia e segurança, até seu uso na prática clínica, nas circunstâncias em que são empregados, quando se torna possível conhecer os reais benefícios e os possíveis danos que podem causar na população.

Segundo Pepe¹⁰, a avaliação dos medicamentos deve ser dinâmica, no sentido de rapidez para obtenção de informações, e contínua, de forma que a avaliação de segurança e eficácia se prolongue nas condições reais de uso pela população.

Inicialmente, no desenvolvimento de novos fármacos, são realizados os estudos não-clínicos e, a seguir, as pesquisas clínicas. Cabe aqui explicar as semelhanças e diferenças entre os termos *pesquisa clínica*, *ensaio clínico* e *estudo clínico*, comumente empregados gerando por vezes confusões. Os três são utilizados em processos de investigação científica desenvolvida em seres humanos, por isso é dito clínico, mas pode seguir metodologias variadas. A pesquisa clínica ou estudo clínico (entendidos como termos sinônimos) abarcam os ensaios clínicos. Isso significa que nem toda pesquisa clínica deve ser classificada como ensaio clínico, mas o inverso sim. Estes compreendem desenhos de estudo com metodologias rigorosamente desenhadas, destacando que pressupõem o envolvimento de intervenção e comparação de grupos entre si. Os grupos com frequência são formados preferencialmente de modo aleatório, com controle de variáveis na tentativa de se determinar as diferenças entre as intervenções aplicadas a cada grupo e encontrar todas as explicações para os desfechos clínicos ocorridos^{5,8}.

Embora o termo ensaio clínico seja usualmente empregado em pesquisas que de forma geral avaliam prospectivamente grupos ou sujeitos humanos para uma ou mais intervenções médicas a fim de verificar os resultados obtidos, para fins deste trabalho

configura-se ensaio clínico apenas quando os desenhos de tais estudos apresentam grupos de comparação, também denominados grupos-controle.

A legislação brasileira, citando como exemplo a Resolução 39/2008, define Pesquisa Clínica da seguinte maneira:

”Qualquer investigação em seres humanos, envolvendo intervenção terapêutica e diagnóstica com produtos registrados ou passíveis de registro, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/ou identificar eventos adversos ao(s) produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia, que poderão subsidiar o seu registro ou a alteração deste junto à ANVISA. Os ensaios podem ser enquadrados em quatro grupos: estudos de farmacologia humana (fase I), estudos terapêuticos ou profiláticos de exploração (fase II), estudos terapêuticos ou profiláticos confirmatórios (fase III) e os ensaios pós-comercialização (fase IV)“¹⁰.

Como explicado anteriormente, com frequência encontra-se a utilização do termo pesquisa clínica quando se quer referir a ensaio clínico ou vice-versa, fazendo parecer, erroneamente, que são sinônimos, como se vê na definição encontrada na legislação. Os ensaios serão discutidos em mais detalhe adiante no texto.

Após entrarem no mercado, os fármacos e os medicamentos continuam a ser objeto de pesquisas clínicas e também de estudo da Farmacoepidemiologia. Esta, podendo também ser uma modalidade de pesquisa clínica, se subdivide em duas vertentes de estudos que se complementam: os estudos de utilização de medicamentos e os estudos de farmacovigilância.

Vários agentes podem realizar as pesquisas supracitadas. A indústria, as universidades, os institutos de pesquisa governamentais ou privados, os hospitais e os sistemas de saúde (como o *NHS – National Health Service*, inglês), cada qual pode vir a efetuar pesquisas que envolvam medicamentos, com diferentes níveis de complexidade¹².

No caso da pesquisa clínica, e em particular dos ensaios clínicos, os maiores agentes são a indústria farmacêutica privada e as grandes entidades públicas de pesquisa (como por exemplo, o *NIH - National Institutes of Health*, norte-americano). As universidades são também grandes realizadoras de ensaios, freqüentemente financiados

pela indústria. Essas pesquisas são complexas e onerosas e requerem, para sua realização, altos recursos financeiros, materiais e humanos¹³.

1.1 Pesquisa clínica e o processo de desenvolvimento de novos fármacos

O processo de desenvolvimento de um novo medicamento inicia-se, após a descoberta do fármaco – molécula ou substância ativa responsável pelo efeito terapêutico de um medicamento –, por uma fase não-clínica. Essa fase é realizada em laboratório, com utilização de sistemas *in vitro* e *in vivo*, com animais de experimentação, a fim de se conhecer primeiramente como a nova substância, em teste, atua em um tecido vivo e em um organismo animal. Nessa fase inicial é possível demonstrar a atividade do fármaco no alvo terapêutico desejado e traçar seu potencial mínimo de toxicidade, em que é verificada a ocorrência de teratogenicidade, mutagenicidade e carcinogenicidade. Se aprovado, segue para a fase clínica na qual são realizados os primeiros testes com seres humanos^{5,14,15}.

A fase clínica abarca a realização dos denominados ensaios clínicos controlados e randomizados que, como já visto, são uma modalidade de pesquisa clínica. Estes estudos são considerados o padrão ouro, o desenho de estudo ideal, no que se refere à demonstração de evidências sobre eficácia e segurança – a relação de causa e efeito e de risco/benefício – de determinada intervenção terapêutica, seja para um novo medicamento ou para uma nova forma de se utilizar um medicamento já conhecido e consagrado, em um ambiente controlado¹⁶. Segundo Sackett¹⁷, uma decisão por qualquer intervenção médica deve estar sempre fundamentada por resultados positivos de ensaios clínicos controlados (ECC).

Os ensaios clínicos são estudos realizados sempre com indivíduos voluntários, necessários também no desenvolvimento de vacinas ou outros produtos para a saúde, ancorados em preceitos éticos, estabelecidos primariamente na Declaração de Helsinki, e rigor metodológico. São estudos que apresentam um custo bastante elevado, necessitando qualificados recursos humanos e materiais e, estruturas de alta complexidade para sua realização.

Os estudos da fase clínica podem ocorrer em quatro fases sucessivas, com metodologia diferenciada para cada uma delas, detalhadas a seguir.

A fase I é realizada com um grupo pequeno de indivíduos voluntários sadios (20 a 100), com o objetivo de avaliar a segurança preliminar e verificar a farmacocinética do novo fármaco (absorção, distribuição, metabolização e eliminação). Quando o risco é inerente ao uso do fármaco, como ocorre com os antineoplásicos, tais estudos devem ser realizados com indivíduos doentes já nessa primeira fase, sendo assim possível uma avaliação preliminar da eficácia do medicamento na população de interesse^{5,8,14,18,19}. Nessa fase também é verificada a tolerância ao fármaco. Assim, são estabelecidas as doses que irão orientar os protocolos de estudo na próxima fase. Testa-se a dose máxima tolerável, a menor dose efetiva, a relação dose/efeito, a duração do efeito e os efeitos adversos do novo medicamento. Ao concluir essa fase, se o medicamento for aprovado com resultados satisfatórios, segue-se para a fase II, também denominada estudo terapêutico piloto.

Na fase II o objetivo é estudar, além da segurança, a eficácia do medicamento em curto prazo, em um pequeno grupo de indivíduos acometidos pela morbidade sobre a qual se pretende atuar (cerca de 100 a 500 voluntários). Esta fase é determinante para se avaliar a eficácia e o valor terapêutico, com o estabelecimento das doses adequadas ao tratamento, incluindo-se a menor dose efetiva^{8,14,15,18}. São excluídos do grupo experimental: indivíduos que apresentem outras doenças concomitantes a enfermidade avaliada, indivíduos idosos, gestantes e crianças. Mesmo nesta fase, dados de novos estudos em animais (estudos não clínicos) podem ser adicionados e modificar o curso dos estudos clínicos⁸.

Os estudos de fase III são também chamados estudos terapêuticos ampliados. Compreendem os grandes ensaios clínicos controlados (ECC), que abrangem um grupo bem maior de voluntários e por um período de tempo mais prolongado. Esses estudos podem envolver vários centros de pesquisa, sendo dessa forma denominados estudos multicêntricos. Podem ser realizados em escala nacional e/ou internacional para verificação de segurança e eficácia em grandes grupos de populações distintas. O objetivo é comparar a evolução do novo medicamento com o tratamento padrão, já existente no mercado, ou com placebo (preparação farmacêutica inerte, sem valor terapêutico) no caso de inexistência de alternativa terapêutica. Esses estudos têm também por propósito definir as indicações, a dose e via de administração, as contra-indicações, o perfil de efeitos adversos e a relação benefício/risco^{18,20}.

Os pacientes são divididos aleatoriamente (denominados ensaios randomizados) em grupos e o desejável é que nem os investigadores nem os pacientes saibam o que é administrado para cada grupo até o final do estudo - ensaio duplo-cego -, de forma a evitar influência e ocorrência de viés na avaliação de segurança e eficácia (o cegamento tem por objetivo evitar diferenças nas expectativas de médicos e participantes sobre o tratamento, além de minimizar a ocorrência de vieses de seleção, informação ou erro de medição). Assim, é feito o monitoramento externo por uma equipe independente de especialistas. Um grupo recebe o novo medicamento (ou nova intervenção) enquanto o outro recebe o tratamento padrão, para que seus resultados sejam comparados. O uso de placebo é permitido apenas quando não houver um medicamento eficaz reconhecido, sendo devidamente justificado. No Brasil, tal decisão pode ser verificada na resolução CFM nº 1885 de 23 de outubro de 2008²¹.

Por fim, se os resultados dos ensaios de fase III forem favoráveis, o medicamento é aprovado pela autoridade reguladora que concede o registro sanitário, tornando-o apto a comercialização.

Após obtenção do registro, o medicamento entra na fase IV de estudos, e continua a ser alvo de pesquisas clínicas. Frequentemente estes estudos ocorrem simultaneamente em vários países. No Brasil, esses estudos estão normatizados na Resolução RDC nº4, de 10 de fevereiro de 2009, que se aplica a todos os detentores de registro de medicamentos de uso humano, em comercialização no país²².

Nesta fase a segurança e a efetividade do medicamento são acompanhadas em situação real de uso e em maior escala pela população, com o controle de alguns profissionais médicos selecionados pela indústria para acompanhamento de pacientes também selecionados, a fim de se estabelecer as formas de tratamento, verificar a frequência dos efeitos adversos já conhecidos e o aparecimento de efeitos raros não identificados nos estudos anteriores, devido ao limitado número de indivíduos e período de tempo. A ocorrência de efeitos adversos durante essa fase deve ser notificada às instâncias responsáveis pela farmacovigilância. Caso ocorram reações que apresentem risco potencial de toxicidade para a população, o fármaco deve ser retirado do mercado. Importante ressaltar que a farmacovigilância pode envolver, além dos estudos de desenho clínico, estudos de desenho epidemiológico (farmacovigilância tradicional). Assim, como definição, considera-se que qualquer estudo clínico realizado com um fármaco/medicamento comercializado, ensaio ou não, seja um estudo de Fase IV^{5,12,13,18}.

Embora, como explicitado anteriormente, os ensaios clínicos sejam considerados o “padrão-ouro” na avaliação de fármacos, é necessário considerar as limitações de sua utilidade. Conformam cenários de estudo do fármaco que são totalmente controlados, sendo, desse modo, impossível extrapolar completamente seus resultados para a realidade da população, quando são utilizados em grande escala, das mais variadas formas, com pouco ou nenhum controle.

Dentre as limitações dos ensaios, pode-se citar a monoterapia, a presença apenas da enfermidade-alvo no grupo de pacientes selecionados, e a exclusão de grupos específicos de pacientes nos estudos. Dentre outras limitações estão o curto período de tempo experimental, o que impossibilita a identificação dos efeitos de uso prolongado, e o número restrito de participantes, que muitas vezes não identifica a ocorrência de efeitos raros, que podem ser bastante graves. Dessa forma, os ECC devem ser compreendidos como uma primeira avaliação, necessária e de grande importância, da eficácia e segurança dos medicamentos, porém, não sendo possível adotar totalmente seus resultados e conclusões para a prática clínica.

O Quadro 1 apresenta, resumidamente o processo e o tempo médio de duração de cada fase de um ensaio clínico.

Quadro 1 - Processo de desenvolvimento de novos fármacos

	Descoberta/testes pré-clínicos	Testes clínicos			
		Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Nº de anos	6,5	1,5	2	3,5	Pesquisa pós-comercialização
População testada	Estudos <i>in vitro</i> e em animais	20 a 100 voluntários sadios	100 a 500 pacientes voluntários	1000 a 5000 pacientes voluntários	-
Objetivo	Acessar Segurança, atividade biológica e formulação	Determinar segurança e dosagem	Avaliar eficácia, investigar efeitos colaterais	Confirmar eficácia, monitorar reações adversas	-
Taxa de sucesso	5000 compostos avaliados	-	5 entram em testes	-	1 entra no Mercado

Fonte: Spilker *apud* Quental & Sales-Filho, 2006

1.2 Os estudos de farmacoepidemiologia

Segundo Laporte²³, no início do século XIX, “a maioria dos medicamentos eram remédios de origem natural, de estrutura química e natureza desconhecidas”. Somente no século seguinte, após 1940, iniciou-se uma intensa introdução de novas especialidades farmacêuticas no mercado, que passaram a ser definidas química e farmacologicamente por processos analíticos e obtidas por fracionamento ou síntese, sendo, principalmente no período de 1950 a 1960, a chamada “explosão farmacológica”. O emprego dessas novas tecnologias trouxe grandes mudanças na terapêutica existente à época. Essas mudanças fizeram com que a representação dos medicamentos para as sociedades refletisse em esperanças, pois trouxeram novas possibilidades de cura para enfermidades que antes eram responsáveis por grande mortalidade, especialmente para as doenças infecciosas.

Para os pacientes, o medicamento passou a constituir o simbolismo de seu contato com sistema de saúde, sendo visto como peça fundamental na finalização de sua consulta médica. Com isso, segundo Osorio-de-Castro²⁴, o profissional médico passou a ser avaliado pelos pacientes de acordo com a quantidade de medicamentos que prescreve. O que significa que eles necessariamente, na saída da consulta, “precisam” ter ao menos uma indicação de medicamento, explícita em prescrição.

Na medida em que aumentava a produção de novos fármacos, aumentavam também “as necessidades” e, conseqüentemente, o consumo. Assim, com a intensificação do uso de medicamentos pela população, aumentaram os episódios de morbi-mortalidade, quando se deu início aos questionamentos sobre o perfil de segurança dos fármacos^{22,23}.

Segundo Laporte e Tognoni²⁶, “nos países mais ricos e em certos segmentos da população dos países pobres, se assiste a uma verdadeira epidemia de todo tipo de enfermidades induzidas por fármacos, como conseqüência do uso excessivo de tratamentos que são muitas vezes desnecessários”.

Segundo esses autores, foi a partir das décadas de 60 e 70 que se aprofundou o entendimento de que os medicamentos não traziam apenas efeitos benéficos para tratamento, prevenção ou diagnóstico, mas também poderiam trazer efeitos indesejáveis, podendo estes, serem de leves a muito graves, até mesmo levando ao óbito. Como marco na conscientização do risco da administração de um fármaco destaca-se a

tragédia detectada na década de 60 pela administração do fármaco talidomida por gestantes em diversos países. Este medicamento, lançado inicialmente como sedativo e antiemético para gestantes ocasionou, mundialmente, o nascimento de milhares de crianças com deformações congênicas¹⁴.

A partir do exposto, a farmacoepidemiologia, veio para estudar as questões relacionadas com a efetividade do medicamento, ou seja, nas condições reais de uso. Constitui-se em um grande campo de estudo que une a farmacologia clínica com os conhecimentos da epidemiologia, e busca conhecer, analisar e avaliar o impacto que os medicamentos causam nas populações após sua comercialização. De maneira simplificada, é o estudo do uso dos medicamentos e dos efeitos dos tratamentos^{24,26}.

1.2.1 Estudos de Utilização de Medicamentos

Os estudos de utilização de medicamentos (EUM) abordam o consumo dos medicamentos verificando sua adequação quanto ao uso racional e a forma como influi no resultado final do uso. Podem ser estudos quantitativos ou qualitativos, que podem avaliar fatores relacionados à prescrição, à dispensação, à administração, ao uso e à adesão ao tratamento, prescrito ou não.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu os EUM como estudos que abordam a “comercialização, distribuição, prescrição e o uso de medicamentos na sociedade, com ênfase especial sobre as consequências médicas, sociais e econômicas resultantes”²⁵.

Os EUM podem incluir os seguintes tipos de estudo²⁶:

- 1) Estudos da oferta de medicamentos;
- 2) Estudos quantitativos de consumo;
- 3) Estudos sobre a qualidade do consumo;
- 4) Estudos de hábitos da prescrição;
- 5) Estudos de cumprimento da prescrição;
- 6) Estudos de vigilância orientada por problemas.

Podem também responder a vários objetivos, como: detectar problemas e definir áreas de investigação sobre eficácia e segurança de fármacos; medir mudanças nos padrões de vendas, prescrição e de utilização ao longo do tempo; definir relações causais entre acontecimentos clínicos e uso de fármacos; identificar o uso inadequado

de fármacos; averiguar a influência cultural em situações para as quais há alternativas terapêuticas não-farmacológicas; integrar análises de eficácia com os custos dos tratamentos no interior dos distintos programas assistenciais e outros²³.

São tipos de estudos de importância ímpar, uma vez que podem detectar efeitos adversos, tratamentos ineficazes e a utilização inapropriada dos medicamentos. Tais diagnósticos possibilitam a realização de intervenções adequadas e oportunas.

A detecção de possíveis problemas na utilização de medicamentos possibilita desde a realização de intervenções educativas para redução dos mesmos, o auxílio na tomada de decisões pelos gestores de saúde até o desenvolvimento de importantes políticas governamentais, visto que os medicamentos possuem grande relevância sobre os gastos com saúde para o governo²⁸. Gastos que muitas vezes, mesmo com sua elevação, não representam ganhos nas condições de saúde da população.

Ao mesmo tempo em que os medicamentos podem trazer grandes benefícios sociais e econômicos, sua utilização inadequada pode gerar aumento de custos diretos e indiretos, com elevação dos custos dos tratamentos e do tempo de internações hospitalares por possibilitar a exposição de ocorrência de graves efeitos adversos e/ou geração de doenças iatrogênicas e ainda absenteísmo ocupacional e escolar, e, em casos mais graves, invalidez ou morte²⁹. Assim, a relação benefício/risco/custo foi ganhando importância à medida que novos fármacos foram sendo introduzidos no mercado^{10,14}.

Assim, os EUM podem constituir uma estratégia de racionalização do uso de fármacos¹⁰, formando uma ponte entre os estudos clínicos controlados e a prática rotineira²³.

1.2.2 Estudos de Farmacovigilância

A OMS define Farmacovigilância como “ciência e atividades relacionadas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado a medicamentos”³⁰.

Os principais objetivos da farmacovigilância podem ser resumidos da seguinte maneira⁹:

- 1) identificar os efeitos indesejáveis que não foram descritos durante os ECC, antes da comercialização de um fármaco em questão;

- 2) quantificar o risco de ocorrência desses efeitos;
- 3) informar os profissionais sobre os riscos identificados para que sejam tomadas as medidas cabíveis.

Os estudos de farmacovigilância utilizam um conjunto de métodos para avaliar quantitativamente um risco associado ao uso de um determinado medicamento e, qualitativamente, seus efeitos clínicos²³, no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes da população expostos a um determinado tratamento farmacológico específico^{23,25,26}.

Em se tratando de fármacos novos, com pouco tempo no mercado, os estudos de farmacovigilância compreendem os ensaios fase IV, que avaliam a efetividade do medicamento, seu real valor terapêutico. Estes estudos podem ser realizados por um longo período após sua distribuição nos serviços de saúde e introdução no mercado, sendo de suma importância para o conhecimento de qualquer efeito nocivo que possa ser ocasionado com a utilização em larga escala e em longo prazo, fazendo com que seu uso possa ser efetuado de forma racional, evitando-se riscos desnecessários.

São, portanto, estudos de suma importância, pois possibilitam traçar o perfil de segurança dos medicamentos após seu registro, quando são utilizados por grande número de pacientes, incluindo aqueles subgrupos da população que são excluídos dos ECC, que podem ser futuros potenciais usuários.

Quando os novos medicamentos entram no mercado, esses estudos de fase IV, ainda sob patrocínio e protocolo clínico da indústria que os produziu, passam por vigilância, com o auxílio de determinados médicos que os prescrevem em condições reais de uso. Porém, essa vigilância, realizada por parte da indústria, não é contínua, ocorre em um período de tempo limitado, e, segundo Osorio-de-Castro *et al*²⁴, com maior frequência “nos países onde a população é mais esclarecida” e há maior risco de altas indenizações em casos de processos judiciais por eventuais danos ocasionados.

Segundo Vidotti *et al*³¹, as medidas de segurança em relação aos novos medicamentos não têm sido tomadas, muitas das vezes, em tempo necessário para evitar que cause danos à população; seja por parte da indústria produtora seja por parte da autoridade reguladora.

1.3 O Papel da Indústria Farmacêutica

Como se sabe, a indústria farmacêutica é responsável por contínuo e intenso investimento em atividades de pesquisa e desenvolvimento (P&D) e *marketing*. Para ampliar e fortalecer essas atividades observa-se desde os anos 80 fusões de grandes empresas, tornando o mercado farmacêutico oligopolizado^{32,33}.

Porém, nos países em desenvolvimento, é por meio da intervenção estatal, ou seja, do poder público, que ocorrem os mais importantes desenvolvimentos tecnológicos na área, que financia e executa a maioria da pesquisa básica e em saúde^{34,35}.

No Brasil, o predomínio de empresas transnacionais, a falta de uma forte política de desenvolvimento industrial e de investimentos governamentais, torna o país dependente mesmo de importação de matéria-prima. Assim, a indústria brasileira não desempenha de forma eficiente as etapas de P&D, sendo essas atividades realizadas pelas matrizes transnacionais^{32,33}.

É conhecido, também, o conflito existente entre a questão econômica e a questão socio sanitária envolvida no processo de pesquisas e desenvolvimento de fármacos, contrapondo assim, os interesses de lucratividade aos interesses da saúde pública, das necessidades da população^{34,36}. Segundo Vidotti *et al*³¹, a P&D que a indústria realiza segue as necessidades das populações dos países ricos. Com isso, as populações pobres ficam com reduzidas opções de tratamento ou, até mesmo, nenhuma.

A indústria farmacêutica financia cerca de 70% dos ensaios clínicos para novos medicamentos³⁷ que, na grande maioria das vezes têm por objetivo precípuo comprovar a eficácia do fármaco para determinada indicação terapêutica, para apresentá-la às autoridades reguladoras para fins de obtenção de registro sanitário²³.

Após obtenção do registro, a indústria utiliza meios para conquistar a confiança da classe médica, principalmente dos profissionais identificados como formadores de opinião (*Kols*), que irão promover o consumo, além da população em geral. Para se alcançar esse objetivo a indústria lança mão, de forma desmedida, das propagandas, que são dirigidas especialmente para esses dois grupos-alvo, com divulgação maciça das vantagens de seus “novos” fármacos e incutir em suas mentes a necessidade de seu uso como um meio de alcançar um melhor estado de saúde e bem-estar. Esta prática da

indústria vem a contribuir para o uso abusivo e inadequado dos medicamentos por parte da população^{25,38}.

Para a classe médica, a indústria utiliza como estratégias de promoção desde a distribuição de amostras grátis ao financiamento de viagens internacionais para aqueles que mais prescrevem seus produtos^{24,35}. Assim, o medicamento significa para a indústria um mero produto, um instrumento de lucro e não um instrumento terapêutico.

Outro ponto que chama a atenção é a falta de informação adequada acerca dos medicamentos. A deficiência no estudo de farmacologia clínica nos cursos de graduação em medicina faz com que a maior “fonte de informação” que os médicos recebam em sua prática clínica advinha da indústria, prejudicando a prescrição racional e levando ao emprego abundante de um grande número de medicamentos inúteis e outros, que seriam úteis, porém utilizados de forma inadequada pela população²⁵.

Outras formas de produção de informação pelas indústrias farmacêuticas aos profissionais de saúde é a publicação anual do Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF), que compila bulas de medicamentos comercializados no Brasil, além de outros meios de divulgação dirigidos à classe. Embora estas sejam as principais fontes de informação utilizadas pelos médicos, esses profissionais de saúde, tendo em vista sua responsabilidade sanitária e a influência direta ou indireta que possuem sobre a saúde do paciente, deveriam buscar as informações as mais fidedignas e atualizadas possíveis sobre os medicamentos com os quais atuam^{14,39}.

A oposição de interesses por parte da indústria, representada pela questão econômica, e da saúde pública, pela questão socio sanitária, se torna evidente quando da retirada do mercado internacional de medicamentos após algum tempo de comercializados, quando reações adversas graves se tornam evidentes, colocando em risco a saúde da população. Para exemplificar cita-se o cancelamento de registro e retirada do mercado, nos últimos anos, dos “coxibs”, antiinflamatórios inibidores seletivos da ciclooxigenase-II; do rimonabanto, fármaco para o tratamento da obesidade e; do efalizumab, para tratamento da psoríase^{40,41,42}.

2 Pesquisas com medicamentos frente à situação epidemiológica do Brasil

A pesquisa de novos fármacos é, sem dúvida, de suma importância, uma vez que a produção dessas tecnologias representa novas esperanças contra as doenças existentes, podendo proporcionar a cura, melhorar a qualidade de vida, mitigar o sofrimento e/ou a incapacidade provocada por algumas delas.

Diante disso, uma agenda de prioridades para a pesquisa clínica deve objetivar os interesses e as reais necessidades da população, com base no perfil de morbimortalidade existente. Assim, é importante que as pesquisas de novos fármacos sejam balizadas pelas prioridades do sistema de saúde brasileiro.

São necessárias políticas públicas que incentivem a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos para doenças endêmicas e prevalentes no país³⁵.

Ramalingaswami⁴³ ressalta a importância de um “elo essencial” entre pesquisa em saúde e equidade no desenvolvimento, devendo haver uma concreta ligação entre os programas de fomento para o desenvolvimento social e econômico e as necessidades básicas de saúde da população em geral. Isso significa, no caso das pesquisas que, se as mesmas não são adequadas à realidade nacional, muitas das ações em saúde e de promoção acabam por tornarem-se inúteis, principalmente em um sistema como o SUS, que tem entre seus princípios a equidade no atendimento à sua população.

“Enquanto os países desenvolvidos investem na descoberta de novas substâncias com melhores características intrínsecas para o combate de problemas já resolvidos, os países em desenvolvimento ainda apresentam problemas de saúde que emergem das péssimas condições de vida da população, diminuindo a efetividade dos tratamentos medicamentosos já existentes”³⁹.

Grande complexidade pode ser observada no perfil epidemiológico do Brasil, pois as doenças se distribuem de maneira heterogênea pelas regiões. Nos grandes centros urbanos e nas regiões Sul e Sudeste há o predomínio de doenças não transmissíveis. Nas outras regiões destacam-se as doenças transmissíveis, as derivadas da desnutrição e as enfermidades decorrentes dos períodos pré-natais e maternas. Tais disparidades se dão ao mesmo tempo tanto pelas diferenças regionais, como pelas diferenças socioeconômicas⁴⁴.

Segundo Schramm *et al*⁴⁵ as doenças crônico-degenerativas estão no patamar mais alto, porém as doenças transmissíveis ainda ocupam uma posição importante no quadro de mortalidade brasileira.

Segundo Zago⁴⁴, em 1999 entre as principais causas de morte no Brasil estavam, em ordem decrescente, as doenças cardiocirculatórias (32,3%), as neoplasias (14,5%), as doenças respiratórias (11,2%) e as doenças infecto-parasitárias (5,8%).

O interesse capitalista se opõe ao interesse sanitário sobre os medicamentos, dificultando o desenvolvimento de pesquisas para o tratamento de doenças que acometem mais as populações pobres, que precisariam receber seus tratamentos gratuitamente. Este fato está explícito pela grande distância existente entre a carga de doença que afeta o país e os investimentos em pesquisa de novos fármacos.

Tais divergências podem ser verificadas no período de 2000 a 2004, quando foram registrados na ANVISA oito medicamentos novos para doenças cardiovasculares e oito para neoplasias diversas. No caso das doenças infecto-parasitárias, em 2002, foram identificados dois novos medicamentos para tuberculose, um para o tratamento da doença do sono e um para tratamento de infecções parasitárias intestinais. Nota-se que a maioria dos medicamentos são típicos de doenças que acometem as populações de países desenvolvidos. Para as doenças infecto-parasitárias quase não houve registros. Importante destacar a alta prevalência de doenças tropicais para as quais não se obtém novo registro há muito tempo, ficando dependentes de tratamentos antigos, muitas vezes ineficazes devido à resistência já desenvolvida na população³⁵.

Segundo Vidotti³¹, a grande maioria dos novos medicamentos registrados no Brasil não representa avanços, não são inovações terapêuticas. Entre os inovadores, destacam-se, por exemplo, medicamentos para tratamento de impotência, envelhecimento e calvície, demonstrando, com isso, que “...o mercado farmacêutico não está orientado para as necessidades de saúde...” e sim para os produtos geradores de maiores lucros. E ainda, que as autoridades reguladoras têm “pouca habilidade para lidar, apropriadamente com as questões de saúde pública”.

2.1 Os ensaios clínicos com medicamentos no Brasil

Os ensaios clínicos no Brasil são realizados, em sua maior parte, sob supervisão de empresas multinacionais, que se utilizam da participação de centros de

pesquisa brasileiros, que, por um conjunto de critérios de elegibilidade, consideram que o país apresenta bons requisitos para a condução desses estudos. Segundo dados da ANVISA de novembro de 2005, dos estudos aprovados com financiamento por indústrias farmacêuticas nos três anos anteriores, 95% o foram por multinacionais³⁷, o que evidencia o domínio que as empresas estrangeiras exercem sobre esses estudos no Brasil. A escassez de investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) para garantir a autonomia e a auto-suficiência do país reflete na situação presente.

No atual cenário em pesquisa na área médica no Brasil, os centros executores de ensaios clínicos estão concentrados, principalmente, em algumas das maiores universidades federais e estaduais e em algumas instituições de pesquisa isoladas, a maioria de natureza pública, em especial na região Sudeste, seguida da região Sul. Esse desequilíbrio geográfico também se justifica pelo maior fluxo de recursos humanos em pesquisa nessas regiões e a escassez de recursos e de centros qualificados pelos órgãos reguladores nas demais regiões do país.

O desenvolvimento de pesquisas nos serviços de saúde e nas instâncias gestoras do SUS ainda é muito incipiente no país. Em fevereiro de 2006, havia um total de 24 centros de pesquisa brasileiros certificados pela ANVISA, sendo aproximadamente metade deles laboratórios privados. Desses centros, 16 localizavam-se no estado de São Paulo, representando 67% do total^{37,44}. Zago⁴⁴ ressalta que este panorama revela um desequilíbrio regional que precisa ser superado e a existência de uma ampla rede de hospitais universitários subutilizados para a pesquisa médica.

Segundo Quental e Salles-Filho³⁷, os ensaios realizados no Brasil são majoritariamente de fase III, seguidos pelos de fase II, que, embora em bem menos quantidade, apresentam relevância. Já os de fase I mostram-se bem raros, sendo exclusivos a centros de excelência. Segundo esses autores, a maior parte dos ensaios clínicos realizados pelas indústrias nacionais é para cumprir requisitos da regulamentação sanitária vigente, para renovação de registro de medicamentos que já estão no mercado. Assim, realizam, em sua grande maioria, estudos de bioequivalência para classificação de medicamentos genéricos. Os testes de eficácia e segurança para a classificação de medicamentos similares também vêm impulsionando a realização de ensaios pelas empresas nacionais, que são as principais produtoras desses medicamentos no país.

2.2 Pesquisa clínica, incorporação tecnológica e demandas judiciais

Nos últimos anos, a judicialização da saúde, aqui especificamente do acesso aos medicamentos, tem se tornado um fenômeno crescente, e vem sendo objeto de debate por diversos autores^{7,46,47,48}.

Alguns autores ressaltam o impacto que o custo dos mandados judiciais pode causar no sistema público de saúde e as distorções que este acontecimento representa em um sistema de saúde como o SUS, que se pauta em diretrizes de equidade, integralidade e universalidade. Segundo alguns estudos, o aumento desse tipo de demanda pode estar relacionado a uma implementação inadequada do direito à saúde, estabelecida na Constituição Federal Brasileira de 1988 e, especialmente, da assistência farmacêutica.

Para a realização do direito à assistência farmacêutica integral adequada, Scheffer *et al*⁴⁹ reiteram que, além dos aspectos legais normativos, devem ser considerados outros elementos como os epidemiológicos, as necessidades terapêuticas da população, a eficácia das alternativas oferecidas pelo mercado, entre outros.

Discussões acerca do tema sobre possíveis danos à saúde do autor do processo, quando o mandado judicial permite o acesso a medicamentos ainda não registrados pela autoridade sanitária brasileira (ANVISA) ou que seja objeto de pesquisa clínica, devem ser aprofundadas. Alguns autores relatam que a judicialização pode ser utilizada como uma forma de oficialização de práticas prescritivas com medicamentos não incluídos em listas oficiais de provisão pública do Ministério da Saúde, sem registro sanitário no país e então, sem comprovação de eficácia. Discutem ainda que, em muitos casos, tais medicamentos poderiam ser substituídos por outros de menor custo com eficácia e segurança comprovadas no país, evitando, dessa forma, comprometer o orçamento da saúde e o uso racional de medicamentos^{7,46}.

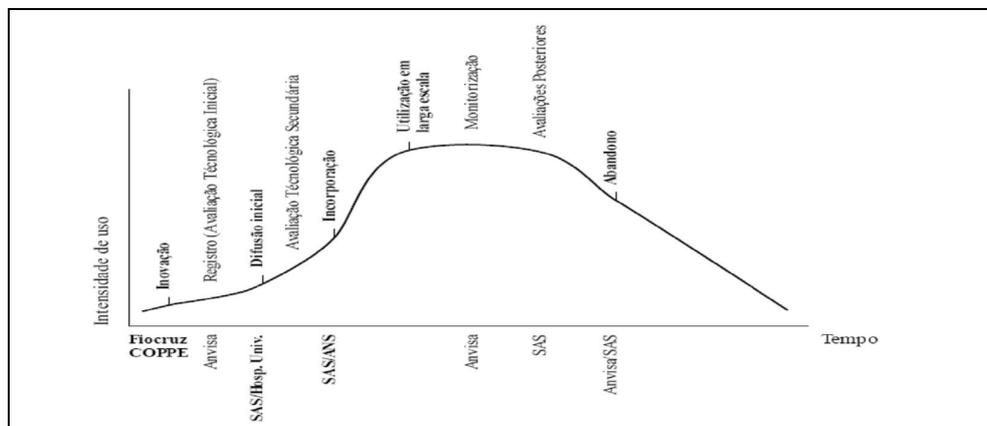
É importante também destacar que a judicialização gera demandas individuais, que pesam no limitado orçamento da saúde, voltado para o atendimento coletivo das necessidades epidemiológicas do SUS⁶.

Vieira⁵⁰ afirma que, embora muitas das doenças para as quais se solicita o tratamento pela via judicial sejam previstas por algum protocolo terapêutico do sistema público de saúde, muitas das solicitações são para medicamentos ainda não incorporados em programas de assistência farmacêutica do SUS.

Assim, Chieffi e Barata⁶ trazem a discussão de que haja relação entre as demandas judiciais e a pesquisa clínica e que, estas, sejam utilizadas como um instrumento utilizado pelas indústrias farmacêuticas de exercerem pressão para incorporação de seus produtos no SUS. No entanto, como explicado por Krauss⁵¹, a incorporação de novas tecnologias de saúde no SUS deve sempre acontecer com base em evidências. O que não se pode dizer que ocorre quando um novo medicamento em pesquisa clínica é incorporado após grande aumento de solicitações pelo sistema de justiça.

A Avaliação de novas tecnologias segue um ciclo de vida (Figura 1) comum, em que seu processo pode direcionar a averiguação de evidências e conseqüente geração de produção de diretrizes terapêuticas eficazes e de qualidade para a posterior incorporação no SUS⁵¹. Quando a judicialização entra na contramão desse processo, ela interrompe o ciclo fazendo com que o medicamento seja incorporado antes que esta ação possa ser justificada, sem que evidências de eficácia e segurança possam ter sido produzidas.

Figura 1 - Curva do ciclo de vida das tecnologias



Fonte: Krauss-Silva, 2003⁵¹; pag 503

3 Preceitos éticos nas pesquisas com seres humanos

Em 1947, após o Tribunal de Nurembergue, onde criminosos da Segunda Guerra Mundial foram julgados e quando foram desveladas as atrocidades realizadas com os prisioneiros em experimentos médicos, tornou-se explícita a preocupação com a ética nas pesquisas envolvendo seres humanos. Tais revelações deram origem ao primeiro código de ética em pesquisa, o Código de Nurembergue. Com o propósito de orientar a conduta que deveria ser adotada pelos pesquisadores⁴, fundamentou-se no respeito à integridade física e à autonomia dos sujeitos participantes das pesquisas.

Após uma grande quantidade de denúncias e o considerável aumento das pesquisas científicas, principalmente na área médica, tornou-se necessária uma nova regulamentação sobre a ética nas pesquisas que fosse mais abrangente sobre as diversas áreas temáticas e, principalmente que assegurasse maior proteção aos sujeitos da pesquisa⁴. Nesse sentido, em 1964, durante a Assembléia da Associação Médica Mundial (WMA) foi promulgada uma importante normativa: a Declaração de Helsinki, o primeiro documento a estabelecer critérios para a proteção aos sujeitos da pesquisa. O documento tratava principalmente da necessidade de que as pesquisas biomédicas fossem analisadas antes de se iniciarem e que se obtivesse consentimento informado de todos os participantes ou de seus representantes legais. Estabelecia que a proteção dos indivíduos participantes devesse estar acima dos interesses da ciência e da sociedade. Tornou-se referência mundial para balizamento dos mais importantes documentos sobre ética em pesquisas médicas em seres humanos. Após a primeira versão, passou por seis revisões (1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008), nas quais sofreu pequenas modificações, estando o Brasil em posição de destaque em todas elas^{52,53,54}.

Outro documento de suma importância para o campo da bioética foi o Relatório Belmont (1978) que deu introdução aos princípios éticos, fazendo referência ao respeito aos participantes, à importância social da pesquisa (benefício social), e à ponderação entre seus riscos e benefícios para os participantes antes de serem iniciadas. O documento, assim como a Declaração de Helsinki, reforçou a necessidade de que fossem criadas instâncias para revisão bioética das pesquisas.

Kottow⁴ observa que todos esses documentos, sobre a ética nas pesquisas envolvendo seres humanos, têm em comum a pretensão da proteção prioritária dos participantes. Porém, o que é fato e facilmente percebido, já discutido anteriormente,

são os interesses mercantilistas que circundam o conhecimento científico, acabando por interferir nesta questão⁴.

3.1 A regulamentação de ética em pesquisa no Brasil

No Brasil, na década de 80, no sentido de acompanhar esse movimento internacional sobre ética, de proteção aos sujeitos das pesquisas, surge a primeira regulamentação brasileira sobre as pesquisas com seres humanos, a Resolução nº 01/1988 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). A norma teve como objetivo regular parâmetros éticos para as pesquisas médicas realizadas no país. Apontou ainda a necessidade de que fossem criados comitês de ética em todas as instituições de pesquisa e de saúde para a revisão dos projetos antes do início das pesquisas, com exceção daquelas ligadas aos cursos de pós-graduação que apresentavam conceito A na Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), não necessitando serem avaliadas⁵⁵. Segundo Nishioka e Sá⁵⁶, essa primeira tentativa em regulamentar a pesquisa sobre saúde no Brasil não teve grande impacto.

Em 1995 foi criado um grupo de trabalho multiprofissional pelo CNS para revisão das normas éticas de 1988 e trabalhar na elaboração de uma nova norma, que correspondesse tanto à demanda científica como à proteção dos participantes das pesquisas⁵⁵. Como resultado, em 1996, o CNS publicou a Resolução 196, que designa as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Esta resolução tem como foco principal a proteção e a segurança aos sujeitos da pesquisa e incorpora os quatro referenciais básicos da bioética: da autonomia, da beneficência, da não maleficência e da justiça e equidade, além de assegurar os direitos e deveres em relação à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado. Assim, se tornou documento de referência, e a base do arcabouço legal normativo sobre a ética em pesquisa com seres humanos no Brasil⁵⁷.

Foi a partir da Resolução 196, complementada pela resolução CNS nº 251/97⁵⁸ que se deu início às primeiras normas para a regulamentação da pesquisa clínica no Brasil⁵⁶. Atualmente a Resolução RDC nº 39 de 2008, regulamenta a realização de pesquisa clínica e estabelece as bases necessárias à avaliação das mesmas¹¹.

A Resolução 196 criou ainda a CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) e instituiu o sistema CEP-CONEP, que é sistema brasileiro de revisão sobre ética nas pesquisas envolvendo seres humanos.

4 O Sistema de regulação da pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil

4.1 O Sistema CEP- CONEP

Segundo a Resolução 196/96 deve ser objetivo precípua do sistema CEP- CONEP a proteção aos direitos dos sujeitos da pesquisa, que devem ser primários aos interesses da ciência e da sociedade.

A CONEP é o órgão responsável pela coordenação da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), distribuídos por todo o país nas instituições onde as pesquisas são realizadas, com os quais constitui o referido sistema. É uma instância colegiada, de função consultiva, deliberativa, educativa e normativa, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde com o apoio também do Ministério da Saúde. A CONEP tem também por atribuição a análise e avaliação de projetos de pesquisa pertencentes às áreas temáticas especiais, elegidas por seu critério de risco, e que apresentem dilemas complexos, em um prazo de 60 dias. Tem ainda a função de elaboração de normas complementares para essas áreas, prioritariamente para as de maior demanda⁵². O Quadro 2 mostra as principais normas brasileiras pertinentes à pesquisa clínica no Brasil, incluindo as referentes às áreas especiais (vide item 4.2).

Segundo a Resolução 196/1996, os CEP são instâncias colegiadas de caráter consultivo, deliberativo e educativo. Devem desenvolver suas atividades em conformidade com a CONEP, visando a ordem social e o bem coletivo, protegendo a integridade e a dignidade dos sujeitos da pesquisa. O principal objetivo dos CEP reside em fazer cumprir os padrões éticos brasileiros nas pesquisas que envolvem seres humanos.

Importante ressaltar que ao aprovar uma pesquisa, o CEP e/ou a CONEP torna(m)-se co-responsável(veis) sobre seus aspectos éticos, porém, sem isentar o pesquisador de sua responsabilidade, esta indelegável e intransferível^{55,57}.

Quadro 2 - Principais normas de interesse para a Pesquisa Clínica no Brasil.

Norma	Ano	Órgão emissor	Tema principal abordado
Lei 6360	1976	Congresso Nacional	Vigilância sanitária de medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos, correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos
Res 01	1988	CNS	Primeiro regulamento sobre pesquisa clínica no Brasil. Aprova normas de pesquisa em saúde.
Lei 8974	1995	Congresso Nacional	Para pesquisas com utilização de organismos geneticamente modificados; criação da CTNBio.
Res 196	1996	CNS	Estabelece os requisitos para realização de pesquisa para saúde utilizando seres humanos. Revoga a Res 1/88
Res 129	1996	MERCOSUL/GMC	Aprova o documento “Guia de Boas Práticas de Pesquisa Clínica”.
Res 251	1997	CNS	Aprova normas para as Pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos
Prt 911*	1998	SVS	Define os documentos necessários à instrução de pedidos de autorização para realização de Pesquisa Clínica com fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos.
Lei 9782	1999	Congresso Nacional	Criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em substituição à Secretaria de Vigilância Sanitária.
Lei 9787	1999	Congresso Nacional	Lei que regulamenta os medicamentos genéricos.
Res 292	1999	CNS	Normas para pesquisas em seres humanos coordenadas do exterior/com participação estrangeira e pesquisas com envio de remessa de material biológico para o exterior.
Res RDC 26	1999	ANVISA	Regulamenta os programas de acesso expandido, não caracterizando pesquisa clínica.
Res 301	2000	CNS	Disserta acerca do uso de placebo ante a alternativas terapêuticas disponíveis. Que se mantenha inalterado o Item II.3 da Declaração de Helsinki.
Res 303	2000	CNS	Estabelece normas para pesquisas realizadas na área de reprodução humana.
Res 304	2000	CNS	Estabelece normas para pesquisas realizadas com povos indígenas como sujeitos da pesquisa.
Res RDC 132	2003	ANVISA	Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos.
Res RDC 133	2003	ANVISA	Dispõe sobre o registro a medicamentos similares.
Res RDC 134	2003	ANVISA	Dispõe sobre a adequação os medicamentos já comercializados às normas regulamentadoras
Res 136	2003	ANVISA	Regulamenta sobre o registro de medicamentos novos
Res 210	2004	ANVISA	Altera artigos nas RDC 136, 134 e 133, de 29 de maio de 2003.
Res 340	2004	CNS	Aprova as diretrizes para análise ética dos projetos de pesquisa em genética humana.
ResRDC 219*	2004	ANVISA	Aprova o regulamento para elaboração de dossiê para a obtenção de comunicado especial (CE) para a realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde. Revoga a Prt 911/98.
Res 346	2005	CNS	Regulamenta a tramitação de projetos multicêntricos. A CONEP passa a analisar apenas um protocolo que deve ser enviado por um dos

Norma	Ano	Órgão emissor	Tema principal abordado
			CEP envolvidos. Diminui o nº de projetos avaliados pela CONEP - exclui as repetições.
Res 347	2005	CNS	Regulamenta o armazenamento e utilização de material biológico humano no âmbito de projetos de pesquisa.
Res RDC 39	2008	MS/ANVISA	Regulamenta a realização de pesquisa clínica e estabelece as bases necessárias à avaliação. Institui o comunicado especial único para a realização de pesquisa clínica em território nacional. Revoga a Res RDC 219/2004.
Res 1885	2008	Conselho Federal de Medicina (CFM)	Veda ao médico participar de pesquisa envolvendo seres humanos utilizando placebo, quando houver tratamento disponível eficaz já reconhecido.
Res 404	2008	CNS	Determina o acesso dos voluntários de pesquisas aos produtos que se mostrarem eficazes nos ensaios clínicos.
Res RDC 81	2008	MS/ANVISA	Regulamenta a importação de bens e produtos, incluindo os medicamentos e insumos farmacêuticos, seja para a pesquisa clínica, uso hospitalar ou por estrita recomendação médica, como pelos serviços públicos para atender a demandas judiciais.
Res RDC 04	2009	MS/ANVISA	Determina a realização de farmacovigilância pelos detentores de registro de medicamentos.
Instrução Normativa 14	2010	MS/ANVISA	Aprova os Guias de Farmacovigilância

* Normas revogadas

Fonte: Elaboração própria.

4.2 O processo de avaliação de pesquisas no país

Todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, direta ou indiretamente, devem ser avaliados pelo respectivo CEP institucional, que devem focar sua avaliação quanto ao cumprimento dos critérios éticos e científicos empregados para proteção aos sujeitos da pesquisa^{55,57,59}.

As pesquisas correspondentes às chamadas áreas temáticas especiais são encaminhadas, obrigatoriamente, pelo CEP, após sua prévia aprovação, para avaliação da CONEP. As áreas temáticas especiais compreendem o Grupo I. São listadas abaixo⁵⁷:

- 1) genética humana;
- 2) reprodução humana;
- 3) fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações;
- 4) equipamentos, insumos e dispositivos para a saúde novos, ou não registrados no país;

- 5) novos procedimentos ainda não consagrados na literatura;
- 6) populações indígenas;
- 7) projetos que envolvam aspectos de biossegurança;
- 8) pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior.

Podem passar também pela averiguação da CONEP projetos que, sob justificativas dos CEP, devam submeter-se à análise da comissão.

Além da avaliação quanto aos quesitos éticos, a CONEP envia ainda, todas as pesquisas clínicas com fármacos ou outros produtos para a saúde, que tenham como finalidade a obtenção de um futuro registro ou a revalidação do mesmo, para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão federal pertencente ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), criada pela Lei 9782, de 26 de janeiro de 1999⁶⁰, conforme determinação constante na Resolução 39 de 2008¹¹. Na Agência, as pesquisas são avaliadas pela Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos (GEPEC), parte da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED), que tem a função de garantir a qualidade, a eficácia e a segurança dos medicamentos disponíveis para a população^{37,61}.

Inicialmente é exigido um dossiê constando a descrição e os resultados da fase pré-clínica realizada e aprovação da pesquisa. Se esta avaliação responder a todos os quesitos necessários, a GEPEC expede um Comunicado Especial (CE) que autoriza que a pesquisa seja iniciada em território nacional. Importante destacar que a análise da ANVISA não está vinculada ao parecer de aprovação da CONEP, que estas avaliações podem ocorrer em paralelo, estando a ANVISA vinculada apenas ao parecer ético do CEP do Centro coordenador, no caso de estudos multicêntricos. No entanto, as pesquisas nos demais centros só devem iniciar após recebimento das respectivas aprovações dos CEP responsáveis. Ressalta-se que, embora a emissão de CE pela ANVISA não esteja vinculada à aprovação da CONEP, a pesquisa só poderá ser iniciada após a obtenção de todas as aprovações pertinentes. Nos casos em que as pesquisas envolvem microorganismos geneticamente modificados há a necessidade de avaliação pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), que está vinculada à Secretaria Executiva do Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT)^{56,62}. Essa necessidade de diversas aprovações para que se possa iniciar um estudo torna o processo demorado. Segundo Lima⁶³, o longo prazo para a aprovação do início das

pesquisas tem sido uma barreira ao interesse na realização de maior número de pesquisas no país.

Os CEP têm também a responsabilidade pelo monitoramento das pesquisas clínicas. Este ocorre apenas por meio de análise de relatórios periódicos e de notificações de eventos adversos, realizados pelos próprios investigadores. Com o recebimento desses documentos, o CEP deve dar seu parecer e encaminhá-lo à CONEP. Após avaliação, a CONEP envia os relatos de eventos adversos à ANVISA. Não há no país, outros meios para monitoramento e acompanhamento dos ensaios clínicos, além desse, no qual são os investigadores que enviam as informações para a avaliação ética.

A ANVISA é também o órgão brasileiro responsável pela concessão de registro a um fármaco ou medicamento para que possa ser incorporado ao mercado. Para requerer um registro é necessário, após o término das pesquisas, a apresentação de documentos comprobatórios de segurança e eficácia do produto, além do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) emitido pela própria ANVISA. Os resultados dos estudos são avaliados pela GEPEC com o auxílio de consultores *ad hoc*³ para verificação da eficácia e segurança dos mesmos. Medicamentos inovadores devem apresentar os estudos não-clínicos e os estudos clínicos de Fases I, II e III.

A partir de publicação de normas emitidas pela ANVISA em 2003 (ver Quadro 2), os medicamentos similares e genéricos já presentes no mercado passaram a ter que apresentar ensaios Fase III de não inferioridade⁴ para renovação de registro, assim como aqueles que solicitam registro pela primeira vez. Diante dessa norma, a indústria nacional, que não realizava tais estudos, vem sendo exigida a realizá-los^{56,59,61,64}.

Outro ponto importante que merece destaque refere-se à continuidade do acesso aos medicamentos após o término da pesquisa.

A Declaração de Helsinki de 2000, item II.3, reforçada na revisão de 2008 disserta que, na conclusão do estudo, todos os participantes devem ter “acesso

³Os consultores *ad hoc* são “escolhidos diretamente pela ANVISA ou indicados por sociedades médicas consultadas pela Agência com essa finalidade, são, em geral, especialistas, pesquisadores e/ou professores universitários de reconhecida competência, que não devem ter conflitos de interesse que potencialmente interfiram com sua avaliação do medicamento. Cada consultor deve assinar, quando emite seu parecer, um termo de compromisso no qual declara potenciais conflitos de interesse” (Brasil, 2010)⁶⁵

⁴Um ensaio clínico de não-inferioridade visa demonstrar que o novo medicamento não é inferior ao comparador para a indicação estudada, dado um limite de inferioridade aceitável preestabelecido (Nishioka, 2009)⁶⁶

assegurado aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos comprovados, identificados pelo estudo”.

Esta questão é referida na Resolução nº 251/1997. Prevê que tão logo seja comprovada a superioridade do novo medicamento ao convencional existente, o patrocinador, a instituição ou o pesquisador, se tornam responsáveis por garantir a continuidade do acesso ao tratamento aos sujeitos participantes da pesquisa.

Assim, os pacientes que participaram do estudo clínico solicitam a continuidade do acesso aos medicamentos da pesquisa antes mesmo de terem registro concedido pelo órgão regulador. Esses casos, em que os participantes podem continuar o tratamento após a finalização do estudo, são designados como extensão de uso. Ou seja, o tempo de utilização do medicamento pelo mesmo grupo de pacientes é estendido. Para a aprovação deste uso, é necessária a submissão da proposta ao Comitê de Ética para que sejam avaliados os parâmetros éticos. Nestes casos, não é necessário parecer da CONEP, a não ser quando o CEP o solicite por identificar dilema específico.

Outras vezes, o tratamento é solicitado por pacientes que não fazem parte da pesquisa, mas que não têm opção terapêutica convencional, considerados portadores de doenças graves e com risco à vida. Nesses casos, em que o acesso ao tratamento é ampliado denomina-se acesso expandido. Goldim³ refere ainda que, mesmo existindo comitês de monitoramento de segurança dos dados, estes se limitam a avaliação da segurança dos sujeitos apenas durante o período do estudo, assim, os fatores de risco associados ao uso continuado do novo medicamento podem ainda não estar devidamente estabelecidos.

No Brasil, o acesso expandido foi aprovado na Resolução - RDC MS/ANVISA nº 26, de 17 de dezembro de 1999⁶⁷, devendo ser realizado apenas para medicamentos que estiverem na Fase III do estudo, tanto no Brasil quanto no país de origem. No caso de produto de outro país de origem, o mesmo deve ter aprovação de programa de acesso expandido ou registro do medicamento solicitado. Tal uso deve ter os eventos adversos monitorados da mesma forma como em um estudo experimental e os pacientes envolvidos devem assinar um termo de informação e adesão, além de receber aprovação por um Comitê de Ética.

Há ainda os casos de uso compassivo, em que um paciente com uma doença sem tratamento convencional disponível e em risco para sua vida pode ter acesso a um

medicamento em fase ainda experimental, e em qualquer fase da pesquisa, denominado uso assistencial. Nestes casos é também necessária a autorização por um Comitê de Ética em Pesquisa, seja para uso individual ou por pequenos grupos³.

4.3 O Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos - SISNEP

A Resolução CNS 196/1996 define pesquisa em seres humanos como aquela que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais.

Conforme consta no item VIII.4.g da referida Resolução, entre as atribuições da CONEP, está a de “constituir um sistema de informação e acompanhamento dos aspectos éticos das pesquisas envolvendo seres humanos em todo o território nacional, mantendo atualizados os bancos de dados”⁵⁷.

Como cumprimento deste item, a CONEP lançou, em 2002, um sistema de registro dos protocolos de pesquisas aprovadas no país, o Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (SISNEP), desenvolvido em parceria com o Departamento de Informática do SUS (DATASUS) e o Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT).

O SISNEP é um sistema de informação, disponível em parte pela *Internet* para acesso público, sobre as pesquisas envolvendo seres humanos. Por ser um banco de dados nacional, o SISNEP integra os sistemas de avaliação dos CEP e da CONEP.

Antes de submeterem seus projetos de pesquisa ao CEP, os pesquisadores precisam registrar seus projetos *on-line*, diretamente no sistema. Ao finalizar o registro e após o pesquisador dar entrada no CEP é gerado um número nacional para o projeto, o CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética), que o identificará no SISNEP, no CEP e na CONEP e ainda, em revistas de publicação científica e em congressos⁶⁸. A impressão da folha de rosto gerada com as informações do projeto, o protocolo da pesquisa e os demais documentos anexados ao projeto são encaminhados ao CEP institucional.

A base SISNEP encontra-se atualmente em fase de ampliação para dar origem a um novo sistema de informação, a Plataforma Brasil. Este novo sistema visa a

informatização de todos os procedimentos realizados pelo sistema CEP-CONEP a fim de agilizar o processo e possibilitar um banco de dados único que possa estar constantemente atualizado⁵⁵.

Como objetivo futuro, a Plataforma pretende ter compatibilidade com plataformas dos outros organismos regulatórios que atuam em paralelo ao sistema CEP-CONEP e com outros sistemas internacionais de registro de ensaios, facilitando a interação entre eles e ainda, que editores científicos possam ter acesso a mais informações sobre os estudos. Essa nova ferramenta pretende permitir a divulgação dos diferentes estágios da pesquisa, possibilitando seu acompanhamento de forma que deixará de ser um sistema exclusivamente administrativo para se tornar um sistema também de controle social^{55,69}.

O número de CEP participantes do SISNEP vem aumentando progressivamente. Ressalta-se que em julho de 2008 existiam 584 comitês de ética, sendo 277 utilizando o Sistema⁵⁵. Em março de 2010 havia 388 CEP utilizando o SISNEP e, em janeiro de 2011 esse número havia subido para 406⁶⁸.

5 Registro de Ensaio Clínicos: uma ferramenta de controle e transparência nas pesquisas

O acesso aos resultados de uma pesquisa clínica esteja ainda em andamento ou finalizada, é fundamental no processo de tomada de decisão, que pode ocorrer na prática clínica ou para realização de mudanças políticas.

O registro público de ensaios clínicos possibilita o acompanhamento dos estudos sempre que se fizer necessário, seja pelos sujeitos participantes, pesquisadores ou editores de revistas científicas, de forma a possibilitar um maior entendimento da pesquisa em foco quando do processo de revisão de pretensas publicações.

Em abril de 2005 a OMS publicou um guia para o registro de ensaios clínicos. Segundo o guia, os estudos exploratórios que não objetivam influir nas práticas de saúde e que servem para definir a direção de futuras pesquisas não precisam ser registrados⁷⁰. No mesmo ano, no mês de setembro, o *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) lançou uma política de registro de ensaios clínicos de forma a favorecer a transparência na realização das pesquisas, com acessibilidade pública a informações livres de conflitos de interesse. Determina que todos os ensaios realizados com seres humanos devem ser registrados em uma ou mais das plataformas públicas de registro aceitas pelo Comitê. Estabelece ainda que o registro deva ser prospectivo e efetuado antes que o primeiro paciente seja incluído no estudo⁷¹. Outro documento internacional, a Declaração do México, assinado pela cúpula ministerial de pesquisa em saúde reforçou as recomendações do Comitê.

Segundo a política, as revistas científicas que seguem as normas do ICMJE só devem aceitar artigos de ensaios clínicos que possuem registro e, cujo mesmo foi realizado antes da inclusão dos sujeitos à pesquisa. A exceção ocorre apenas para os estudos que foram iniciados antes de julho de 2005. Nestes casos as revistas ICMJE consideram os registros retrospectivos dos ensaios iniciados. Os estudos iniciados a partir de 1 de julho de 2005 somente serão aceitos para publicação se a inscrição tiver ocorrido antes da inclusão dos sujeitos participantes⁷².

Em junho de 2007, o ICMJE adotou a definição da OMS de ensaio clínico: "qualquer pesquisa que prospectivamente designa participantes humanos ou grupos de seres humanos para uma ou mais intervenções relacionadas à saúde para avaliar os efeitos na saúde".

O Comitê considera fundamental que os ensaios e seus respectivos resultados, sejam eles positivos ou negativos, estejam registrados em acesso público, independente de interesses lucrativos, uma vez que, nem todos produzem publicação em revistas científicas. Segundo o Comitê, dessa maneira, os pesquisadores podem cumprir sua responsabilidade ética com a comunidade científica e com voluntários das pesquisas favorecendo que se respeitem as boas práticas clínicas (BPC).

O Comitê aceita inscrição em qualquer dos registros primários que participam da Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos com coordenação da OMS – ICTRP - e também da base de ensaios *Clinical Trials* (CT), coordenada pela agência regulatória americana, a *Food and Drug Administration* (FDA). Segundo Castro⁷², análise realizada pela BIREME indica que a base de registros que tem mais campos de preenchimento específicos sobre os estudos ou detalhamento de campos obrigatórios é o *Clinical Trials*. Entre os campos de acesso estão: título da pesquisa, patrocinador, tipo de estudo, intervenção, objetivos, condição clínica, estado de recrutamento, país (es) de realização dos estudos, entre outros.

No Brasil, a Resolução 39/2008 estabelece que, dentre os documentos necessários à obtenção de comunicado especial (CE) para a realização de estudos de confirmação terapêutica (fase III) com medicamentos em território nacional, deve-se apresentar comprovante de que a pesquisa está registrada na base de dados de registro de pesquisas clínicas da OMS, a *International Clinical Trials Registration Platform* (ICTRP) ou em outras reconhecidas pelo ICMJE¹⁰.

A Plataforma Internacional de Ensaio Clínicos da OMS não corresponde exatamente a uma plataforma de registro, e sim a um sistema, ou a uma base central que integra várias bases de registro de ensaios clínicos de vários países. Para registrar um ensaio na Plataforma é preciso realizá-lo diretamente em qualquer uma das bases de Registros Primários, como visto no Quadro 3 abaixo, integradas à rede da OMS.

Quadro 3 - Bases primárias de registros integradas à rede da OMS.

Registros Primários	País
Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)	Austrália
Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR)	China
Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea	Coréia do Sul
Clinical Trials Registry - India (CTRI)	Índia
German Clinical Trials Register (DRKS)	Alemanha
Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT)	Irã
ISRCTN.org	Inglaterra
Japan Primary Registries Network (JPRN)	Japão
The Netherlands National Trial Register (NTR)	Holanda
Pan African Clinical Trial Registry (PACTR)	África
Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR)	Sri Lanka

Fonte: ICTRP/Bases ⁷³

Método

1 Planejamento e desenho do estudo

Trata-se de um estudo exploratório e descritivo, com alguns componentes complementares, de cunho analítico.

O estudo foca pesquisas realizadas na Região Sudeste do Brasil. Anteriormente à decisão de se explorar a região Sudeste, havendo o conhecimento prévio de ser a região que mais realiza pesquisas com medicamentos^{2,44}, o quantitativo total dos estudos realizados em cada estado do país foi registrado. No entanto, trabalhar todos os dados sacrificaria uma descrição mais aprofundada dos mesmos. Assim, optou-se por incluir apenas as pesquisas na região sudeste, registradas no SISNEP - aprovadas pelo Sistema CEP-CONEP -, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

2 Critérios de elegibilidade, classificação e seleção do objeto de estudo

A seleção dos estudos na base SISNEP cumpriu três etapas: (1) seleção de pesquisas envolvendo fármacos ou medicamentos, (2) aplicação de critérios de elegibilidade e (3) classificação das pesquisas.

2.1 Seleção de pesquisas envolvendo fármacos ou medicamentos

Do universo das pesquisas na Região Sudeste, no período do estudo, foram selecionadas as pesquisas que envolviam fármacos ou medicamentos⁴. As demais pesquisas foram desconsideradas deste estudo.

2.2 Aplicação dos critérios de elegibilidade

Às pesquisas selecionadas na fase 1 foram aplicados os seguintes critérios de elegibilidade:

- Critério de inclusão:

Pesquisas que abordam questões do tratamento.

⁴ Fármaco ou medicamento é um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (Brasil, 1973)⁷⁴. Neste estudo não foram considerados os estudos que envolviam medicamentos homeopáticos ou fitoterápicos.

- Critérios de exclusão:
 - (1) pesquisas cujos títulos sejam insuficientes para a análise;
 - (2) pesquisas com vacinas ou com medicamentos para fins de diagnóstico;
 - (3) pesquisas genéticas;
 - (4) pesquisas sobre medicamentos homeopáticos ou fitoterápicos;
 - (5) pesquisas que, pelo título, parecerem abordar apenas questões da clínica e não da terapêutica, mesmo que identifiquem o fármaco ou medicamento;
 - (6) estudos iguais que estavam registrados no SISNEP com a mesma instituição sediadora e no mesmo ano – duplicidade configurada como erro de registro no sistema.

2.3 Classificação das pesquisas

Após aplicação dos critérios estabelecidos acima, as pesquisas eleitas foram classificadas por tipo de estudo:

- Ensaio Clínico (EC) – para efeitos do presente trabalho consideraram-se como EC as investigações clínicas de acompanhamento prospectivo de uma dada intervenção medicamentosa com o objetivo de avaliar segurança, eficácia e/ou efetividade do tratamento testado e todos os resultados provenientes deste. Um desenho de estudo que se configura como ensaio deve realizar além do grupo teste, grupo(s) de comparação ou grupo-controle, todos selecionados por técnica de randomização dos indivíduos de forma a melhor homogeneizar os grupos.
- Pesquisa Clínica (PC) – foram consideradas como pesquisa clínica as pesquisas com fármacos/medicamentos com intervenção, realizadas em seres humanos, que não se configuraram como ensaios clínicos;
- Estudo fármaco-epidemiológico (FE) – estudos observacionais de utilização de medicamentos e de farmacovigilância não caracterizados como pesquisa clínica;
- Estudo clínico-epidemiológico (ECE) – estudos registrados nas bases de ensaios como observacionais, porém em sua descrição indicava a ocorrência de intervenção; estes estudos não foram incluídos na análise.

- Estudo de biodisponibilidade e/ou bioequivalência (BD/BE) – explicitado no título. São estudos realizados como parte do processo de registro de medicamentos, sendo obrigatórios para solicitação de registro para medicamentos genéricos e similares. Somente centros de pesquisas certificados pela ANVISA podem realizar estes estudos;

2.4 Seleção do objeto de estudo

O objeto de estudo correspondeu apenas aos ensaios clínicos e pesquisas clínicas com informação suficiente para a análise. De modo a evidenciar os detalhes que permitiriam a identificação destas duas categoriais, estes estudos foram buscados em bases internacionais de registro. O detalhamento dos estudos nas bases possibilitou a diferenciação do desenho do estudo entre ensaio ou pesquisa clínica, quando o título não trazia essa informação. Nestes casos e ainda quando os estudos não estavam registrados nas bases internacionais os mesmos foram classificados como pesquisa clínica.

3 Fontes de dados e período de coleta

Foram utilizadas como fontes de dados: a base nacional de registro do sistema de avaliação ética de pesquisas do país – o SISNEP – e as bases de registros de ensaios clínicos internacionais da OMS – *International Clinical Trials Registry Platform* – e da FDA – *Clinical Trials*.

Os dados foram coletados em março de 2010, uma vez que já havia transcorrido o prazo de aprovação dos estudos registrados até dezembro de 2009 pelo sistema CEP-CONEP. Este prazo é de 30 dias para avaliação pelo CEP e de 60 dias para avaliação pela CONEP⁵⁷.

4 Etapas do Estudo

4.1 Dinâmica da construção do objeto e variáveis de interesse

Inicialmente todas as pesquisas registradas no SISNEP na região Sudeste, foram listadas em planilhas no aplicativo Excel® (Microsoft Corp. 2003), uma para cada ano e cada estado, juntamente com as variáveis de interesse no sistema.

As variáveis coletadas no SISNEP foram:

1. Unidade Federativa (UF) de realização da pesquisa.
2. Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) - Número do registro da pesquisa no SISNEP: nele podem-se identificar as pesquisas multicêntricas.
3. Título do Projeto de Pesquisa: a partir dele podem-se selecionar as pesquisas referentes a fármacos/medicamentos, bem como os medicamentos em estudo.
4. Instituição sediadora: pode-se identificar onde são realizadas as pesquisas.
5. Situação no CEP-CONEP: identifica-se qual a instância de aprovação das pesquisas.

Em seguida, por meio de leitura de todos os títulos das pesquisas, aquelas que não envolviam fármacos/medicamentos foram excluídas das planilhas. Aos estudos que ficaram foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos (ver item 2.1). Aos incluídos foi realizada a classificação segundo tipo de estudo, como descrito também no item acima.

Para a seleção do objeto de análise, consideraram-se todas aquelas que faziam referência, nos títulos, a dois ou mais dos temas a seguir: estudo/ensaio clínico, randomização, estudo prospectivo de uso de um fármaco/medicamento, fase do estudo, existência de controle ou grupos paralelos, avaliação de eficácia/segurança/tolerabilidade/efetividade, comparação entre fármacos e realização de cegamento. A existência destes temas elencava o estudo como um integrante do objeto de análise.

Adicionalmente, após seleção do objeto, foi feita pesquisa nas bases internacionais de registro (ICTRP e *Clinical Trials*) a fim de complementar as informações. Para os estudos que estavam registrados nessas bases internacionais as seguintes variáveis foram coletadas:

6. Fase da pesquisa;
7. Condição/Doença-alvo do estudo;
8. Fármaco(s)/Associação(s) testado(s);
9. Participação estrangeira: sim/não – considerou-se “sim” quando observada a realização do estudo em algum centro de pesquisa que não esteja no Brasil;
10. Instituição Financiadora principal da pesquisa.

Para se compreender o quantitativo de pesquisas registradas internacionalmente com realização no Brasil, no mesmo período do presente estudo, realizou-se busca diretamente na base *Clinical Trials*. Optou-se pela busca nesta base, pois a mesma possibilitava seleção de critérios para limitar a busca. Assim, as seguintes limitações de busca foram definidas: (1) tipo de estudo: de intervenção; (2) fases: I, II, III e IV; (3) Locais: Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais e Espírito Santo; (4) período de recebimento de registro: de 01/01/2005 a 31/12/2009.

Aplicados os critérios, ao total obtido, foram retirados os estudos repetidos e os que não pertenciam aos critérios estabelecidos aqui neste estudo sobre os estudos registrados no SISNEP. Ao final, obteve-se um total de ensaios clínicos registrados no período, na Região Sudeste do Brasil.

4.2 Classificação dos fármacos/medicamentos estudados

Após definição do objeto (ver capítulo 4.1), os fármacos/medicamentos dos estudos foram classificados por grupos terapêuticos segundo o sistema *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC), da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Na classificação de fármacos pelo sistema ATC a substância é subdividida em grupos de acordo com o órgão ou sistema no qual ocorre sua ação farmacológica e suas propriedades químicas. A classificação pode ser realizada em cinco diferentes níveis. O 1º nível classifica o grupo anatômico principal; o 2º nível classifica o subgrupo terapêutico; o 3º nível classifica o subgrupo farmacológico; o 4º nível o subgrupo

químico e o 5º nível a substância química. Para o presente estudo foi realizada a classificação pelos 2º, 3º e 5º níveis ATC, de acordo com a indicação terapêutica no estudo. A inexistência de código ATC para a substância foi considerado grande indício para se tratar de um fármaco novo.

Após realização da classificação ATC, procedeu-se à verificação de evidência de registro do(s) fármaco/medicamento(s) no país. Para isso, diante da inexistência de uma lista pública para consulta dos medicamentos registrados no país, definiu-se que a existência de bula brasileira seja um apropriado indício de registro do produto e boa fonte de consulta da indicação terapêutica aprovada na ANVISA.

Primeiramente a busca foi realizada no *Bulário Eletrônico da ANVISA*⁷⁵ que, quando existente também apresentava a bula disponível. Em caso de inexistência do medicamento nesta fonte, buscou-se no sítio *Consulta Remédio*⁷⁶ e, em caso positivo buscou-se a bula em outras fontes. Quando ainda não encontrado, seguiu-se para a busca de bulas brasileiras diretamente na *internet*.

Diante de evidência de registro foi verificada também a consonância entre a indicação apresentada na bula e a doença/condição no referido estudo. Com isso foi possível identificar estudos que abordavam novas indicações terapêuticas.

Não foi possível fazer diferenciação entre associações de fármacos em teste em esquema terapêutico ou em dose fixa (em um mesmo comprimido ou contidos na mesma apresentação farmacêutica), e ainda; de discernir se o segundo e/ou o terceiro grupo em teste tratavam-se de um grupo de comparação ou um grupo controle. Desse modo, os estudos foram caracterizados de acordo com todos os fármacos presentes apenas no grupo de teste principal.

Por fim, cada pesquisa analisada foi classificada se era para um fármaco novo ou para uma nova indicação de uso de um fármaco já registrado na ANVISA.

Para essa classificação foram realizadas as seguintes definições para (1) fármaco novo e (2) nova indicação de uso:

- (1) Fármaco novo: quando não foi encontrada evidência de registro atual do fármaco(s)/medicamento(s) no Brasil (ausência de bula).

- (2) Nova indicação: quando verificada a existência de bula, porém a indicação de uso registrada não apresentava consonância com a indicação de uso do estudo sob análise.

4.3 Classificação das indicações de uso das pesquisas

Para a classificação das indicações de uso, foram coletadas as indicações apresentadas em cada estudo, nas bases de ensaios ou nos títulos. Para uniformizar e reduzir a variedade de termos utilizados nas pesquisas para indicações diferentes e possibilitar melhor análise as doenças foram agrupadas. A lista completa de indicações (condições/doenças) sob análise nas pesquisas e o agrupamento realizado pode ser visto no Anexo I.

4.4 Classificação das instituições sediadoras das pesquisas

Para se conhecer quais os tipos de instituições que concentram a realização de pesquisas na região, e quais se destacam em número de estudos registrados, foi realizada uma classificação das instituições sediadoras registradas no SISNEP. Essa classificação se deu primariamente com base no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – CNES⁷⁷. Nele é possível identificar o tipo de estabelecimento (hospital geral, hospital especializado, ambulatório, etc.), a esfera administrativa (privada, federal, estadual ou municipal), se tem atendimento ao SUS ou se é de atendimento particular e, se realiza atividades de ensino. Na ausência de registro da unidade sediadora da pesquisa no CNES, realizou-se a busca no *site* oficial da unidade para caracterizá-la e a classificação foi realizada seguindo-se o mesmo padrão. A classificação elaborada no presente estudo pode ser verificada abaixo.

Classificação elaborada para as instituições sediadoras das pesquisas:

- Hospital Federal
- Hospital Federal de Ensino
- Hospital Estadual
- Hospital Estadual de Ensino
- Hospital Municipal
- Hospital Municipal de Ensino
- Hospital Privado ou Filantrópico

- Hospital Privado ou Filantrópico de Ensino
- Hospital Privado/SUS ou Filantrópico/SUS – quando o hospital atende tanto ao sistema privado como ao SUS
- Hospital Privado/SUS ou Filantrópico/SUS de Ensino
- Clínica especializada/ Unidade de apoio diagnose e terapia/ Policlínica/ Consultório Isolado/ Empresa privada intermediária na realização de pesquisa clínica
- Outros (Prefeitura, Secretaria de Saúde, Instituição Federal, Fundação)
- Universidade Federal – quando não designa o local na universidade
- Universidade Estadual – quando não designa o local na universidade
- Universidade Privada – quando não designa o local na universidade

4.5 Caracterização dos estudos multicêntricos

A Resolução CNS 346 de 2005 define o termo *projeto multicêntrico* da seguinte maneira: “projeto de pesquisa a ser conduzida de acordo com protocolo único em vários centros de pesquisa e, portanto, a ser realizada por pesquisador responsável em cada centro, que seguirá os mesmos procedimentos”⁷⁸.

A identificação dos estudos multicêntricos se deu pelo número de registro que cada projeto recebe ao ser cadastrado no SISNEP, o CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética). Este número é composto por treze algarismos, sendo que o quinto algarismo indica se o projeto é multicêntrico ou não (se este algarismo for zero significa que o estudo é realizado em um único centro; se for um significa que o estudo é multicêntrico). Demonstração: xxxx.1.xxx.xxx-xx (estudo multicêntrico) ou xxxx.0.xxx.xxx-xx (estudo não multicêntrico)⁷⁹.

Observa-se que todo estudo classificado neste trabalho com participação estrangeira é multicêntrico. Porém, se um estudo multicêntrico não teve participação estrangeira significa que todos os centros participantes são nacionais.

4.6 Elaboração de plano de análise dos dados

Para dar prosseguimento a análise das informações coletadas, decidiu-se pela construção de um banco de dados em que se utilizou o programa SPSS *Statistics* versão 17.0/2008. Para isso, todas as variáveis coletadas nas planilhas Excel foram transportadas para o banco do SPSS. Outras variáveis foram definidas e incluídas de forma a complementar as análises.

Todas as variáveis utilizadas no banco de dados elaborado para o estudo e sua descrição seguem abaixo:

1. estado: unidade da federação da região sudeste do Brasil;
2. ano: ano de registro da pesquisa no SISNEP;
3. caae: número de registro da pesquisa no sistema CEP-CONEP (no SISNEP);
4. título: título da pesquisa no SISNEP;
5. diferentes: variável definida para possibilitar a seleção dos estudos que só apareciam uma vez no SISNEP. Cada exemplar de pesquisa foi classificada com o número 1 (um). As repetições de pesquisas foram classificadas com o número 0 (zero).
6. indexmulti: variável definida para identificar as pesquisas que apareciam mais de uma vez no SISNEP e o número de repetições de cada uma delas. Cada estudo que se repetia foi classificado com um número a partir do 1 (um). As repetições de um mesmo estudo foram classificadas com o mesmo número.
7. tipo: tipo de pesquisa, se ensaio clínico ou pesquisa clínica. Classificação realizada pela interpretação da descrição do estudo na base de ensaios ou, na ausência de registro na base, pelo próprio título.
8. fase: fase da pesquisa de acordo com a classificação da base se ensaios ou de acordo com o título, caso o estudo não estivesse registrado na base;
9. doença/condição: identificada no título e/ou na base;
10. grupo 1: fármaco ou fármacos utilizados no grupo-teste identificado como o principal do estudo;
11. registro: verificação se o(s) fármaco(s) principal(ais) tem (têm) registro no Brasil. Foram consideradas três classificações: (1) todos os fármacos com registro; (2) pelo menos para 1 fármaco do grupo

não foi encontrado registro; (3) nenhum fármaco do grupo possui registro e; (9) sem informação.

12. novo_farm: foram classificados como novo fármaco aqueles estudos em que continham fármaco em que não foi encontrada evidência de registro, com ou sem código ATC e aqueles fármacos identificados por código, em que não foi possível conhecer o nome do fármaco.
13. nova_indic: para os medicamentos que possuíam registro, foi verificada se a indicação da pesquisa é referida na bula do medicamento.
14. indic_bula: caso a indicação do estudo fosse diferente da contida na bula, esta era registrada no banco.
15. atc_11: classificação da primeira substância do grupo de teste principal pelo 5º nível da ATC. Caso a substância não tivesse ATC a classificação foi feita com o número 0 (*não*).
16. nivel3_11: classificação da primeira substância do grupo de teste principal pelo 3º nível da ATC;
17. nivel2_11: classificação da primeira substância do grupo de teste principal pelo 2º nível da ATC;
18. atc_12: classificação da segunda substância do grupo de teste principal pelo 5º nível da ATC; caso não tivesse outra substância ou caso um único código ATC contemplasse as associações a classificação foi feita com o número 8 (*não se aplica*).
19. nivel3_12: classificação da segunda substância do grupo de teste principal pelo 3º nível da ATC; caso não tivesse esta substância a classificação foi feita com o número 8 (*não se aplica*).
20. nivel2_12: classificação da segunda substância do grupo de teste principal pelo 2º nível da ATC; caso não tivesse esta substância a classificação foi feita com o número 8 (*não se aplica*).

21. atc_13: classificação da terceira substância do grupo de teste principal pelo 5º nível da ATC; caso não tivesse esta substância ou caso um único código ATC contemplasse as associações a classificação foi feita com o número 8 (*não se aplica*).
22. nivel3_13: classificação da terceira substância do grupo de teste principal pelo 3º nível da ATC; caso não tivesse esta substância a classificação foi feita com o número 8 (*não se aplica*).
23. nivel2_13: classificação da terceira substância do grupo de teste principal pelo 2º nível da ATC; caso não tivesse esta substância a classificação foi feita com o número 8 (*não se aplica*).
24. atc_21: classificação da primeira substância do segundo grupo em teste (grupo comparador ou controle) pelo 5º nível da ATC. Caso a substância não tivesse ATC a classificação foi feita com o número 0. Caso não tivesse um segundo grupo no estudo ou, caso o segundo grupo fosse realizado com placebo, a classificação foi feita com o número 8 (*não se aplica*).
25. atc_22: classificação da segunda substância do segundo grupo em teste (grupo comparador ou controle) pelo 5º nível da ATC. Caso a substância não tivesse ATC a classificação foi feita com o número 0. Caso não tivesse um segundo grupo no estudo ou, caso o segundo grupo tivesse apenas um substância, ou ainda, caso um único código ATC contemplasse as associações, a classificação foi feita com o número 8 (*não se aplica*).
26. atc_23: classificação da terceira substância do segundo grupo em teste (grupo comparador ou controle) pelo 5º nível da ATC. Caso a substância não tivesse ATC a classificação foi feita com o número 0. Caso não tivesse um segundo grupo no estudo ou, caso o segundo grupo tivesse apenas um substância, ou ainda, caso um único código ATC contemplasse as associações, a classificação foi feita com o número 8 (*não se aplica*).
27. atc_31: classificação da primeira substância do terceiro grupo em teste (grupo comparador ou controle) pelo 5º nível da ATC. Caso a

substância não tivesse ATC a classificação foi feita com o número 0. Caso não tivesse um terceiro grupo no estudo a classificação foi feita com o número 8 (*não se aplica*). Obs: não houve estudos em que existisse mais de uma substância em um terceiro grupo.

28. ictrp: identificava se a pesquisa estava registrada na base ICTRP, da OMS;
29. ct: identificava se a pesquisa estava registrada na base *Clinical Trials*, da FDA;
30. multicenter: identificava se a pesquisa era multicêntrica ou não. Essa informação foi registrada com base no número CAAE no SISNEP;
31. partic_estrang: identificava se a pesquisa tinha centros estrangeiros de participação no estudo. Essa informação era registrada a partir do item *Locations* nas bases de ensaios. Em alguns estudos este item não disponibilizava a informação. Nestes casos verificava-se o item *Health Authority*. Quando esse item indicava uma agência reguladora internacional, definiu-se que o estudo era com participação estrangeira;
32. sede: nome da instituição sediadora (também chamada unidade realizadora ou centro de pesquisa) do estudo, registrada no SISNEP;
33. classif_sede: classificação realizada para cada instituição sediadora;
34. financiador: nome da principal instituição financiadora do estudo. Essa informação era obtida nas bases de ensaios;
35. CEP: identificava se a pesquisa havia passado apenas pela avaliação do CEP;
36. CONEP: identificava se a pesquisa havia passado pela avaliação da CONEP.

Observa-se que na impossibilidade de se obter uma resposta a classificação realizada era *sem informação* (9). Nos casos em que não teria motivo para o preenchimento da variável era dada a classificação *não se aplica* (8). Exemplo: caso o estudo só tivesse um grupo teste, o preenchimento das variáveis relacionadas aos códigos ATC referentes a outros grupos receberam o código 8.

Após preenchimento completo do banco de dados, foram realizadas análises uni variada e bivariada das categorias.

4.5.1 Análise uni variada:

- 1) Distribuição das pesquisas envolvendo medicamentos, por região e por estado;
- 2) Distribuição das pesquisas segundo tipo;
- 3) Distribuição dos ensaios clínicos e pesquisas clínicas objetos da análise segundo:
 - a) Fase da pesquisa
 - b) Aprovação no CEP
 - c) Aprovação na CONEP
 - d) Instituição sediadora e classificação da instituição sede
 - e) Instituição financiadora
 - f) Presença nas bases de ensaios clínicos internacionais (CT e ICTRP)
 - g) Realização multicêntrica
 - h) Participação estrangeira
 - i) Indicação de uso do(s) medicamento(s)
 - j) Grupo terapêutico principal e substância (ATC)
 - k) Fármaco novo
 - l) Nova indicação

4.5.2 Análise bivariada:

- 1) Fase do estudo *versus*: ano; aprovação no CEP-CONEP;
- 2) Instituição sediadora *versus*: estado da Região; fase do estudo; tipo de pesquisa; aprovação no sistema CEP-CONEP;
- 3) Instituição financiadora *versus*: estado; aprovação no CEP-CONEP; fase;

- 4) Estudos multicêntricos *versus*: instituição sediadora; instituição financiadora;
- 5) Participação estrangeira *versus*: aprovação no CEP-CONEP; fase do estudo; instituição sediadora;
- 6) Estado *versus*: tipo de pesquisa, fármaco/grupo terapêutico; instituição financiadora;
- 7) Grupo terapêutico *versus*: instituição financiadora; aprovação no CEP-CONEP.

5 Questões éticas

O projeto foi formulado à luz da Resolução CNS 196/96. No entanto, não há envolvimento direto de sujeitos. O trabalho utiliza base de dados secundária e de domínio público.

Não são identificados riscos para as instituições ou para pesquisadores. Os benefícios do trabalho se traduzem nos achados sobre o panorama das pesquisas envolvendo medicamentos no Brasil, que tem ineditismo para os campos científico e ético.

Os resultados serão apresentados à sociedade em forma de artigos científicos e apresentações em eventos científicos. Serão também apresentados ao Sistema CEP-CONEP de forma a contribuir para seu aperfeiçoamento.

Resultados

1 As pesquisas registradas no SINEP

Foram encontradas 91.321 pesquisas registradas no SISNEP, de 2002 a 2009. A região Sudeste foi a que apresentou o maior número de pesquisas registradas (50,28%), com destaque para o estado de São Paulo, com 35,15%. A região Sul foi responsável pelo registro de 26,18% do total de pesquisas realizadas no país (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição de pesquisas aprovadas no Sistema CEP-CONEP e registradas no SISNEP, segundo Estado e Região do Brasil, janeiro de 2002 a dezembro de 2009.

Região	Estado	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total (n)	Total (%)
Norte	Acre	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	Amapá	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Amazonas	0	0	0	26	76	427	419	454	1402	1,54
	Rondônia	0	0	0	0	0	7	78	179	264	0,29
	Roraima	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
	Pará	0	0	0	0	9	61	424	262	756	0,83
	Tocantins	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Subtotal Região Norte		0	0	0	26	85	495	922	895	2423	2,65
Nordeste	Alagoas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
	Bahia	0	0	8	211	409	426	676	506	2236	2,45
	Ceará	0	0	16	124	404	566	524	533	2167	2,37
	Maranhão	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0,00
	Paraíba	0	0	2	291	523	907	900	1431	4054	4,44
	Pernambuco	0	0	1	426	887	849	960	1257	4380	4,80
	Piauí	0	0	0	88	200	429	456	659	1832	2,01
	Rio Grande do Norte	0	0	0	4	25	294	206	207	736	0,81
Sergipe	0	0	0	49	157	219	170	202	797	0,87	
Subtotal Região Nordeste		0	0	27	1193	2605	3692	3892	4795	16204	17,74
Centro-Oeste	Distrito Federal	10	52	65	697	153	263	369	351	1960	2,15
	Goiás	0	0	0	82	185	177	210	254	908	0,99
	Mato Grosso	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
	Mato Grosso do Sul	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Subtotal Região Centro-Oeste		10	52	65	779	338	440	579	605	2868	3,14
Sul	Paraná	0	0	0	570	916	1493	2850	3295	9124	9,99
	Rio Grande do Sul	356	719	720	1229	1949	1687	2509	2243	11412	12,50
	Santa Catarina	0	0	0	273	543	712	970	874	3372	3,69
Subtotal Região Sul		356	719	720	2072	3408	3892	6329	6412	23908	26,18
Sudeste	Espírito Santo	0	0	0	16	12	32	45	40	145	0,16
	Minas Gerais	29	23	25	512	1318	1544	1770	1819	7040	7,71
	Rio de Janeiro	93	102	110	448	543	1394	1986	1957	6633	7,26
	São Paulo	68	763	780	3021	4577	6658	7668	8565	32100	35,15
Subtotal Região Sudeste		190	888	915	3997	6450	9628	11469	12381	45918	50,28
Total geral por ano		556	1659	1727	8067	12886	18147	23191	25088	91321	100

Este estudo está restrito à região Sudeste. Na Tabela 2 pode-se verificar que do universo de estudos (43.925) registrados na região Sudeste apenas 9,1% (4.006) referiam-se a fármacos/medicamentos. No estado de São Paulo, das 30.489 pesquisas realizadas no período, 11,5% (3.502) faziam referência a medicamentos. Nos demais estados da Região o percentual variou de 3,4 a 4,1%.

Das 4.006 pesquisas envolvendo fármacos/medicamentos, na região Sudeste, 87,4% ocorreram em São Paulo, 6,4% no Rio de Janeiro, 6,1% em Minas Gerais e 0,1% no Espírito Santo.

Dessas pesquisas, 39,6% (1.585) foram excluídas na fase 2 da seleção, após aplicação dos critérios de elegibilidade e 60,4% (2.421) foram eleitas para serem classificadas segundo sua tipologia (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 - Pesquisas registradas no SISNEP e envolvendo medicamentos, segundo ano e estado. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

Estado	Ano	Universo de estudos	Pesquisas envolvendo medicamentos ¹		Pesquisas excluídas ²	
			N	%	n	%
RJ	2005	448	42	9,4	18	42,9
	2006	543	76	14,0	55	72,4
	2007	1394	49	3,5	18	36,7
	2008	1986	47	2,4	22	46,8
	2009	1957	43	2,2	21	48,8
Total RJ	2005-2009	6328	257	4,1	134	52,1
SP	2005	3021	362	12,0	173	47,8
	2006	4577	551	12,0	190	34,5
	2007	6658	605	9,1	40	6,6
	2008	7668	955	12,5	396	41,5
	2009	8565	1029	12,0	508	49,4
Total SP	2005-2009	30489	3502	11,5	1307	37,3
MG	2005	512	14	2,7	5	35,7
	2006	1318	22	1,7	3	13,6
	2007	1544	34	2,2	7	20,6
	2008	1770	70	4,0	35	50,0
	2009	1819	102	5,6	94	92,2
Total MG	2005-2009	6963	242	3,5	144	59,5
ES	2005	16	0	0	0	0
	2006	12	0	0	0	0
	2007	32	0	0	0	0
	2008	45	5	11,1	0	0
	2009	40	0	0	0	0
Total ES	2005-2009	145	5	3,4	0	0
Total região SE	2005-2009	43925	4006	9,1	1585	39,6

¹ total de estudos registrados que envolviam medicamentos.

² estudos que envolviam medicamentos mas foram excluídos na fase 2, após aplicação dos critérios de elegibilidade.

³ estudos incluídos, classificados segundo tipologia (as pertencentes ao objeto de análise e as não elegíveis para integrá-lo).

A Tabela 3 mostra o quantitativo anual, no SISNEP, das pesquisas registradas em cada estado da Região Sudeste, que foram eleitas para serem classificadas segundo o tipo de estudo. Mais da metade (60,1%) eram estudos de bioequivalência e

biodisponibilidade, sendo a grande maioria deles desenvolvida no estado de São Paulo (99,5%).

Dessas pesquisas, 546 (22,6%) foram selecionadas para comporem o objeto de análise do presente estudo, integrando todos os ensaios clínicos e pesquisas clínicas que foram eleitas segundo os critérios estabelecidos. Este grupo correspondeu a 13,6% das 4.006 pesquisas que envolviam fármacos/medicamentos na Região Sudeste. Ressalta-se que este grupo incluiu pesquisas iguais que estavam registradas no SISNEP com registro de diferentes unidades sediadoras (centros de pesquisa). Ressalta-se que 346 foi o número de pesquisas diferentes sob análise, encontradas no SISNEP. Assim, 200 eram pesquisas, aparentemente, sobre o mesmo objeto e método, registradas com instituições sediadoras diferentes, ou seja, em centros de pesquisas diferentes.

Observou-se ainda que, desses estudos, 8,1% (197) foram identificados como pesquisas clínicas, porém, não selecionadas para serem analisadas (PCI).

Apenas 43 estudos (1,8%) foram classificados como fármaco-epidemiológicos e 40 estudos (1,6%) foram classificados como estudos clínico-epidemiológicos. É importante destacar que os títulos de 140 estudos (5,8%) eram muito simples e vagos, não sendo possível identificar a tipologia apenas pela análise dos mesmos.

São Paulo também foi o estado que se destacou na realização de ensaios clínicos e pesquisas clínicas objetos da análise. O estado sediou mais da metade do total de estudos registrados na região, alcançando a marca de 75,8% (414), seguido do Rio de Janeiro com 13,4% (73), Minas Gerais com 10,3% (56) e Espírito Santo com 0,5% (3) pesquisas.

No período estudado, das pesquisas selecionadas para análise 449 (82,2%) foram classificadas como ensaios clínicos, sendo 275 (79,5%) diferentes, e 97 (17,8%) como pesquisas clínicas sendo 71 (20,5%) diferentes, considerando o total de 546 e 346 diferentes pesquisas. A partir de agora, elas serão tratadas em conjunto.

Tabela 3 - Pesquisas envolvendo medicamentos classificadas segundo tipo de estudo. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

ESTADO	ANO	PC/EC ¹	PCI ²	BD/BE ³	ECE ⁴	FE ⁵	SI	Total
RJ	2005	12	5	4	2	1	0	24
	2006	14	7	0	0	0	0	21
	2007	25	5	0	1	0	0	31
	2008	19	1	2	1	2	0	25
	2009	3	10	0	2	1	6	22
Total RJ	2005-2009	73	28	6	6	4	6	123
SP	2005	50	32	82	3	1	21	189
	2006	67	29	217	13	6	29	361
	2007	136	26	374	2	5	22	565
	2008	138	31	348	3	7	32	559
	2009	23	29	427	10	11	21	521
Total SP	2005-2009	414	147	1448	31	30	125	2195
MG	2005	5	1	0	0	1	2	9
	2006	5	7	0	1	3	3	19
	2007	19	1	0	1	4	2	27
	2008	24	7	1	0	1	2	35
	2009	3	5	0	0	0	0	8
Total MG	2005-2009	56	21	1	2	9	9	98
ES	2005	0	0	0	0	0	0	0
	2006	0	0	0	0	0	0	0
	2007	0	0	0	0	0	0	0
	2008	3	1	0	1	0	0	5
	2009	0	0	0	0	0	0	0
Total ES	2005-2009	3	1	0	1	0	0	5
Total Geral	2005-2009	546	197	1455	40	43	140	2421
Frequencia⁶	2005-2009	22,6%	8,1%	60,1%	1,6%	1,8%	5,8%	100%

1. ensaios clínicos e pesquisas clínicas com informações no título suficientes para análise (objeto de análise)

2. pesquisas clínicas com informações no título insuficientes para análise

3. pesquisas clínicas de biodisponibilidade e/ou bioequivalência

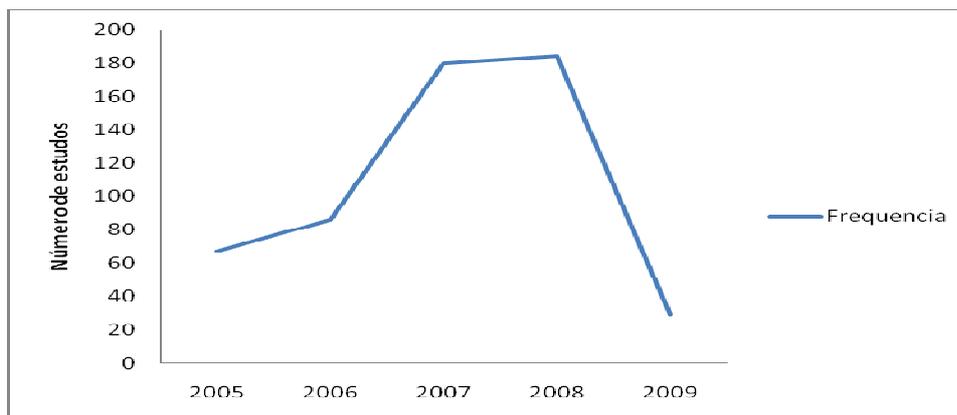
4. pesquisas clínico-epidemiológicas

5. pesquisas fármaco-epidemiológicas

6. frequência das pesquisas em relação ao total de pesquisas classificadas segundo tipo de estudo

Chama a atenção uma intensa queda (84,2%) no número de registros dos estudos clínicos analisados no ano de 2009, quando comparado ao ano anterior (Gráfico 1). Verifica-se que essa queda ocorre em todos os estados da Região. O número total de estudos registrado em cada ano analisado foi, respectivamente, 67, 86, 180, 184 e 29. Considerando-se os estudos diferentes, ou seja, contando apenas 1 exemplar para cada estudo também foi observada queda, porém um pouco menor, de 74,8%. Isso mostra que houve uma real redução no número de pesquisas diferentes registradas no SISNEP no referido ano.

Gráfico 1: Representação gráfica da distribuição do total de ensaios clínicos e pesquisas clínicas objetos da análise, segundo ano. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.



2. Principais características dos ensaios clínicos e pesquisas clínicas registradas na Região Sudeste

2.1 Quanto às fases dos estudos clínicos e à aprovação no sistema CEP-CONEP

De todos os estudos analisados, 57,7% (315) eram de fase III – 172 diferentes; 13,2% (72) de fase II – 55 diferentes; 9,2% (50) de fase IV – 41 diferentes e 0,9% (5) de fase I – todos diferentes. Em onze estudos (nove diferentes) o registro nas bases internacionais referia ser estudo de fase I e II. Em treze estudos (sete diferentes) o registro referia ser de fase II e III. Em 14,7% (80) dos estudos não foi possível identificar a fase (Tabela 4). Na tabela pode-se ainda verificar a variação das fases estudadas a cada ano.

Tabela 4 - Distribuição dos ensaios e pesquisas clínicas objetos do estudo, diferentes entre si, segundo fase e ano de registro no SISNEP. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

Fase	Ano					Total	%
	2005	2006	2007	2008	2009		
Fase 1	0	1	0	4	0	5	0,9
Fase 1 e 2	1	2	0	6	2	11	2,0
Fase 2	17	14	13	26	2	72	13,2
Fase 2 e 3	1	0	4	8	0	13	2,4
Fase 3	28	48	127	99	13	315	57,7
Fase 4	8	10	15	15	2	50	9,2
Ignorado	12	11	21	26	10	80	14,7
Total	67	86	180	184	29	546	100,0

Em relação à aprovação dos estudos pelo sistema CEP-CONEP, 108 (19,8%) estudos registrados no SISNEP e selecionados para este estudo, sendo 98 diferentes, foram aprovados apenas pelo CEP e 430 (78,8%), sendo 244 diferentes foram aprovados pela CONEP. Em 8 estudos (4 diferentes) não foi possível obter esta informação.

Análise dos 108 estudos aprovados apenas pelo CEP identificou que 3 eram de fase I (todos diferentes), 4 de fases I e II (todos diferentes), 5 de fase II (4 diferentes), 4 de fase II e III (2 diferentes), 32 de fase III (30 diferentes) e 23 de fase IV (21 diferentes). Em 37 estudos (34 diferentes) não foi possível identificar a fase.

2.2 Quanto às instituições sediadoras

Foram encontradas 95 instituições sediadoras nos estudos registrados no SISNEP na região Sudeste. A Tabela 5 evidencia que os estudos realizados se concentram em 23 (24,2%) instituições, 17 localizadas no estado de São Paulo, 4 no Rio de Janeiro e 2 em Minas Gerais. Os dados mostram que nove centros de pesquisa, principalmente Hospitais de ensino e Universidades, somam juntos, mais da metade (51,3%) de todos os estudos analisados no período.

Em toda a região sudeste, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foi o Centro que se destacou como sede dos estudos analisados (90 estudos). Desses estudos, 83,3% (75) foram classificados como ensaios e 16,7% (15) foram classificados como pesquisas clínicas.

Comparando-se os tipos de estudos sob análise, realizados pelas instituições sediadoras no estado de São Paulo, em termos percentuais, destacam-se o Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho e a São Paulo Oncologia Clínica Ltda., que tiveram 100% dos estudos sediados por eles classificados como ensaios clínicos (10 e 7 estudos, respectivamente).

No Rio de Janeiro, destacam-se o Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ e o Hospital Clementino Fraga Filho/UFRJ como os centros que mais sediaram estudos, todos classificados como ensaios clínicos (15 e 12 estudos, respectivamente).

Em Minas Gerais, a Santa Casa de Misericórdia foi a instituição que sediou mais estudos (23), 19 (82,6%) ensaios e 4 pesquisas clínicas (17,4%).

No Espírito Santo os três estudos analisados foram sediados no Centro de Diagnóstico e Pesquisa da Osteoporose do Espírito Santo Ltda. e classificados como ensaios clínicos.

Tabela 5 - Distribuição das pesquisas clínicas e ensaios clínicos segundo instituições sediadoras. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

Instituição Sediadora	Estado	Número de estudos	%	% Acumulada
HCFMUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	SP	90	16,5	16,5
HCFMRPUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo	SP	34	6,2	22,7
Hospital Heliópolis	SP	31	5,7	28,4
Universidade Federal de São Paulo - Hospital São Paulo - UNIFESP	SP	31	5,7	34,1
Santa Casa de Misericórdia - Belo Horizonte	MG	23	4,2	38,3
UNICAMP/Faculdade de Ciências Médicas	SP	22	4,0	42,3
Fundação Antônio Prudente - Hospital do Câncer - AC Camargo	SP	17	3,1	45,4
Faculdade de Medicina do ABC	SP	16	2,9	48,4
Pontifícia Universidade Católica de Campinas	SP	16	2,9	51,3
Hospital Universitário Pedro Ernesto/HUPE	RJ	15	2,7	54,0
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG	MG	13	2,4	56,4
Hospital Israelita Albert Einstein	SP	12	2,2	58,6
UFRJ Hospital Clementino Fraga Filho/Universidade Federal do Rio de Janeiro	RJ	12	2,2	60,8
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia	SP	10	1,8	62,6
Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho	SP	10	1,8	64,5
Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos	SP	9	1,6	66,1
CASA DE SAÚDE SANTA MARCELINA	SP	8	1,5	67,6
Hospital Geral de Nova Iguaçu (HGNI)	RJ	8	1,5	69,0
Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual	SP	8	1,5	70,5
Fundação Oswaldo Cruz Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC	RJ	7	1,3	71,8
São Paulo Oncologia Clínica Ltda	SP	7	1,3	73,1
Fundação Oswaldo Ramos - Hospital do Rim e Hipertensão	SP	6	1,1	74,2
Hospital de Base - SP/FUNFARME	SP	6	1,1	75,3
Outras	-	135	24,7	100
Total	SE	546	100	100

A Tabela 6 mostra a distribuição do total de estudos (546) conforme classificação das instituições sediadoras das pesquisas. Pode-se verificar uma concentração de 63,9% (349) dos estudos em hospitais de ensino e 13,9% (76) que se sabe aconteceram em algumas das maiores universidades da Região Sudeste. Somando-se os valores constata-se que 77,8% (425) dos estudos ocorreram em instituições de

ensino. Os serviços privados e filantrópicos foram sede de 33,2% dos estudos e os hospitais estaduais de ensino de 35%, ambos concentrando-se em São Paulo.

Tabela 6 - Distribuição dos estudos por classificação de instituição sediadora e estado. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

Classificação das instituições sediadoras	Número de estudos				Total	%
	ES	MG	RJ	SP		
Hospital Federal de Ensino	0	0	29	31	60	11,0
Hospital Estadual	0	0	0	8	8	1,5
Hospital Estadual de Ensino	0	4	15	172	191	35,0
Hospital Municipal de Ensino	0	0	8	0	8	1,5
Hospital Privado ou Filantrópico	0	3	1	3	7	1,3
Hospital Privado ou Filantrópico de Ensino	0	0	0	12	12	2,2
Hospital Privado/SUS ou Filantrópico/SUS	0	4	0	8	12	2,2
Hospital Privado/SUS ou Filantrópico/SUS de Ensino	0	24	3	51	78	14,3
Clínica especializada/ Unidade de apoio diagnose e terapia/ Policlínica/ Consultório Isolado/ Empresa privada	3	2	14	53	72	13,2
Outros (Prefeitura, Secretaria de Saúde, Instituição Federal, Fundação)	0	2	2	18	22	4,0
Universidade Estadual	0	0	0	39	39	7,1
Universidade Federal	0	15	1	1	17	3,1
Universidade Privada	0	2	0	18	20	3,7
Total	3	56	73	414	546	100,0

Todos os cinco estudos registrados no SISNEP de fase I foram realizados em São Paulo. Três estudos foram realizados em três em hospitais estaduais de ensino e os outros dois foram realizados em instituições classificadas como clínicas especializadas, uma das quais também com atividades de ensino e a outra certificada pela Anvisa para realização de estudos de bioequivalência.

Foram realizados em instituições de ensino 10 dos 11 estudos de fases I e II; 61 dos 72 estudos de fase II; 9 dos 13 estudos de fase II e III; 231 dos 315 estudos de fase III e; 49 dos 50 estudos de fase IV.

Em termos de quantidade de estudos por centro, o HCFMUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foi a instituição que mais sediou pesquisas aprovadas pela CONEP (64, de 90). Em termos proporcionais quanto aos totais de estudos realizados pelas instituições, o Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo, o Hospital Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro e o Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho, em SP,

tiveram 100% dos seus estudos, de acordo com os registros no SISNEP, aprovados pela CONEP, com respectivamente 31, 12 e 10 estudos.

2.3 Quanto às instituições financiadoras

A Tabela 7 apresenta a distribuição das pesquisas registradas no SISNEP, na região Sudeste, no período em estudo, segundo as instituições financiadoras.

Um total de 95 instituições financiadoras foi identificado. Em 67 estudos diferentes (19,4%) não foi possível identificar os agentes financiadores, pois os mesmos não estavam registrados nas bases de ensaios, onde se poderia obter essa informação.

Dos 279 estudos diferentes restantes, que tiveram seus financiadores principais identificados, 169 (60,6%), foram financiados por 17 (17,9%) instituições, sendo todas indústrias farmacêuticas multinacionais.

As mesmas 17 instituições financiaram 64,5% (301) do total de estudos cujos agentes financiadores puderam ser identificados (467). De uma maneira geral, as indústrias que mais figuraram como instituição financiadora principal em estudos diferentes foram a *Hoffmann-La Roche*, a *Sanofi-Aventis*, a *Schering-Plough*, a *Bristol-Myers Squibb*, a *Pfizer* e a *Novartis Pharmaceuticals*. Essas mesmas empresas financiaram a maior parte dos estudos que tiveram aprovação da CONEP. Chama a atenção que o financiamento de menor quantidade de estudos diferentes não significa que a empresa empregou menor valor financeiro em pesquisa. Ela pode ter se concentrado no financiamento de grandes estudos multicêntricos. Para este fato cita-se a *Amgen*, que apareceu financiando o maior número de estudos (33), sendo 6 diferentes.

Com relação às instituições que se destacaram nos estados da região, no estado de São Paulo citam-se a *Amgen* e a *Sanofi-Aventis*, com 23 estudos cada uma. No Rio de Janeiro a *Tibotec Pharmaceuticals* foi a empresa que mais financiou estudos (12). E, reciprocamente, o estado foi o que sediou a maior parte (67%) dos estudos financiados pela mesma. Em Minas Gerais, a *Bristol-Myers Squibb* foi a empresa que mais financiou estudos (7). Porém, o estado mais contemplado com estudos financiados por ela foi São Paulo, que sediou 73% (22) dos estudos por ela financiados. No Espírito Santo, a *Merck* e a *Sanofi-Aventis* financiaram dois dos estudos que ocorreram na região, sendo que no outro estudo, não foi possível identificar o financiador.

Tabela 7 - Distribuição das pesquisas clínicas e ensaios clínicos, segundo instituição financiadora principal. Corte em aproximadamente 50% dos estudos diferentes entre si. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

Instituição financiadora principal	Estudos diferentes		Total de estudos	
	N	%	N	%
Hoffmann-La Roche	18	5,2	24	4,4
Sanofi-Aventis	16	4,6	26	4,8
Schering-Plough	16	4,6	26	4,8
Bristol-Myers Squibb	14	4,0	30	5,5
Pfizer	14	4,0	19	3,5
Novartis Pharmaceuticals	12	3,5	19	3,5
Merck	10	2,9	11	2,0
AstraZeneca	10	2,9	20	3,7
GlaxoSmithKline	9	2,6	12	2,2
Eli Lilly and Company	8	2,3	12	2,2
Wyeth	8	2,3	9	1,6
Tibotec Pharmaceuticals, Ireland	7	2,0	18	3,3
Amgen	6	1,7	33	6,0
Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.	6	1,7	8	1,5
Bayer	5	1,4	11	2,0
Takeda Global Research & Development Center, Inc.	5	1,4	17	3,1
Gilead Sciences	5	1,4	6	1,1
Outros	110	31,8	166	30,4
Sem Informação	66	19,1	79	14,5
Total	346	100	546	100

Com relação às instituições financiadoras, as mesmas empresas listadas na tabela 7 foram responsáveis por 61,8% (151) das pesquisas diferentes aprovadas pela CONEP (244).

As duas primeiras empresas listadas na tabela e a quarta e a quinta empresas tiveram a mesma quantidade de estudos aprovados pela CONEP (14). Tiveram respectivamente, 77,8%, 87,5%, e, as outras duas 100% cada, dos estudos patrocinados por elas aprovados pela CONEP.

2.4 Quanto à presença nas bases de registro de ensaios internacionais, à realização multicêntrica e à participação estrangeira

Considerando-se os 346 estudos diferentes nesta pesquisa, na base internacional de registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde – ICTRP – estavam presentes 280 (80,9%) estudos.

Busca realizada no *Food and Drug Administration – Clinical Trials (CT)* mostrou que havia um total de 762 estudos clínicos de intervenção terapêutica medicamentosa de fases I, II, III ou IV, nos estados da região sudeste do Brasil, no mesmo período do estudo estudado. Por outro lado, dos 346 estudos registrados no SISNEP, estavam presentes no CT 276 estudos, uma diferença de 486 estudos (que jamais entraram no SISNEP). Cabe ressaltar ainda que desses 276 estudos, 16,8% (47) não indicavam o Brasil como país participante no item correspondente da base de registro.

Tentativa de igual busca na base ICTRP não foi possível, pois a mesma não possui ferramentas para filtragem das pesquisas por estado brasileiro, fase ou tipo de estudo (se de intervenção ou observacional).

No que diz respeito à análise segundo a realização multicêntrica das pesquisas (todas as 546), a primeira análise foi realizada a partir do número que identifica a pesquisa no SISNEP, o CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética). Considerando este índice, 52 (9,5%) pesquisas aconteceram em apenas um centro e 488 (89,4%) em mais de um centro, sendo estes, portanto, multicêntricos. Porém, este indexador apresentou inconsistências. Em nove estudos, havia erro ou falta de registro do CAAE. Por fim, aplicando-se as devidas correções, o número de estudos multicêntricos aumentou para 497 (dos quais 297 diferentes) e o de estudos que ocorreram em apenas um centro diminuiu para 49.

A segunda análise foi realizada a partir dos registros na base do SISNEP. Nela 243 estudos apareceram registrados apenas uma vez, em um único centro. Entretanto, destes estudos, segundo o CAAE e as correções realizadas, 194 eram multicêntricos. Busca realizada nos estudos registrados no SISNEP nas outras regiões brasileiras identificou 28 desses estudos. Assim, 166 estudos registrados na região Sudeste estavam identificados como multicêntricos, apesar de apenas ter sido encontrado um único registro de cada, em todo o Brasil.

Observa-se ainda que, em 20 estudos, aprovados apenas pelo CEP não foi possível saber se houve ou não participação estrangeira, o que indicaria a obrigatoriedade de passagem pela CONEP.

O número de centros que realizaram um mesmo estudo, registrado no SISNEP, variou de dois a oito.

Ressalta-se que dos 346 estudos diferentes, 234 (67,6%) possuíam registro de participação estrangeira. Foram identificados 25 (7,2%) estudos realizados em centros nacionais, mas em 38 (11%) não foi possível conhecer a localização dos centros participantes, se eram nacionais ou se havia centros internacionais.

Dos estudos com participação estrangeira, 61,5% (144) eram de fase III, 20,9% (49) de fase II, 8,9% (21) de fase IV e 0,9% (2) de fase I. Cinco estudos referiam serem de fase I e II e outros cinco de fase II e III. Em oito desses estudos não foi possível conhecer a fase.

A proporção de estudos multicêntricos variou de 66,7% a 100% no total de estudos realizados nas unidades sediadoras.

2.5 Quanto às enfermidades e condições clínicas estudadas e aos medicamentos

Em relação às indicações de uso nos estudos, a Tabela 8, a seguir, mostra as doenças/condições alvo investigadas em cerca de 60% deles, de acordo com o informado nas bases de ensaios ou nos títulos das pesquisas. Verificou-se que, das 346 pesquisas diferentes, as seis doenças mais estudadas foram HIV, diabetes *mellitus*, leucemia, artrite reumatóide, hepatite C e hipertensão arterial. O agrupamento das indicações de uso encontradas está descrito no Anexo I. Ressalta-se que apenas quatro estudos envolviam doenças negligenciadas no país⁵, um para malária, um para leishmaniose cutânea e dois que envolviam tuberculose. Um estudo tinha como alvo uma doença rara, a polineuropatia amiloidótica familiar, também chamada paramiloidose.

⁵ A OMS define doenças negligenciadas como um conjunto de doenças associadas à situação de pobreza, às precárias condições de vida e às iniquidades em saúde.⁸⁰

Tabela 8 - Distribuição das pesquisas analisadas segundo indicação de uso investigada. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

Indicação do Estudo	N	%
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV)	22	6,4
Diabetes <i>mellitus</i>	16	4,6
Leucemia	14	4,0
Artrite reumatóide	13	3,8
Hepatite C	13	3,8
Hipertensão arterial	13	3,8
Câncer de mama	10	2,9
Osteoartrite	7	2,0
Asma	6	1,7
Epilepsia	6	1,7
Prevenção de eventos cardiovasculares	6	1,7
Hipertensão pulmonar	6	1,7
Angina/infarto do miocárdio	5	1,4
Câncer de pulmão	5	1,4
Hepatite B	5	1,4
Pneumonia	5	1,4
Prevenção acidente vascular cerebral	5	1,4
Câncer de cabeça e pescoço	4	1,2
Câncer de ovário	4	1,2
Câncer de próstata	4	1,2
Dislipidemia	4	1,2
Doença de Parkinson	4	1,2
Esquizofrenia	4	1,2
Fibrilação atrial	4	1,2
Osteoporose	4	1,2
Doença de Alzheimer	3	,9
Colite ulcerativa	3	,9
Contracepção	3	,9
Glaucoma	3	,9
Insuficiência cardíaca	3	,9
Linfoma não-Hodgkin	3	,9
Lúpus eritematoso sistêmico	3	,9
Melanoma	3	,9
Psoríase	3	,9
Outras	133	36,7
Sem informação	3	,9
Total	346	100,0

A análise dos medicamentos testados foi realizada considerando-se como grupo de teste principal o primeiro grupo registrado no título da pesquisa na base do SISNEP e/ou nas bases internacionais. Ressalte-se que em 153 pesquisas (43,4%) foi possível identificar mais do que um grupo de teste. A impossibilidade de se discernir entre grupo em teste ou de um grupo com tratamento padrão – controle – fez optar pela análise apenas do primeiro grupo de medicamentos/fármacos. Os grupos de teste

envolviam um ou mais medicamentos/fármacos, funcionando como associação em dose fixa ou como esquema terapêutico, nem sempre passível de separação.

Os grupos de teste principais (grupo 1) dos diferentes estudos envolveram um total de 317 medicamentos/fármacos diferentes. Nestes grupos foi possível classificar 358 registros pela ATC. Desses, 232 classificações pelo quinto nível da ATC foram realizadas.

Em 258 estudos foi possível classificar os medicamentos/fármacos em apenas um código no grupo principal; em 72 estudos em dois códigos e em 16 estudos, três códigos.

A Tabela 9 apresenta os medicamentos/fármacos, classificados no primeiro nível do sistema ATC. Os sete primeiros grupos anatômicos principais listados representam 80% das classificações realizadas para todos os fármacos utilizados nas pesquisas sob análise. Observa-se que o grupo de *antineoplásicos e imunomoduladores* (L) é a mais freqüente nos estudos, aparecendo 95 vezes, em 63 dos 346 estudos.

O segundo grupo anatômico mais classificado foi o de *antiinfeciosos para uso sistêmico* (J), aparecendo 55 vezes.

O terceiro grupo mais freqüente foi o do *sistema cardiovascular* (C), que apareceu 38 vezes nos estudos.

Como visto na tabela 8, a doença mais estudada foi HIV, estimando inicialmente que o grupo dos *antiinfeciosos para uso sistêmico* seria o mais freqüente. No entanto, em seguida vem diabetes *melittus*, leucemia, artrite reumatóide, hepatite C e hipertensão arterial. Assim, analisando-se com mais atenção percebe-se uma grande quantidade de doenças cujos fármacos utilizados para o tratamento estão no grupo L, como a leucemia, a artrite reumatóide, a hepatite C e os diversos tipos de cânceres estudados, que embora aparecessem em menos estudos, somam no referido grupo anatômico colocando-o na primeira posição. Semelhante explicação pode ser dada para a classificação pelo *sistema cardiovascular* encontrar-se em terceira posição. Neste grupo somam os fármacos para tratamento da hipertensão arterial, que foi a sexta doença mais estudada, alguns para prevenção de eventos cardiovasculares, alguns para angina/infarto do miocárdio e para insuficiência cardíaca.

Sobre a diabetes *mellitus*, embora esteja na segunda posição entre as doenças mais investigadas, não houve muita variedade de doenças cujos fármacos para fossem classificados no grupo A, ficando assim na quarta posição pelo grupo anatômico.

Tabela 9 - Distribuição dos medicamentos/fármacos segundo grupos anatômicos da classificação ATC*. Diferentes pesquisas registradas no SISNEP.

Grupo anatômico principal – 1º nível da ATC	N	%
L - Antineoplásicos e imunomoduladores	95	26,5
J - Antiinfeciosos para uso sistêmico	55	15,4
C - Sistema cardiovascular	38	10,6
A - Trato alimentar e metabolismo	34	9,5
N - Sistema nervoso	23	6,4
M - Sistema músculo-esquelético	22	6,1
D - Dermatológicos	19	5,3
R - Sistema respiratório	19	5,3
G - Sistema geniturinário e hormônios sexuais	17	4,7
B - Sangue e órgãos hematopoiéticos	15	4,2
Preparações para o sistema hormonal, excl. hormônios sexuais e insulinas	9	2,5
S - Órgãos sensoriais	9	2,5
P - Antiparasitários, inseticidas e repelentes	2	0,6
Vários	1	0,3
Total	358	100

*ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification.

Quando a análise é sob a ótica da classificação pelo nível 2 da ATC (subgrupos terapêuticos) percebe-se um pouco melhor as doenças investigadas, estando as seis primeiras indicações mais estudadas (Tabela 8) contempladas pelas seis primeiras classificações (L01, J05, A10, L04, B01, C09).

No grupo dos *agentes antineoplásicos* – L01 – (em 18% das classificações), se destacam fármacos para os diversos tipos de cânceres; no grupo dos *antivirais para uso sistêmico* – J05 – (11%), destaca-se principalmente o tratamento de HIV. Em seguida vem o grupo dos *medicamentos utilizados para diabetes* – A10 – (5%) e; o grupo dos *imunossupressores* – L04 – (5%), principalmente para artrite reumatóide. No grupo dos *agentes que atuam no sistema renina-angiotensina* – C09 – (3,4%), estão os fármacos para tratamento da hipertensão arterial.

Nota-se que os *agentes antitrombóticos* – B01 – ganham destaque (3,4%), embora na análise pelo 1º nível o grupo B venha na 10ª posição. Isso ocorre porque este subgrupo terapêutico contempla fármacos investigados para o tratamento de variadas

doenças/condições, como angina/infarto do miocárdio, prevenção de acidente vascular cerebral, hemorragia, sepse e anemia. Nos outros grupos anatômicos mais frequentes mais variedades de subgrupos terapêuticos acontecem.

Sobre a hepatite C, doença na quinta posição entre as mais investigadas, observa-se que os fármacos que mais aparecem estão no subgrupo L03, porém esse subgrupo não aparece entre os seis mais frequentes. Isso porque este subgrupo terapêutico contempla apenas estudos para hepatite C, um estudo para hepatite B e um para retinopatia diabética. No entanto, a hepatite C aparece em estudos com dois fármacos que não possuem ainda classificação de código ATC e em outro estudo onde o fármaco é classificado pelo subgrupo dos *imunossupressores* (L04). Com isso explica-se que o referido subgrupo não agrega muitas doenças e a hepatite C é distribuída em outra ou sem classificação.

Cabe ressaltar que apenas um estudo utilizou fármacos (mefloquina e artesunato) pertencentes ao grupo P - dos *antiparasitários, inseticidas e repelentes*, ambos com classificação de nível 2 como *antiprotozoários* (P01) e de nível 3 como *antimaláricos* (P01B). Ressalte-se que um estudo era sobre tratamento da leishmaniose cutânea, doença negligenciada, com fármaco de classificação ATC pertencente ao grupo J01 – *antibacterianos para uso sistêmico*, a azitromicina.

Entre os subgrupos farmacológicos (classificação pelo 3º nível) mais frequentes nas pesquisas analisadas destacam-se *outros agentes antineoplásicos* – L01X – (10,2%), *antivirais de ação direta* – J05A – (9,1%) e *imunossupressores* – L04A – (3,8%). Os vinte subgrupos mais frequentes podem ser visualizados na Tabela 10. A lista completa contém 100 subgrupos farmacológicos diferentes; pode ser vista no Anexo II.

Tabela 10 - Distribuição dos medicamentos/fármacos segundo classificação pelo 3º nível da ATC* (subgrupo farmacológico). Diferentes pesquisas registradas no SISNEP. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

Subgrupo farmacológico - 3º nível da ATC	N	%
L01X - outros agentes antineoplásicos	46	10,2
J05A – antivirais de ação direta	41	9,1
L04A - imunossupressores	17	3,8
B01A - agentes antitrombóticos	13	2,9
A10B - fármacos redutores de glicemia, exceto insulinas	12	2,7
L03A - imunoestimulantes	11	2,4
M01A - anti-inflamatórios e produtos anti-reumáticos, não esteroidais	10	2,2
M05B - fármacos que afetam a estrutura e mineralização óssea	9	2,0
L01C - plantas alcalóides e outros produtos naturais	8	1,8
A10A - insulinas e análogos	6	1,3
C09C - antagonistas da angiotensina II, simples	6	1,3
J01D - outros antibióticos beta-lactâmicos	6	1,3
L01B - antimetabolitos	6	1,3
S01E - preparações antiglaucomatosas e mióticos	6	1,3
C03A - diuréticos de teto baixo, tiazidas	5	1,1
G04B – outros urológicos, incl. antiespasmódicos	5	1,1
H02A – corticosteróides para uso sistêmico	5	1,1
C02K - outros anti-hipertensivos	4	0,9
C09D - antagonistas da angiotensina II, combinações	4	0,9
C10A - Agentes modificadores de lipídios	4	0,9
Outras Classificações	138	30,5
Sem classificação ATC	90	19,9
Total	452	100

*ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical Classification*.

Para a classificação de nível 3 que mais ocorreu nos estudos, a L01X - *outros agentes antineoplásicos* -, citam-se, em ordem decrescente de vezes investigadas, os seguintes fármacos (que foram utilizados em pelo menos três estudos diferentes): dasatinibe, rituximabe, bevacizumabe, erlotinibe, transtuzumabe, imatinibe, sunitinibe e lapatinibe. Para a segunda classificação pelo nível 3 mais freqüente nos estudos, a J05A - *antivirais de ação direta* -, citam-se ritonavir, lopinavir, etravirine e darunavir. Para a terceira classificação mais freqüente, a L04A – *imunossupressores* -, citam-se metotrexato, tocilizumabe e abatacept. As classificações pelo nível 5 da ATC mais freqüentes, que apareceram em pelo menos três estudos, podem ser vistas na Tabela 11,

com 30 fármacos. A lista completa com as 232 classificações realizadas encontra-se no Anexo III.

Durante o período investigado, dos estudos realizados, 106 utilizavam fármaco, no grupo de teste principal, sem evidência de registro no Brasil (observa-se que em um estudo o fármaco em teste há registro, porém, não havia na época do estudo), ou seja, designados neste trabalho como estudos de novos fármacos. Desses, 90 utilizaram fármaco que não têm código de classificação ATC, totalizando 67 fármacos diferentes, ou medicamentos (nos casos que estão em código não sendo possível realizar essa distinção). Esses fármacos juntamente com a indicação de uso correspondente nos estudos podem ser verificados na Tabela 13, também com os outros fármacos que não têm registro na ANVISA (33), totalizando juntos, 100 fármacos classificados aqui como novos.

Tabela 11 - Distribuição dos fármacos segundo nível 5 (substância química) da classificação ATC*. Diferentes pesquisas registradas no SISNEP. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

Nome do Fármaco	Classificação ATC	N estudos	% estudos
ritonavir	J05AE03	11	3,18
metotrexato	L04AX03	6	1,73
hidroclorotiazida	C03AA03	5	1,45
dasatinibe	L01XE06	5	1,45
peginterferon alfa-2a e ribavirina	L03AB61	5	1,45
lopinavir	J05AE06	4	1,16
insulina	A10A*	4	1,16
clopidogrel	B01AC04	4	1,16
sildenafil	G04BE03	4	1,16
etravirine	J05AG04	4	1,16
paclitaxel	L01CD01	4	1,16
docetaxel	L01CD02	4	1,16
rituximabe	L01XC02	4	1,16
bevacizumabe	L01XC07	4	1,16
erlotinibe	L01XE03	4	1,16
tocilizumabe	L04AC07	4	1,16
denosumabe	M05BX04	4	1,16
metformina	A10BA02	3	0,87
roziglitazona	A10BG02	3	0,87
alogliptina	A10BH04	3	0,87
losartana	C09CA01	3	0,87
rosuvastatina	C10AA07	3	0,87
doripenen	J01DH04	3	0,87
darunavir	J05AE10	3	0,87
trastuzumabe	L01XC03	3	0,87
Imatinibe	L01XE01	3	0,87
sunitinibe	L01XE04	3	0,87
lapatinibe	L01XE07	3	0,87
abatacept	L04AA24	3	0,87
formoterol	R03AK07	3	0,87
Outros	202 códigos	238	68,79
Total	232	358**	-

*não foi possível identificar as diferentes denominações de insulina utilizadas nos estudos

** Houve estudos com mais de um fármaco implicado

Sobre os registros dos fármacos, embora não fosse possível identificar a situação dos mesmos à época de início dos estudos, verificou-se sua situação atual, exceto no caso mencionado acima.

Em 33 estudos não foi encontrada evidência de registro de quaisquer fármaco(s)/medicamento(s) em teste (hoje), mas há classificação ATC dos mesmos, com 33 fármacos, como referido anteriormente. Em um estudo não há ATC (Iodenafil), mas este medicamento foi registrado em 2008, dois anos depois da realização do estudo (Tabela 12).

Tabela 12 - Distribuição das pesquisas objetos deste estudo segundo evidência de registro no país do(s) fármaco(s) presente(s) nos grupos teste principais. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

Registro	ATC		Total	%
	Sim	Não		
Sim	204	1	205	59,5
Não	33	72	105	30,1
Parcial	15	17	32	9,2
SI*	4	0	4	1,2
Total	256	90	346	100

*SI=sem informação

A Tabela 13 a seguir mostra os novos fármacos em estudo (100), com suas respectivas indicações de uso. Foram considerados novos fármacos os que não possuíam registro na ANVISA tendo ou não código a eles atribuídos na classificação ATC.

Tabela 13 - Fármacos novos, suas indicações de uso e primeiro ano de registro no SISNEP. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

Ano do primeiro registro SISNEP	Fármaco	Indicação
2008	ABI-007*	câncer de pulmão de células não pequenas
2006	aliskiren	hipertensão arterial
2006	alogliptina	diabetes mellitus tipo 2
2005	ambrisentana	hipertensão pulmonar
2007	apixaban*	fibrilação atrial não valvular / prevenção de acidente vascular cerebral
2005	apratostat*	Artrite reumatóide
2008	apricitabine*	HIV
2008	arbutin*	melasma facial
2008	ARRY-438162*	Artrite reumatóide
2006	entricitabine	HIV
2008	BIBF 1120*	fibrose pulmonar idiopática
2006	biotinylated idraparinux*	trombose venosa profunda
2006	avidin*	trombose venosa profunda
2008	boceprevir*	hepatite C
2008	bosutinibe*	leucemia
2006	brivaracetam*	epilepsia
2007	canabidiol	doença de parkinson
2008	cangrelor	aterosclerose; intervenção coronariana percutânea; síndrome coronariana aguda
2005	capravirina*	HIV
2005	carisbamate	epilepsia
2008	ceftarolina	pneumonia
2005	ceftobiprole	infecções complicadas da pele / pneumonia nosocomial

Ano do primeiro registro SISNEP	Fármaco	Indicação
2008	CGT-2168* (clopidogrel + omeprazol)	eventos gastrointestinais superiores
2007	darbepoetin alfa	anemia em pacientes com doença renal/diabetes mellitus
2007	darusentan*	hipertensão arterial
2008	deforolimus*	sarcoma ósseo ou tecido mole metastático
2005	denileukin diftitox	leucemia linfocítica crônica
2006	denosumabe	câncer de mama avançado com metástases ósseas / metástases ósseas em câncer avançado ou mieloma múltiplo / metástases ósseas em homens com Câncer de Próstata Hormônio-Refratário
2005	disufenton sodium*	hemorragia intracerebral aguda
2008	doripenem	infecções intra abdominais complicadas ou pneumonia associada ao ventilador
2009	drospirenona	contracepção
2008	aptamer peguulado	degeneração macular neovascular
2008	elesclomol*	melanoma
2008	eltrombopag	hepatite C e trombocitopenia
2008	enzaustarina*	linfoma não-Hodgkin
2006	epratuzumabe*	exacerbações agudas e severas de LES
2007	fesoterodina	bexiga hiperativa
2008	figitumumabe*	tumores Recidivados
2007	ganoxolona*	epilepsia
2005	glufosfamida*	adenocarcinoma pancreático
2008	INC 085*	teste em indivíduos saudáveis
2008	inotuzumabe ozogamicina*	linfoma não-Hodgkin de célula-b folicular
2007	insulina humana em pó	diabetes mellitus tipo 2
2006	ipilimumabe**	melanoma
2008	ISIS 301012*	hipercolesterolemia
2005	levetiracetam	crises epiléticas
2006	lixisenatide*	diabetes mellitus tipo 2
2007	lonafarnibe*	Síndrome Mielodisplásica (SMD) ou Leucemia Mielomonocítica Crônica
2005	lumiracoxibe	osteoartrite com hipertensão controlada
2005	maraviroc	HIV
2008	MEDI-545*	lúpus eritematoso sistêmico
2008	melatonina	tratamento preventivo da enxaqueca
2009	micafungina	candidíase neonatal
2008	MK-0773*	sarcopenia
2005	motavizumabe**	vírus sincicial respiratório
2006	nestorone*	contracepção
2008	laropiranto*	diabetes mellitus tipo 2

Ano do primeiro registro SISNEP	Fármaco	Indicação
2008	ocrelizumabe*	nefrite
2007	odanacatibe*	redução do risco de fraturas em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose / osteoartrite
2006	odiparcil*	fibrilação atrial não valvular
2006	pamipimod*	artrite reumatóide
2008	panitumumabe	carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço metastático ou recorrente
2007	pardoprinox*	doença de parkinson avançada
2008	patupilona*	câncer de ovário
2008	pazopanibe	câncer de mama inflamatório
2005	pimavanserin*	esquizofrenia
2007	PLA-695*	osteoartrite de joelho
2008	pralatrexato	câncer de pulmão de células não pequenas
2006	regadenoson	doença arterial coronariana
2008	retaspimicina*	câncer de mama
2007	riferminogen pecaplasmid*	doenças vasculares periféricas
2008	rilpivirine**	HIV
2005	rotigaptide*	taquicardia ventricular
2008	RP101*	adenocarcinoma pancreático
2007	RSV604	vírus sincicial respiratório
2008	saxagliptina	diabetes mellitus tipo 2
2008	SCH530348*	Síndrome Coronariana Aguda
2008	semuloparin sodium*	prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à cirurgia abdominal de grande porte
2008	SHC530348*	aterosclerose, isquemia, infarto do miocárdio e acidente cerebrovascular
2007	SLV308*	doença de Parkinson avançada
2007	sotrastaurin	transplante renal
2007	tafamidis*	paramiloidose
2007	resatorvid	sepse
2007	tasocitinibe*	artrite reumatóide
2008	telaprevir**	hepatite C genótipo 1
2006	canfosfamide HCl	câncer de ovário
2007	temsirolimus	câncer de mama
2006	terutroban *	prevenção de eventos cardiovasculares
2007	ticagrelor	prevenção de Eventos vasculares
2007	tozasertib lactate*	leucemia
2008	pertuzumabe	câncer de mama
2009	treossulfano	adenocarcinoma recorrente de ovário
2006	vandetanibe*	câncer de próstata hormônio-refratário
2008	BAY86-5321*	degeneração macular neovascular
2005	vicriviroc*	HIV

Ano do primeiro registro SISNEP	Fármaco	Indicação
2007	volinanserin*	insônia
2008	WX-671*	câncer de mama metastásico
2007	XM01*	anêmicos com linfoma não-Hodgkin de baixo grau, leucemia linfocítica crônica ou mieloma múltiplo / tumores sólidos ou tumores hematológicos não-mielóides
2008	zalutumumabe*	carcinoma incurável de células escamosas de cabeça e pescoço
2007	zibotentan*	câncer de próstata

*fármacos/medicamentos que não possuem ainda código na classificação ATC

**fármacos presentes na lista de novos ATC que serão incluídos no índice de 2012

A Tabela 14 apresenta os fármacos cuja indicação de uso no estudo está em desacordo com a indicação referida na bula do medicamento, considerada neste estudo como fonte de indicação aprovada no registro pela agência reguladora no país. Dos estudos em que foi encontrado registro dos fármacos (205), 30 foram para novas indicações.

Tabela 14 - Fármacos com registro testados para novas indicações, suas indicações de uso e primeiro ano de registro no SISNEP. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

Ano do primeiro registro SISNEP	Fármaco	Nova indicação testada
2005	abatacept	lúpus eritematoso sistêmico
2008	adalimumabe	colite ulcerativa
2008	alemtuzumabe	esclerose múltipla
2009	atosibano	parto pré-termo
2006	bevacizumabe	edema macular diabético / câncer de mama / câncer de pulmão de células não pequenas
2006	dexametasona	edema macular
2008	dextrometorfano e quinidina	doença pseudobulbar (DPB)
2009	donepezila	delirium
2005	duloxetina	fibromialgia
2008	elesclomol e paclitaxel	melanoma
2005	enalapril e losartan	proteinúria
2006	erlotinibe	carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço / câncer de pâncreas
2008	etoposido	câncer de ovário recidivado
2008	glatiramer acetate	retinopatia diabética
2009	l-carnitina	lesão muscular induzida pelo uso da sinvasta
2008	metilfenidato	Alzheimer
2006	metotrexato	artrite reumatóide *
2005	micofenolato de mofetila	nefrite lúpica
2008	n-metil-4-isoleucina ciclosporina	hepatite C

Ano do primeiro registro SISNEP	Fármaco	Nova indicação testada
2006	paclitaxel	reestenose coronária
2007	peginterferon alfa-2a	hepatite B
2006	pemetrexede	câncer de cabeça e pescoço
2008	rimonabanto	diabetes mellitus tipo 2
2008	risedronato	fratura de Colles
2006	rosiglitazona	Alzheimer
2007	rosuvastatina	hiperlipidemia / prevenção de eventos cardiovasculares / prevenção de eventos cerebrovasculares
2008	sildenafil	hipertensão pulmonar
2007	sorafenibe	câncer de pulmão
2007	sunitinibe	câncer colorretal metastático / câncer de próstata metastático
2006	tansulosina	cálculo renal

* a indicação referida é colocada aqui como nova indicação porque não consta como indicação na bula disponibilizada no bulário eletrônico da ANVISA, embora conste no protocolo de tratamento do MS para a artrite reumatóide.

Quanto à avaliação pelo sistema CEP-CONEP, verificou-se que nove estudos, que foram realizados com cooperação estrangeira foram avaliados apenas pelo CEP, mostrando que parece ter havido falha nas instâncias de avaliação ética.

Discussão

A OMS define que qualquer país ou região pode enfrentar seus problemas prioritários de saúde segundo quatro estratégias: (i) aumento da cobertura da intervenção disponível à população que sofre do problema; (ii) melhoria da eficiência das intervenções disponíveis; (iii) melhoria da custo-efetividade das intervenções disponíveis e; (iv) criação de novas intervenções. As três últimas necessitam de investimento em pesquisas⁸¹.

Medicamentos são tecnologias, senão intervenções, empregadas para melhorar a saúde da população e a pesquisa em medicamentos é uma área a ser incentivada, já que pretende atender, por meio de investigações quanto à qualidade, à eficácia e à segurança dos fármacos e medicamentos, às necessidades de saúde da população.

O presente estudo teve como propósito conhecer e caracterizar as pesquisas na Região Sudeste do Brasil envolvendo medicamentos, registradas na base de acesso público de registro do Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (SISNEP), no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

Verificou-se que a distribuição das pesquisas no Sistema CEP-CONEP com registro no SISNEP, segundo Estado e Região do Brasil mostrou um marcante aumento no número total de pesquisas aprovadas no ano de 2005 (8.067), quando comparado ao total registrado no ano de 2004 (1.727), razão pela escolha do período estudado. A escolha pela Região Sudeste deveu-se pelo conhecimento prévio de ser a região que mais realiza pesquisas no país^{37,44}.

Supõe-se que o aumento observado no número de pesquisas possa ter sido decorrente de ampliação do número de CEP utilizando o SISNEP, ou ainda, em adição a isso, devido às Resoluções RDC ANVISA 219 e 210, ambas de 2004. A Resolução RDC 219/04⁶² vincula a avaliação das pesquisas clínicas pela ANVISA às aprovações dos CEP e da CONEP. A Resolução RDC 210/04⁸² altera o artigo 6º da Resolução RDC 134/03⁸³ ditando que os medicamentos similares designados como únicos no mercado com vencimento de registro após 1º de dezembro de 2004 deveriam apresentar comprovação de eficácia terapêutica por meio de ensaios clínicos fase III, ou dados de literatura de estudos clínicos publicados em revistas indexadas. É importante também destacar que o número de pesquisas envolvendo medicamentos mostra-se crescente a cada ano observado neste estudo.

O maior número de pesquisas encontradas em São Paulo está de acordo com o fato de que este estado concentra o maior número de Centros de Pesquisa da Região Sudeste. O estado também abriga o maior número de centros de pesquisa certificados pela ANVISA para a realização de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência. Esses estudos são realizados com vistas a cumprir a obrigatoriedade regulatória no processo de obtenção de registro sanitário de medicamentos genéricos e similares. O aumento progressivo no número destes tipos de pesquisas parece refletir não apenas a exigência da agência reguladora com vistas à manutenção do registro de genéricos, como também pode se relacionar com a ampliação do acesso da população aos medicamentos genéricos⁶⁰. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária refere que até 2008, eram registrados mensalmente 25 novos genéricos⁴².

Atualmente há 25 centros nacionais certificados pelo órgão regulador que executam testes de biodisponibilidade e bioequivalência, sendo 22 na Região Sudeste, com 18 (72%) em SP, 2 (8%) no RJ, 2 (8%) em MG e nenhum no ES⁸⁴.

O estado de São Paulo concentra, também, o maior número de CEP que utilizam o SISNEP. Consulta no *site* revela que são 406 CEP no Brasil utilizando o

SISNEP (dezembro de 2010), sendo 106 em SP, 54 no RJ, 37 em MG e 2 no ES, totalizando 199 CEP na Região Sudeste⁸⁵.

Chama bastante atenção uma redução de 84,4% observada no ano de 2009 no número de estudos clínicos (objetos deste estudo) no SISNEP em relação ao ano de 2008.

Estima-se que o Fórum *Ética e Pesquisa/ Revisão da Declaração de Helsinki* realizado no Brasil em agosto de 2008 e as normas no mesmo ano lançadas^{11,21,86,87}, poderiam sugerir motivos possíveis para a queda observada. Entre os temas de discussão no Fórum estavam, o uso de placebo, o acesso a tratamento depois de terminada a investigação e pesquisas em crianças. A Resolução CNS 404/08²¹ determina que os patrocinadores devem fornecer aos sujeitos das pesquisas o acesso aos produtos que se mostrarem eficazes nos ensaios clínicos, sem estipular tempo determinado para o fornecimento do tratamento, o que aumentaria os gastos para as empresas. A Resolução RDC ANVISA 81/08⁸⁶ regulamenta a importação de bens e produtos, onde se incluem os medicamentos e insumos farmacêuticos utilizados em pesquisa clínica. Esta norma aumenta o controle sobre a importação desses produtos, o que pode ter dificultado a realização de estudos⁸⁸.

Outras normas restringem a execução de estudos com uso de placebo. A Resolução CNS 301/2000⁸⁹ disserta que deve ser assegurado o melhor tratamento disponível a todos os pacientes que integram o grupo controle de uma pesquisa clínica. A Resolução CFM 1885/08⁸⁷, em consonância à alteração publicada na quinta revisão da Declaração de Helsinki, em 2000⁹⁰, proíbe os profissionais médicos de participarem de pesquisas com placebo sempre que houver terapia eficaz reconhecida. O uso de placebo nas pesquisas só seria permitido quando não existisse alternativa de tratamento, o que limitaria as opções eticamente aceitáveis para a ocorrência ou o registro de pesquisas. A regulamentação internacional segue essa regra desde 1996⁹¹.

A revisão do Código de Ética Médica (CEM), em vigor a partir de 23 de março de 2010, reitera essa determinação⁹². A agência reguladora brasileira não apresenta um posicionamento sobre essa questão. A Resolução 251/97 apenas inclui a necessidade de que seja justificado no protocolo de pesquisa o uso de placebo e que sua aprovação corresponde a uma das atribuições do CEP.

A discussão sobre o *duplo padrão* – quando se aceita um padrão de tratamento diferente do usado no país patrocinador – tem sido pauta de discussão bioética desde 1999, com tentativas de alteração na referida Declaração com debates em torno da flexibilidade do uso de placebo nas pesquisas, sobretudo nos países em desenvolvimento, onde os sujeitos não possuem acesso às opções de tratamento já consagradas⁹¹. Angell⁹³ afirma que os patrocinadores não querem comparar seus novos produtos com produtos mais antigos e refere como uma questão ética, a realização, sobretudo nos países em desenvolvimento, de ensaios clínicos com uso de placebo, e não do melhor tratamento. Considerando a norma do CFM, pode-se dizer que no Brasil, a posição tem ido de encontro aos critérios mais rígidos como os do CIOMS/OMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*), estabelecidos nas Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, especificamente no que diz respeito aos sujeitos vulneráveis⁹⁴.

A busca de estudos originando na base CT evidenciou que 486 estudos que deveriam estar no SISNEP não foram incluídos. Por outro lado, a busca originada no SISNEP mostrou que 47 estudos que lá estavam não incluíam o Brasil como base de teste no registro no CT. Ambos os resultados evidenciam falhas possíveis no SISNEP e no CT ou falha no envio de informações a ambas as bases. Uma troca de informações (auditoria) entre os sistemas ajudaria a elucidar essas discrepâncias encontradas.

Quanto aos registros de ensaios na plataforma da OMS e na base da FDA, verificou-se que 19,1% (66) dos estudos analisados não foram encontrados em nenhuma das duas bases internacionais. Vale ressaltar que apenas os 15,2% dos estudos que não foram encontrados na base da OMS tiveram seu registro no SISNEP no ano de 2005 e 53% foi registrado nos anos de 2008 e 2009. Em 28,8% dos estudos eram testados fármacos sem registro na ANVISA e 18% dos que testavam fármacos com registro, o faziam para novas indicações terapêuticas.

Chama atenção o achado de que a maior parte das pesquisas ausentes nas bases internacionais foi registrada no SISNEP a partir de 2008. Como a política de registros de ensaios lançada pelo *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) sugeriu que a partir de julho de 2005 o registro fosse efetuado antes da inclusão de qualquer sujeito participante e que este seria pré-requisito à publicação, pode-se supor que: (i) os patrocinadores não tenham interesse na divulgação de sua realização e/ou de seus resultados à comunidade científica; (ii) que as revistas vinculadas ao ICMJE não

estejam cumprindo a política determinada ou; (iii) que estejam publicando em revistas que não seguem as recomendações do ICMJE. Para confirmar ou refutar tais hipóteses outros estudos seriam necessários.

A classificação das fases dos estudos mostrou consonância com os achados de Quental e Sales-Filho³⁷ sobre o predomínio dos estudos de fase III no país, e um baixo percentual de fase IV. Esse dado, juntamente com o baixo número de pesquisas que o presente estudo classificou como fármaco-epidemiológicas, evidencia que pouco se tem investido em estudos que gerem dados de farmacovigilância pós-mercado no país. Esses estudos dizem respeito à segurança do uso e ao uso racional de medicamentos, quando os medicamentos já estão registrados e disponíveis para uso em larga escala, nem sempre sob o controle de ensaios clínicos.

Cabe também ressaltar que os estudos de fase III, tipo mais encontrado, acontecem em grande parte com participação estrangeira. Alguns autores discutem que estes estudos podem restringir a atuação dos pesquisadores locais à mera execução de protocolos desenvolvidos em outros países, estando a análise e a apropriação dos dados inteiramente no domínio dos patrocinadores, sem que, muitas das vezes a população sob teste se beneficie do estudo ou que o mesmo represente importante benefício terapêutico, ou ainda, em certos casos, seja danoso a essa população^{37,93,95}.

Importante destacar o alto número de pesquisas onde não foi possível identificar a fase, seja pela ausência desta informação no título disponível no SISNEP, seja pela ausência do estudo nas bases de registro internacionais.

Cinco estudos diferentes estavam classificados nas bases de ensaios como sendo de fase I. No entanto, analisando-os, verificou-se que dos três estudos que foram aprovados apenas pelo CEP, dois tinham registro no país, porém eram para novas indicações, ainda não aprovadas. O outro estudo era sobre uma nova apresentação de um medicamento, ao qual não foi possível identificar; supõe-se que esta apresentação seria para um medicamento já registrado em outra apresentação. Duas questões podem ser levantadas: 1) por que estes estudos foram classificados por fase I uma vez que essa classificação de fase é para estudos de novos fármacos em voluntários sadios? Estudos que visam demonstrar novas indicações ou novos métodos de administração, como os casos mostrados, devem ser estudos controlados de fase III⁸⁴. Isso pode indicar que nem sempre as classificações realizadas pelos pesquisadores estão adequadas; 2) por que

esses estudos foram aprovados apenas pelo CEP? A Resolução 196/96 determina que a avaliação desses tipos de estudos está entre as atribuições da CONEP⁵⁷.

Outras questões também surgiram quanto a outras fases nos estudos registrados. Dos quatro estudos classificados como fase I/II - que também foram aprovados apenas pelo CEP - um era para uma associação já registrada e mesma indicação, causando dúvida quanto à fase do estudo designada na base internacional. Outros dois estudos eram para indicações diferentes das registradas na ANVISA, o que mostra que deveriam ter sido avaliados também pela CONEP.

Para os estudos com classificações simultâneas de diferentes fases - I/II ou II/III -, fica ainda outra questão: é ética e metodologicamente aceitável a classificação de diferentes fases em um único estudo, uma vez que deveriam seguir metodologias e objetivos de estudo diferentes?

A análise da distribuição das pesquisas segundo as instituições sediadoras (centros de realização dos estudos) também corroborou os achados de outros autores^{37,44} no que diz respeito à concentração de estudos nas universidades, principalmente em hospitais de ensino (HE). Estas instituições têm infra-estrutura mais adequada ao planejamento, organização e desenvolvimento das diferentes fases dos estudos clínicos. Ressalte-se a grande importância aferida aos HE, onde se originam grande parte das pesquisas, com utilização de recursos públicos para a execução das atividades de pesquisa. No entanto, ao mesmo tempo em que é importante a parceria público-privada dos HE com as indústrias, pois é um meio de ampliação de fontes de recurso, é primordial que o Estado intervenha nessas alianças de modo a evitar as distorções atualmente observadas, em que se valorizam os interesses mercantis e não as necessidades epidemiológicas da população.

Observou-se também que a maioria dos registros era de estudos multicêntricos com participação estrangeira (75,6%), nos quais se segue um único protocolo, aplicado pelos pesquisadores em cada local onde são realizados. Nesse contexto, Goldim⁹⁵ adverte que os Comitês de Ética locais precisam ter conhecimento exato do vínculo do estudo, uma vez que, nestes casos, o pesquisador responsável não tem autonomia para executar modificações propostas, pois poderia causar diferenças na sobreposição dos resultados obtidos por cada centro. Se por um lado as pesquisas multicêntricas internacionais são de grande importância por abranger um maior contingente populacional e assim uma heterogeneidade étnica, por outro podem repercutir

negativamente sobre populações vulneráveis, em locais onde a regulação é precária e/ou as diretrizes existentes sejam, muitas vezes, desconsideradas^{96,97}.

Importante reiterar o fato observado de falha no sistema de avaliação ética nos casos em que os estudos tiveram participação estrangeira, mas passaram apenas pela aprovação do CEP, contrariando o determinado na Resolução 196/2006 sobre as pesquisas que devem ser analisadas pela CONEP.

Em relação à fidedignidade do CAAE, observa-se que há discrepâncias na classificação de “multicêntrico” para as quais se encontra pouca justificativa. Possíveis hipóteses para os resultados seriam (i) erros de classificação no SISNEP, (ii) avaliação pelo Sistema CEP-CONEP insuficiente para detectar outros centros nacionais, (iii) submissão a CEP que não utilizam o SISNEP, ou, (iv) que realmente só exista um centro nacional e que os outros centros sejam no exterior (caso no qual o estudo teria que passar obrigatoriamente na CONEP).

Esta última possibilidade parece explicar 125 estudos, dos 166 multicêntricos que só apareceram uma vez no SISNEP e foram aprovados na CONEP. Em 41 estudos a aprovação aconteceu apenas no CEP, porém, em 9 deles (10,1%), foi identificada participação estrangeira (6 de fase III e 3 de fase IV), o que indica falha no Sistema, uma vez que estes estudos deveriam ter passado pelo crivo da CONEP.

Os dados também mostraram que a indústria favorece a realização de estudos multicêntricos. O que foi visto anteriormente reforça esta “associação” entre financiamento pela indústria e estudos multicêntricos de fase III, uma vez que a execução se resumiria à aplicação de protocolos elaborados fora do país e a apropriação dos dados não retornaria ganhos locais diretos.

No que se refere às instituições financiadoras das pesquisas, verificou-se que os principais agentes são a indústrias farmacêuticas, que têm interesse econômico direto no desenvolvimento do medicamento pesquisado. Apenas 17 indústrias concentraram o financiamento de mais da metade das pesquisas identificadas neste estudo. Quental e Salles-Filho³⁷ referem que 64% dos ensaios clínicos de medicamentos e vacinas aprovados pela ANVISA, no período de 2003 a 2006, foram patrocinados diretamente pela indústria. Lopes *et al*⁹⁸ ressaltam a importância do financiamento de pesquisas científicas pela indústria farmacêutica. No entanto, é fato que seus investimentos são para produtos geradores de maiores lucros, que podem não atender às demandas mais

prevalentes do SUS, especialmente as doenças que tem maior prevalência nos países em desenvolvimento^{37,95}, como outras doenças infecciosas que não HIV/AIDS.

Com relação às doenças/condições investigadas verificou-se que os estudos aconteceram para 31 doenças/condições, sendo que a maior parte deles teve como alvo o HIV, seguido de diabetes *mellitus* e leucemia. Apenas dois estudos foram encontrados para doenças parasitárias, um para malária, doença que ocorre em média de 300 mil casos novos por ano⁹⁹, e um para leishmaniose cutânea, com registros de mais de 28 mil novos casos a cada ano¹⁰⁰, ambas consideradas doenças negligenciadas. Ressalta-se que o medicamento testado para malária foi desenvolvido pela Fundação Oswaldo Cruz, produzido pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz), um laboratório público, em colaboração com a Universidade de São Paulo e lançado no início de 2008, representando inovação terapêutica no combate à malária.

Outros dois estudos envolviam tuberculose, também considerada doença negligenciada – um concomitante a HIV e o outro como única doença. O primeiro, patrocinado pela Fiocruz, incluía rifampicina, lopinavir e ritonavir. Também vale destacar que, em 2009, Farmanguinhos lançou um novo medicamento para tratar a doença, uma associação em dose fixa de quatro fármacos (isoniazida, pirazinamida, rifampicina e etambutol), com o intuito de favorecer a adesão e conseqüentemente diminuição da resistência, comumente gerada pela dificuldade em aderir ao tratamento completo. Observa-se que o outro estudo (2008) foi financiado pela *Johns Hopkins University* comparando a associação dos mesmos fármacos lançados por Farmanguinhos a uma nova associação em que o etambutol era substituído pela moxifloxacina. Ressalta-se ainda que uma pesquisa clínica foi registrada para a paramiloidose, uma doença considerada órfã nos Estados Unidos e na Europa, que também não existem dados de prevalência no Brasil; o fármaco em questão ainda não foi comercializado¹⁰¹.

O perfil epidemiológico brasileiro se caracteriza pelo predomínio tanto de doenças transmissíveis – comuns em países subdesenvolvidos - como de doenças crônicas não transmissíveis – comuns em países desenvolvidos - que ocorrem no país distribuindo-se nas regiões e concentrando-se de acordo com os diversos extratos sociais existentes. Assim, as taxas de morbidade e mortalidade são altas para ambos os grupos de doenças³¹. Ressalte-se que, em 1999 as doenças infecto-parasitárias estavam entre as quatro principais causas de morte no país⁴⁴. Assim, considerando esse cenário,

já que a estrutura ambiental e as condições de vida de grande parte da população propiciam a ocorrência de doenças parasitárias e tropicais, Morel¹⁰² destaca a necessidade de implementação de uma política forte de ciência e tecnologia para que o país possa se tornar um produtor de medicamentos para essas doenças. O autor destaca ainda que a capacidade técnica existente no país é forte o bastante, tendo esta visão como uma importante estratégia de incremento para a infra-estrutura da indústria nacional, que poderia trazer grandes benefícios à população brasileira. Segundo afirma, isto geraria impacto na redução de custos para o sistema de saúde, com a produção dos medicamentos necessários a população e ainda, exportando para os países que também sofrem com as doenças endêmicas aqui prevalentes.

No entanto, verificando-se os fármacos mais estudados, o ritonavir foi o mais freqüente, em todos os estudos para tratamento do HIV (em um total de onze estudos). Ressalte-se que o ritonavir é um fármaco já pertencente à Renam (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) desde a versão de 2006^{103,104}. Observa-se, porém, que ele não foi o fármaco principal nos grupos testados em nenhum estudo, esteve sempre em associação a outros fármacos. Em nove estudos estava associado a outros antirretrovirais, quais sejam: darunavir, etravirina, lopinavir, saquinavir e tipranavir. Nos outros dois estudos estava associado a lopinavir, um com rifampicina, para tratamento de HIV concomitante à tuberculose e o outro com capravirina, fármaco sem ATC e sem registro no país.

O metotrexato, 2º fármaco mais freqüente, também pertencente à Renam desde a versão de 2006, aparece em apenas um estudo como sendo o fármaco principal em teste, para tratamento de artrite idiopática juvenil. Nos demais estudos está sempre associado aos fármacos abatacept, tocilizumabe, rituximabe ou tasocitinibe, em indicação para artrite reumatóide. A indicação de artrite reumatóide não faz parte do registro na ANVISA, embora haja evidências de eficácia na literatura para esta indicação e esteja presente na Relação de Medicamentos Essenciais do Brasil para esta indicação¹⁰⁴.

A hidroclorotiazida, que aparece em cinco estudos, também está sempre associada a outros fármacos, no tratamento da hipertensão arterial. Ressalta-se que um desses estudos é para testar uma associação em dose fixa com outros dois fármacos, ainda sem registro no país. O dasatinibe também aparece em cinco estudos, como

fármaco principal, no tratamento da leucemia mielóide. Esta indicação faz parte de seu registro, mas o fármaco não faz parte da lista nacional¹⁰⁴.

O peginterferon alfa-2a e a ribavirina são fármacos que aparecem também em cinco estudos, sempre para tratamento da hepatite C. São fármacos não pertencentes à lista nacional, mas que também possuem registro para a indicação no país, utilizados em esquema terapêutico.

Em relação aos estudos envolvendo fármacos para novas indicações, é importante ressaltar uma incongruência observada no que se refere ao metotrexato. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do MS para a artrite reumatóide inclui o metotrexato como um dos fármacos que devem ser utilizados como primeira escolha para o tratamento da doença. Assim como a cloroquina, hidroxicloroquina, sulfassalazina, ciclosporina, leflunomida e azatioprina, denominados medicamentos modificadores do curso da doença – MMCD¹⁰⁵. No entanto, a bula do medicamento, aprovada no bulário da ANVISA, refere o uso para certas indicações oncológicas e psoríase grave.

Sobre a questão dos fármacos há que se considerar a crescente demanda judicial por medicamentos como uma via de acesso, conforme observado em estudos publicados na literatura^{1,7,36,98}. Nessa discussão, sabe-se ainda que a indústria exerce pressão para incorporação de seus “novos” produtos no mercado⁵ e nas listas públicas do Sistema Único de Saúde. Figueiredo *et al*³⁶ referem que uma das maneiras que a indústria utiliza para exercer essa pressão ocorre por meio dos estudos clínicos com medicamentos⁶. Estes são, muitas vezes, utilizados como um caminho para que os sujeitos participantes demandem a continuidade do tratamento após o término dos estudos. Esta modalidade é configurada como extensão de uso, regulamentada no Brasil pela Resolução 251/97. Outro caminho seria a demanda por pacientes que não fazem parte dos estudos a requererem seu uso assistencial ainda em fase de testes. Este é o chamado acesso expandido.

Verificou-se aqui neste estudo a grande quantidade de pesquisas realizadas por instituições de ensino (77,8%), desses, 63,9% confirmadamente em hospitais de ensino. Estes hospitais, segundo Messeder *et al*⁷ por terem por costume testar novas tecnologias, ainda não incorporadas no sistema, são grandes responsáveis pelo crescimento dos pedidos por via judicial. Esses hospitais geram demandas que não

podem suprir. Assim, o único caminho para os pacientes, incentivados pela indústria, é solicitar seu tratamento pelo sistema judiciário.

Assim, muitas das vezes as demandas são atendidas, ainda que tais produtos não gerem novos benefícios terapêuticos ou que não estejam com seus perfis de segurança e eficácia delineados ou comprovados, podendo mesmo trazer riscos à saúde das pessoas que utilizam esses medicamentos.

Os trinta medicamentos que mais figuraram nos estudos aqui analisados (ver Tabela 11) foram pesquisados em estudos sobre demandas judiciais, um no RJ, um em MG e um em SP e outro no município de Itaperuna, também em SP^{47,106,107,108,109}. Deles, 18 (60%) constavam como objetos de demandas, sendo todos registrados.

O estudo realizado por Figueiredo¹⁰⁶, que analisou medicamentos fornecidos por via judicial no Rio de Janeiro, no período de julho de 2007 a junho de 2008, revelou que entre os fármacos de dispensação excepcional, o peginterferon alfa-2a e a ribavirina, presentes em cinco estudos desta análise, foram os fármacos mais solicitados nas ações judiciais, sempre em associação, para o tratamento da hepatite C.

O mesmo estudo encontrou o formoterol, juntamente com a budesonida, como o terceiro mais solicitado. Estes fármacos também figuraram no estudo de Machado¹⁰⁷ entre os mais solicitados em Minas Gerais, no período de julho de 2005 a junho de 2006, e no estudo realizado por Barcelos¹⁰⁸ sobre os medicamentos solicitados no Espírito Santo de dezembro de 2008 a maio de 2009. A dupla aparece em dois estudos aqui analisados para o tratamento de asma persistente, ambos ensaios de fase 3, multicêntricos, em que um aparece com participação estrangeira e o outro em que essa informação não foi possível de ser obtida. Os dois estudos foram realizados na mesma instituição, um hospital de ensino; aprovados apenas pelo CEP.

Ainda sobre o estudo de Barcelos¹⁰⁸, encontrou-se o medicamento dasatinibe, aqui aparecendo na quarta posição entre os mais frequentes nos estudos.

O estudo de Figueiredo¹⁰⁶ analisou também os fármacos demandados não presentes em listas oficiais. Deles, o clopidogrel foi o mais requisitado e presente em cinco estudos aqui analisados. Esse fármaco é um antiagregante plaquetário referido pela autora como alternativo à utilização do ácido acetilsalicílico (AAS). Aqui, em dois estudos o clopidogrel foi utilizado sozinho na indicação de angina instável ou infarto do miocárdio. Em outro estudo foi utilizado juntamente com AAS. A mesma autora

verificou em estudo de metanálise realizado por outros autores, sobre a associação desses dois fármacos que não há evidência disponível sobre esse uso em longo prazo para a prevenção de doenças cardiovasculares e para a doença cardiovascular estabelecida. No entanto, para pacientes com infarto agudo e Síndromes Coronárias, existem evidências que parecem que os benefícios podem compensar os riscos. No estudo analisado pelo presente estudo a indicação referida foi para eventos vasculares em pacientes com fibrilação atrial. O estudo aqui analisado foi de fase 3, multicêntrico, com participação estrangeira e aprovação na CONEP; poderia sugerir ser um estudo para uma nova indicação.

O outro estudo utilizado com o clopidogrel o associava além do AAS ao omeprazol, a fim de tratar ou prevenir eventos gastrointestinais superiores. O estudo foi registrado em 2008, com participação estrangeira. No entanto, em 2009 a FDA anunciou que o omeprazol poderia diminuir a ação terapêutica do clopidogrel, aumentando os riscos de ocorrência de coágulos nas artérias coronarianas¹¹⁰.

Outro estudo realizado por Machado¹⁰⁷ sobre os medicamentos demandados por via judicial no estado de Minas Gerais, também encontrou que o clopidogrel foi um dos fármacos mais solicitados, e o fármaco mais requisitado no grupo dos *imunossupressores*, e este grupo em terceira posição nos pedidos. Estudo sobre os medicamentos demandados à Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais, de 1999 a 2009, mostrou que este fármaco figurou na terceira posição¹¹¹ e, segundo o estudo de Barcelos¹⁰⁸ figurou também entre os mais solicitados. O adalimumabe foi o fármaco mais solicitado, igualmente ao estudo de Machado¹⁰⁷, que referiu que o fármaco representou 8,7% (155) das demandas, no tratamento aprovado para artrite reumatóide. No entanto, no Rio de Janeiro, este medicamento teve apenas 0,5% (4) das solicitações (estudo de jul/2007 a jun/2008). No presente estudo, esse fármaco apareceu em um estudo, em 2008, com indicação para colite ulcerativa. Lembra-se que o adalimumabe, no final do ano de 2006, foi incorporado ao protocolo do Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional⁶. Isso pode justificar o alto percentual demandado em MG no estudo de Machado¹⁰⁷, referente ao período anterior à incorporação, e o baixo percentual encontrado no RJ, no estudo de Figueiredo¹⁰⁶.

Outro fármaco encontrado sob demanda judicial no Rio de Janeiro e analisado por Figueiredo¹⁰⁶ foi a losartana potássica que, embora presente na Rename 2008 e 2010, não está incluída no Componente Básico da Assistência Farmacêutica, pois tem o

captopril e o enalapril como alternativas. É um anti-hipertensivo antagonista do receptor de angiotensina II. Na presente análise foi encontrada em três estudos, um com anlodipina e dois com hidroclorotiazida, todos para tratamento da hipertensão arterial. A losartana também foi objeto de demanda judicial no estudo em Minas Gerais¹⁰⁷.

Dos fármacos novos, aqueles sem registro no país (vide Tabela 13), mesma busca foi realizada nos referidos estudos sobre os medicamentos sob demandas judiciais. Foram identificados 136 estudos com 100 novos fármacos diferentes. Apenas o fármaco maraviroc foi identificado no estudo de São Paulo, como um dos objetos de mandado judicial de medicamento.

Os fármacos com registro que eram estudados para indicações de uso diferentes da apresentada na bula (vide tabela 14), também foram pesquisados nos referidos estudos sobre demandas judiciais. Deles, 71% foram encontrados nos referidos estudos, como objeto de demandas.

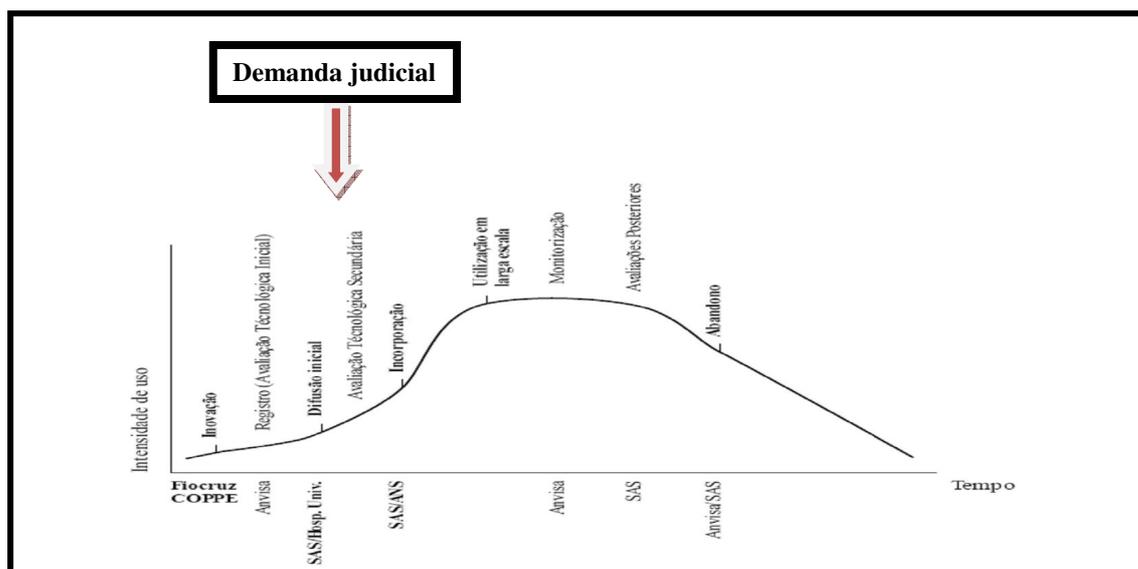
Estudo realizado por Lopes *et al*⁹⁸ deteve-se a estudar os medicamentos antineoplásicos responsáveis pelo maior gasto da Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo nos anos de 2006 a 2007. Dos sete medicamentos por eles selecionados, cinco foram encontrados em pesquisas do SISNEP.

Alguns estudos sobre demandas judiciais com medicamentos em estados brasileiros foram cotejados com as pesquisas encontradas neste estudo. Foi possível definir hipóteses sobre o possível momento de judicialização no ciclo de vida dos medicamentos (ver Figura 1). Ainda que os estudos sobre as demandas judiciais não abarquem o período do estudo aqui realizado, uma análise mais acurada dos fármacos e medicamentos em pesquisa clínica e objetos de demanda judicial pode indicar que são judicializados os medicamentos para novas indicações terapêuticas e/ou os medicamentos já registrados há algum tempo, como, por exemplo as insulinas, o perginterferon e a ribavirina, e os agentes antineoplásicos do grupo L01X (*outros agentes antineoplásicos*). Maiores estudos são necessários para confirmar esta hipótese, mas ela está de acordo com a literatura da Avaliação de Tecnologias em Saúde. A demanda judicial parece se dar entre o período de difusão inicial e o de incorporação da tecnologia, conforme Figura 2.

Esse achado parece ser corroborado pelo encontrado no estudo de Chieffi e Barata⁴⁷, em que a maioria das solicitações judiciais ocorreram para medicamentos não

incluídos nos programas do Ministério da Saúde. O estudo realizado por Messeder *et al*⁷, também infere o mesmo achado, pois a descrição das demandas contra o estado do Rio de Janeiro entre os anos de 1991 a 2001, mostrou o surgimento e o aumento progressivo das solicitações dos medicamentos mesalazina, sinvastatina, riluzol, peginterferona, rivastigmina, sevelamer, levodopa + benserazida, e infliximabe. Esses medicamentos foram incorporados, no final do ano 2002, ao Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional do Ministério da Saúde⁶.

Figura 2 - Curva do ciclo de vida das tecnologias e a demanda judicial de medicamentos.



Fonte: adaptado de Krauss, 2003; pag 503⁵¹

Chieffi e Barata⁶ explicam que após adquirir o registro de um medicamento na ANVISA decorre um período em que a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) leva para aprovação do preço de mercado, no qual ainda não está liberado para ser comercializado. Segundo as autoras, esse período de tempo possibilita que as indústrias façam a “comercialização” por meio de mandados judiciais. E ainda, no caso de fármacos ainda não comercializados no país, os gestores do SUS são obrigados a comprá-los por meio de importação, nos quais as indústrias produtoras podem aplicar os preços que desejarem.

Diante das questões discutidas, faz-se necessário que os pedidos por via judicial sejam criteriosamente analisados caso a caso, com vistas a identificar demandas por fármacos/medicamentos que ainda estejam em fase de testes, de forma que nestes casos, se tente identificar alternativas com eficácia e segurança comprovadas, em busca do bem individual e coletivo e em uma tentativa necessária de barrar as pressões exercidas pela indústria para incorporação de seus produtos no SUS.

Como afirmado por Rosenfeld²⁵, o risco inerente ao uso dos fármacos é ainda maior quando se trata de fármacos novos e modernos, pois esses fármacos acumulam basicamente informações colhidas no período de pesquisa, em ambiente controlado. E quando os dados de farmacovigilância sobre o uso pela população ainda não foram relatados e nem os efeitos que podem ser ocasionados em longo prazo foram identificados.

Ferraz e Vieira¹¹² realizaram um estudo em que estimaram o custo de tratamento de todos os pacientes com hepatite viral crônica C e artrite reumatóide com medicamentos mais modernos. Os autores concluíram que os recursos gastos para tratar essas duas doenças (apenas 1% da população) seriam maiores que o total de gastos com todo o público atendido pelo SUS. Com isso, entende-se que a judicialização, que deveria ser uma garantia de acesso devido a possíveis falhas no sistema de saúde, uma vez que uma necessidade individual nem sempre precisa refletir em uma necessidade coletiva, acaba por gerar prejuízos e contribuindo com as iniquidades em saúde.

Das pesquisas aqui analisadas retoma-se o fato de que apenas uma teve como foco uma doença tropical, negligenciada, para a qual as opções de tratamento são reduzidas e complexas (com longos esquemas terapêuticos, múltiplas doses e efeitos adversos sensíveis). Importante ainda destacar que esta pesquisa foi financiada por um órgão público federal, reforçando a falta de interesse do investimento pela indústria. O Estado precisa, por meios de incentivos ao setor privado e exercendo fiscalização, direcionar as atividades de pesquisas e desenvolvimento, de modo que os pesquisadores deixem de cumprir o papel de meros executores das pesquisas sob a égide das indústrias, em prol de recursos financeiros e passem a agir como defensores de uma ética de pesquisa que favoreça o enfrentamento das condições prevalentes no perfil epidemiológico do país.

Segundo estudo da carga de doenças no país realizado por Schramm *et al*⁴⁵, as três mais importantes causas de morte em 1998 foram: 1º doenças cardiovasculares, 2º câncer e 3º doenças infecciosas e parasitárias.

Tomando-se como base a carga de doenças, dos estudos para novos fármacos aqui identificados, 3 eram para doenças cardiovasculares e 1 para hipertensão, fator de risco para essas doenças; 19 eram para diversos tipos de cânceres e 6 eram para doenças infecciosas (sendo 4 para HIV – mesmo fármaco e 2 para hepatite C – mesmo fármaco). Nenhum estudo tinha como foco alguma das tantas doenças infecto parasitária que

atingem principalmente a população usuária do SUS. No entanto, um estudo pretendia novo fármaco para disfunção erétil, atualmente no mercado, considerado medicamento ‘estilo de vida’, que traz grandes ganhos para a indústria farmacêutica e outro para contracepção, para a qual há diversas opções já existentes no mercado.

As pesquisas aqui realizadas não poderiam ser pautadas apenas pelos interesses privados. Embora este não seja um tema central deste estudo, considera-se importante refletir se articulações efetivas entre Estado e indústrias farmacêuticas poderiam fortalecer as atividades de pesquisa e desenvolvimento de fármacos que atendam às necessidades farmacológicas do país, ou seja, para aquelas doenças prevalentes cujo tratamento existente é insuficiente, ou mesmo inexistente. Considera-se, ainda, que neste cenário, adequadas ações de regulação e controle devam ser fundamentalmente estabelecidas.

A Lei Orgânica da Saúde¹¹³ define que o Sistema Único de Saúde deve garantir a todos os seus usuários uma assistência terapêutica integral, incluindo os medicamentos de que necessitam. Isso quer dizer que o Sistema de saúde deve prover aos pacientes, sem distinção alguma, atendimentos de alta, média e baixa complexidade. O Estado deve incentivar a P&D de doenças existentes na nossa população, principalmente aquelas que não são de interesse mercantil das indústrias farmacêuticas. Esta é, inclusive, uma das diretrizes da Política Nacional de Medicamentos (PNM), a de desenvolvimento científico e tecnológico^{113,114}

Em 2006, o documento Pacto pela Vida, publicado pela Portaria MS 699/2006^{115,116}, firmado entre o Ministério da Saúde, o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) e o Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), designou responsabilidades para os três gestores do SUS no campo da gestão do sistema e da atenção à saúde, que tem como um dos objetivos o acesso da população à atenção integral à saúde. Assim, o pacto pela vida define prioridades para as quais estado/região/município devem pactuar ações para alcançar as metas e objetivos estabelecidos. Entre as prioridades estão a saúde do idoso, o controle do câncer de colo de útero e de mama, a redução da mortalidade infantil e materna e o fortalecimento da capacidade de respostas às doenças emergentes e endêmicas, com ênfase na dengue, hanseníase, tuberculose, malária e influenza.

Assim, analisando-se sob a ótica da carga de doenças no país e as prioridades estabelecidas no Pacto pela Vida, pode-se concluir que os estudos registrados no Sisnep,

no período analisado, não refletem as necessidades de saúde da população brasileira de maneira proporcional, tampouco dos menos favorecidos economicamente.

Considerações finais e recomendações

O presente trabalho mapeou os estudos envolvendo medicamentos realizados na região Sudeste do Brasil, no período de 2005 a 2009, que se encontravam registrados no Sisnep. Entende-se que foi possível cumprir com os objetivos almejados. As pesquisas foram analisadas quanto ao seu objeto e as que envolviam medicamentos tiveram seus grupos terapêuticos, indicações de uso e registro identificados. As instituições executoras e financiadoras puderam ser identificadas e classificadas em sua maior parte.

As pesquisas puderam ser classificadas por tipo, ainda que com considerável perda por detalhamento e preenchimento insuficiente. Igualmente foi possível identificar a realização multicêntrica, a participação estrangeira e o registro nas plataformas de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde e da agência reguladora americana – FDA.

Um trabalho bastante extenso contou com limitações, que podem ser citadas:

1) A primeira deve-se à própria concepção do SISNEP, onde só são registradas as pesquisas que foram aprovadas pelo sistema CEP-CONEP. Assim sendo, não foi possível obter o panorama que incluía as pesquisas não aprovadas, que poderiam ter envolvido situações de riscos inaceitáveis para os sujeitos de pesquisa, o que seria de grande interesse ético e científico;

2) Alguns CEP no Brasil não se encontram cadastrados no SISNEP, o que subestima o número real de pesquisas;

3) Há relatos de que nem todas as pesquisas em andamento no País, envolvendo seres humanos, são submetidas à avaliação quanto a seus parâmetros éticos, o que também subestima o real número de pesquisas realizadas;

4) Os títulos das pesquisas são, muitas das vezes, pouco esclarecedores quanto ao tipo de estudo, impossibilitando a classificação de algumas delas;

5) A diferença na classificação por ensaio clínico ou pesquisa clínica pode ter sido algumas vezes equivocada pela interpretação do desenho do estudo nas bases de ensaios internacionais;

6) A impossibilidade de identificação de estudo de novas associações de fármacos em doses fixas pode ter subdimensionado o percentual de falha no sistema CEP-CONEP, uma vez que tais estudos deveriam ser avaliados pela CONEP; no mesmo sentido, também não foi verificada a consonância entre as doses e via de administração nos estudos com as referidas bulas;

7) A não classificação das indicações apresentadas pelos estudos pelo Código Internacional de Doenças (CID) dificultou a identificação e agrupamento das indicações terapêuticas.

8) Um último óbice encontrado foi a dificuldade para identificar com clareza, em uma quantidade significativa de pesquisas, se os grupos de teste citados correspondiam a mais de um grupo sendo testados e comparados, ou a um grupo controle, o que limitou a análise apenas aos fármacos pertencentes ao grupo teste principal identificado.

A maior parte dos estudos sobre os mandados judiciais refere-se a dados dos anos de 2006 e 2007. O presente estudo abrange um período maior de tempo e pode contribuir para o acompanhamento das demandas ocorridas após o ano de 2007, bem como para acompanhar a curva do ciclo de vida destes medicamentos alvo de pesquisas clínicas.

Não obstante, vários resultados importantes foram obtidos. Os dados obtidos mostraram que as pesquisas realizadas no Brasil são em sua maioria, estudos multicêntricos, com participação estrangeira, principalmente de fase III. Ressalta-se que poucos estudos eram de fase IV. Esse dado é preocupante, pois indica que pouco se avalia sobre os efeitos dos medicamentos quando já estão disponíveis para comercialização.

Os resultados obtidos sobre as doenças mais investigadas apontaram que há um predomínio de estudos para aquelas que atingem um maior contingente populacional, sendo mais frequentes nos países desenvolvidos e que também atingem a população brasileira. Isso porque, no Brasil, há a prevalência de doenças tanto de países ricos como de países pobres. As primeiras recebem mais atenção da área de pesquisa. Deve-se ressaltar que a estrutura social e ambiental do país favorece a continuidade das doenças infecto-contagiosas e infecto-parasitárias que atingem, principalmente, os menos favorecidos economicamente. Considera-se que as pesquisas voltadas a doenças negligenciadas e órfãs ainda é muito tímida no País.

O estudo verificou algumas falhas que indicam que o Sistema CEP-CONEP precisa ser revisto, como a existência de pesquisas com participação estrangeira e/ou com fármaco/medicamento sem registro no país ou com indicação de uso diferente da registrada, que foram aprovadas apenas pelos Comitês de Ética em Pesquisas (CEP), embora esteja previsto na Resolução CNS 196/1996 que estes tipos de estudos devam ser avaliados também pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

A concentração dos hospitais de ensino (HE) na realização das pesquisas clínicas faz reforçar a importância dessas entidades como referências nacionais em atividades de ensino e pesquisa, desenvolvimento e incorporação tecnológica, aqui especificamente, de novos fármacos.

A transparência na disponibilidade de informações sobre as pesquisas realizadas no país são indispensáveis, tratando-se, assim, a pesquisa como uma importante ferramenta facilitadora da saúde da população e melhoria do acesso, como rege a Política de Assistência Farmacêutica do país.

É importante destacar que, por vezes, a introdução de novos medicamentos no SUS, além de não trazer benefícios adicionais importantes, pode resultar em custos desproporcionalmente muito mais altos, onerando sobremaneira o sistema de saúde, com conseqüente prejuízo à população. Assim, é necessário o acompanhamento dos estudos clínicos realizados, em todas as suas etapas e de todos os resultados decorrentes, de forma a subsidiar a decisão dos órgãos reguladores, que devem realizar auditorias durante o processo de desenvolvimento das pesquisas com o emprego de penalidades cabíveis caso os resultados estejam em desacordo com as normas vigentes.

Tendo em vista os achados e as dificuldades encontradas na realização deste estudo, sugere-se algumas recomendações para as diferentes instâncias de avaliação de pesquisas clínicas no país (CONEP, CEP e ANVISA).

Ao Sistema CEP-CONEP sugere-se que algumas informações importantes, que não comprometem o sigilo da pesquisa e a identificação de sujeitos, sejam disponibilizadas como dados públicos, para o acompanhamento das pesquisas clínicas realizadas no Brasil, tais como:

- 1) Que as informações das pesquisas nas folhas de rosto estejam disponíveis e públicas, sem quebrar o sigilo da identificação do pesquisador. Que o(s) fármaco(s) a

ser (em) testado(s) e as indicações de uso sejam descritas de acordo com o Código Internacional de Doenças (CID 10);

2) Que sejam identificados os nomes dos centros de pesquisa nacionais e internacionais envolvidos nos estudos multicêntricos;

3) Tendo em vista o achado de pesquisas aprovadas pelo CEP, constando participação estrangeira nos registros das bases internacionais, sem passagem pela CONEP, sugere-se que esta informação, bem como a identificação da instituição financiadora, também seja transparentemente disponibilizada, como o são nas bases de dados internacionais. Acredita-se que assim podem-se obter informações suficientes para aumentar o controle social e regulador sobre as pesquisas aqui realizadas contribuindo, também, para a geração de informações que poderiam melhor elucidar as questões existentes acerca das pesquisas clínicas no país.

4) Considerando que não há código identificador comum entre as bases internacionais e a base do SISNEP, torna-se recomendável que o pesquisador, ao incluir seu estudo nas bases internacionais, registre, no SISNEP, *a posteriori* o número que lhe foi imputado.

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária, sugere-se também a disponibilização de dados para o público, os quais se consideram indispensáveis à transparência das ações, tais como:

1) Disponibilização de lista dos medicamentos que possuem registro na agência, incluindo as datas de concessão, revalidação ou suspensão do mesmo e;

2) Disponibilização das indicações de uso dos medicamentos aprovadas pela agência.

Pretende-se ainda a realização de estudos adicionais no sentido de melhor explorar o tema. Um deles é a ampliação do universo de estudo para as outras regiões do país de forma a verificar a existência de diferenças regionais no perfil das pesquisas; outra abordagem seria a de investigar os países participantes dos estudos, de forma a verificar se há diferenças de abordagens quanto aos blocos sócio-econômicos. Um terceiro estudo refere-se a elucidar os fármacos/medicamentos utilizados, com suas respectivas indicações terapêuticas testadas, naquelas pesquisas registradas na base *Clinical Trials* que não foram encontradas no SISNEP. Igualmente há a possibilidade de

se acompanhar as demandas judiciais. Sobre as pesquisas encontradas no SISNEP que não estão registradas nas bases internacionais de ensaios clínicos a partir de 2005 e, sobretudo, utilizando fármacos sem registro ou para novas indicações de uso no Brasil, merecem estudos mais acurados, inclusive com averiguação de existência de publicação de seus resultados em revistas científicas.

Por fim, acredita-se que as informações apresentadas neste estudo possam contribuir para o debate sobre as questões que envolvem a pesquisa clínica no Brasil e também para o aprimoramento e o fortalecimento do Sistema CEP-CONEP; e que os resultados obtidos neste estudo, com a elucidação das pesquisas que envolvem medicamentos no país possam auxiliar outros pesquisadores assim como orientar melhor os gestores para o acompanhamento da execução e dos resultados das pesquisas clínicas.

Referências

1. Pepe VLE *et al.* Relatório da Oficina sobre ações judiciais para o acesso a medicamentos: as demandas por medicamentos importados e de pesquisas clínicas. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – Fiocruz. Atividade do projeto Judicialização da Saúde – Cooperação ENSP-SESDEC. 2008.
2. Freitas CB, Lobo M, Hossne WS. Sistema CEPs-CONEP – 9 anos (1996 a 2005). Disponível em <http://conselho.saude.gov.br/comissao/eticapesq.htm>. Acessado em 10/fev/2010.
3. Goldim JR. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. *Revista Panamericana de Salud Publica*. 2008, 23(3):198–206.
4. Kottow M. História da Ética em pesquisa com seres humanos. In: *Ética em Pesquisa. Temas globais*. Diniz D, Sugai A, Guilhem D, Squinca F (orgs). Brasília: Editora UnB, 2008.
5. Osorio-de-Castro CGS, Paumgartten FJR, Silver LD. O uso de medicamentos na gravidez. *Ciência e Saúde Coletiva*, 2004; 9(4): 987-96.
6. Chieffi, AL e Barata, RB. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. *Rev. Saúde Pública*. 2010, 44(3): 421-429.
7. Messeder AM, Osorio-de-Castro CGS, Luiza VL. Mandados judiciais como ferramenta para garantia do acesso a medicamentos no setor público: a experiência do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2005; mar./abr, (21)5: 525-534.
8. Lima JS, Reza DL, Teixeira S, Costa C. Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. Rio de Janeiro: *Revista da Socerj*, 2003; Out/Nov/Dez: 225-233.
9. WHO. The rational use of drugs: report of the conference of experts. Nairobi 1985 Jul 25-29. Geneva; 1987.
10. Pepe, VLE. Estudo Sobre a prescrição de medicamentos em uma unidade de atenção primária [Dissertação]. Rio de Janeiro, RJ: UERJ, Centro Biomédico IMS; 1994.
11. Brasil, 2008. Resolução RDC Nº 39, de 05 de junho de 2008. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=32767&word>. Acessado em 10/dez/2009.
12. NHS. National Health Service, 2009. Clinical trials and medical research. Disponível em: <http://www.nhs.uk/Conditions/Clinical-trials/Pages/Introduction.aspx>. Acessado em 18/mar/2010

13. NIH. National Institutes of Health, 2009. Public Involvement with NIH. Disponível em: <http://www.nih.gov/about/publicinvolvement.htm>. Acessado em 18/mar/2010. 11
14. Ferreira FG, Polli MC, Oshima-Franco Y, Fraceto LF. Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. Rev Eletrônica de Farmácia. 2009, 6(1): 14-24.
15. Oliveira MA, Bermudez JAZ, Osorio-de-Castro CGS. Assistência farmacêutica e acesso a Medicamentos. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2007.
16. Oliveira et al. AIDS, ativismo e regulação de ensaios clínicos no Brasil: o Protocolo 028. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2001, 17(4): 863-875.
17. Sackett DL. The arrogance of preventive medicine CMAJ Canadian Medical Association or its licensors. 2002; 167(4).
18. Brasil, 2009a. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>. Acessado em 24/nov/2009.
19. Brasil, 2009b. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/antineoplasico.htm>. Acessado em 24/nov/2009.
20. GMS. Regulamento técnico sobre a verificação de boas práticas de pesquisa clínica 1996. Mercosul/GMC/Res. n° 129/96.
21. Brasil 2008b. Resolução CNS n° 404, de 1° de agosto de 2008. Disponível em: conselho.saude.gov.br/resolucoes/2008/Reso_404.doc. Acessado em 10/nov/2010.
22. Brasil, 2009c. Resolução RDC n° 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.
23. Laporte JR. La evolucion del efecto de los medicamentos. In: Laporte JR, editor. Principios basicos de investigacion clinica. Madrid: Ediciones Ergon; 1993; 3-4. Disponível em: <http://www.icf.uab.es/livre/pdf/Pbic.pdf>. Acessado em 12/dez/2009.
24. Osorio-de-Castro CGS (org.). Estudos de utilização de medicamentos – Noções Básicas. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000; 92p.
25. Rosenfeld S. Avaliação do uso dos medicamentos como estratégia para a reorientação da política de insumos em saúde. Cadernos de Saúde Pública, 1989, out./dez; 5(4): 388-402. 23
26. Laporte JR, Tognoni G (org.). Princípios da Epidemiologia Del Medicamento. 2008: 259p. Disponível em: <http://www.icf.uab.es/pem/livre.htm>. Acessado em 03/jan/2010. 24

27. WHO. Introduction to Drug Utilization Research.2003
28. Melo DO, Ribeiro E, Storpirtis S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. Rev. Bras. de Ciências Farmacêuticas 2006; 42(4):475-485.
29. Guzatto P, Bueno D. Análise de prescrições medicamentosas dispensadas na farmácia de uma Unidade Básica de Saúde de Porto Alegre. Revista HCPA. 2007, 27(3).
30. OMS. A importância da Farmacovigilância: Monitorização da segurança dos medicamentos. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>. Acessado em 03/mar/2010.
31. Vidotti CCF, Castro LLC, Calil SS. New drugs in Brasil: Do they meet Brazilian public health needs? Revista Panamericana de Salud Publica. 2008; 24 (1): 36-45.
32. Bermudez, JAZ; Epsztejn, R ; Oliveira, MA; Hasenclever, L. O acordo TRIPS da OMC e a proteção patentária no Brasil. Rio de Janeiro: ENSP, Fundação Oswaldo Cruz; 2000. 131 p. 30
33. Fardelone CL & Branchi BA. Mudanças recentes no mercado farmacêutico. Revista da FAE. 2006, jan./jun; 9(1):139-152.
34. Casas CPR. Do Complexo Médico-Industrial ao Complexo Industrial da Saúde. In: Medicamentos no Brasil: inovação e acesso. Rio de Janeiro: Ed Fiocruz; 2008.
35. Vidotti CCF. Medicamentos novos e as necessidades de Sistema Único de Saúde: políticas públicas para a pesquisa e desenvolvimento de fármacos no Brasil [tese]. Brasília: 2007.
36. Figueiredo TA, Pepe VLE, Osorio-de-Castro CGS. Um enfoque sanitário sobre a demanda judicial de medicamentos. Physis Revista de Saúde Coletiva. 2010, 20(1): 101-118.
37. Quental C, Salles-Filho S. Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2006; 9(4): 408-424.
38. Angell M. Companhias farmacêuticas & médicos: uma história de corrupção. The New York Review of Books [Internet]. 15 de janeiro de 2008. Disponível em: http://www4.ensp.fiocruz.br/radis/79/pdf/web-04_artigo-marcia-angell.pdf
39. Pepe VLE, Osorio-de-Castro CGS. A interação entre prescritores, dispensadores e pacientes: informação compartilhada como possível benefício terapêutico. Cadernos de Saúde Pública, 2000; 16(3):815-822.
40. ANVISA, 2004. Determinada a suspensão da venda do Vioxx. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2004/300904.htm>. Acessado em 01/fev/2011.
41. ANVISA, 2008. Laboratório suspende medicamento para tratamento da obesidade. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2008/241008.htm>. Acessado em 01/fev/2011.

42. ANVISA, 2009. Nota sobre medicamento Raptiva. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2009/090409_1.htm. Acesso em: 01/fev/2011.
43. Ramalingaswami V. Health research, a key to equity in health development. *Social Science & Medicine*. 1993; 36(2): 103-108.
44. Zago MA. A pesquisa clínica no Brasil. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2004; 9(2): 363-374.
45. Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha ÂMJ, Portela MC, et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doenças no Brasil. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2004; 9(4): 897-908.
46. Vieira FS & Zucchi P. As distorções causadas pelas ações judiciais à política de medicamentos no Brasil *Rev Saúde Pública* 2007; 41:214-22.
47. Chieffi, AL e Barata, RB. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. *Cad. de Saúde Pública*. 2009, 25(8): 1839-1849.
48. Pepe, VLE et al. A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 5, Aug. 2010.
49. Scheffer M, Salazar AL, Grou KB. O Remédio via Justiça – Um estudo sobre o acesso a novos medicamentos e exames em HIV/AIDS no Brasil por meio de ações judiciais. Série Legislação n.º 3, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. Brasília, DF, 2005.
50. Vieira Fabiola Sulpino. Ações judiciais e direito à saúde: reflexão sobre a observância aos princípios do SUS. *Rev. Saúde Pública*. 2008; 42(2): 365-369.
51. Krauss-Silva, L. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2003; 8: 501-20.
52. Diniz D, Sugai A. Ética em pesquisa – temas globais. In: *Ética em Pesquisa. Temas globais*. Diniz D, Sugai A, Guilhem D, Squinca F (orgs). Brasília: Editora UnB; 2008. 49
53. CPH, 2009. Associação Médica Mundial vem ao Brasil para revisar Declaração de Helsinki. Disponível em: <http://www.cqh.org.br/?q=node/922>. Acessado em 30/mar/2010.
54. Queiroz W. Pesquisa clínica: aspectos éticos, científicos e regulatórios. *Brasília Médica*, 2009; 46: 27-32.
55. Guilhem D, Greco D. A Resolução CNS 196/1996 e o Sistema CEP/Conep. In: *Ética em Pesquisa. Temas globais*. Diniz D, Sugai A, Guilhem D, Squinca F (orgs). Brasília: Editora UnB, 2008.
56. Nishioka SA, Sá PFG. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. *Rev Assoc Med Brás*. 2006; 52(1): 60-62.

57. Brasil, 1996. Resolução MS/CNS nº 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html. Acessado em 01/nov/ 2009.
58. Brasil, 1997. Resolução MS/CNS n.º 251 de 07 de agosto de 1997. Normas de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos envolvendo seres humanos. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/conselho/resol97/res25197.htm>. Acessado em 01/nov/2009.
59. Nishioka SA. Regulação da pesquisa clínica no Brasil: passado, presente e futuro. *Prat Hosp.* 2006; 8(48):17-26.
60. Brasil, 1999a. Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=245>. Acessado em 10/dez/2009.
61. Nishioka SA. Como é feito o registro de medicamentos novos no Brasil. *Prat Hosp.* 2006b; 8(45):13-7.
62. Brasil, 2004. Resolução MS/CNS n.º 219, de 20 de setembro de 2004. Aprova o regulamento para elaboração de dossiê para a obtenção de comunicado especial (CE) para a realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=17042&word>. Acessado em 01/nov/2009.
63. Lima M. Ponto de vista: Pesquisa Clínica no Brasil. Disponível em: http://www.scentryphar.com/portugues/media/pesquisa__clinica.htm. Acessado em 16/mar/2010.
64. Nishioka SA. Desafios para a autorização e acompanhamento de ensaios clínicos com medicamentos produzidos no Brasil. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2008; 54(3): 190.
65. Brasil, 2010. Consultores *ad hoc* e a avaliação de eficácia e segurança de medicamentos. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/consultores.htm>. Acessado em 17/mar/2010
66. Nishioka SA. Ensaios clínicos de não-inferioridade e de equivalência não são éticos?. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2009; 55(2): 97-98.
67. Brasil, 1999b. Resolução - RDC MS/CNS n.º 26, de 17 de dezembro de 1999 - Aprovar o seguinte Regulamento, constante do anexo desta Resolução, destinado a normatizar a avaliação e aprovação de programas de acesso expandido somente de produtos com estudos de fase III em desenvolvimento no Brasil ou no país de origem e com programa de acesso expandido aprovado no país de origem, ou com registro do produto no país de origem. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/26_99rdc.htm. Acessado em 09/fev/2009

68. Brasil, 2009d. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Sistema Nacional sobre ética em pesquisa envolvendo seres humanos (Sisnep). Brasília: CNS, 2009. Disponível em: <http://portal2.saude.gov.br/sisnep/pesquisador/>. Acessado em 22/nov/2009.
69. Ministério da Saúde, 2009. Nota Técnica: Plataforma Brasil Ministério da Saúde Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep.
70. Registro de ensayos clínicos: OMS promueve la unificación. La industria mejoró su portal. Boletín Fármacos. Sección Ética y Derecho. 2006; 9(3). Disponível em <http://www.saludyfarmacos.org/wp-content/files/jun06.pdf>. Acessado em 20/fev/2010.
71. ICMJE, 2011. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Publishing and Editorial Issues Related to Publication in Biomedical Journals: Obligation to Register Clinical Trials. Disponível em: http://www.icmje.org/publishing_10register.html. Acessado em 17/mar/2010.
72. Castro RCF. Registros de ensaios clínicos e as consequências para as publicações científicas. São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. 2009, 42 (1). Disponível em: http://www.fmrp.usp.br/revista/2009/vol42n1/Simp_Registros_De_Ensaio_Clinicos.pdf. Acessado em 15/fev/2011.
73. ICTRP/Bases. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Disponível em: <http://www.who.int/ictcp/network/primary/en/index.html>. Acessado em 01/mar/2010.
74. Brasil, 1973. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos.
75. BE, 2011. Bulário Eletrônico da ANVISA. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>. Acessado em 01/mar/2010.
76. CR, 2011. Consulta Remédios. Disponível em: <http://www.consultaremedios.com.br/>. Acessado em 01/mar/2010.
77. CNES, 2011. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde. Disponível em: http://cnes.datasus.gov.br/Lista_Es_Nome.asp?VTipo=0. Acessado em 01/mar/2010.
78. Brasil, 2005. Resolução CNS nº 346, de 13 de janeiro de 2005. Regulamentação para tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos no sistema Comitês de Ética em Pesquisa-CEP – CONEP. Disponível em: <http://www.conselho.saude.gov.br/resolucoes/2005/Reso346.doc>. Acessado em: em 01/mar/2010.
79. MP/SISNEP, 2004. Manual de Operação – Módulo do Pesquisador. Disponível em: http://portal2.saude.gov.br/sisnep/imagens/manuais/Manual_PESQUISADOR.pdf. Acessado em: 01/mar/2010.
80. OMS, 2010. Neglected tropical diseases. Disponível em: http://www.who.int/neglected_diseases/en/. Acessado em 10 jul 2010.

81. Holanda MA. O HUWC e a pesquisa em saúde. Apresentação em: 2ª Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde; 25 a 28 de julho de 2004; Brasília, DF.
82. Brasil, 2004. Resolução - RDC nº 210, de 02 de setembro de 2004. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/legislacao/resolucao210_04_08_03.pdf. Acessado em 10/dez/2010.
83. Brasil, 2003. Resolução - RDC nº 134, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/134_03rdc.htm. Acessado em 10/dez/2010.
84. ANVISA, 2011. Centros Nacionais de Biodisponibilidade/Bioequivalência Certificados. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/centros/nacionais/certificados.asp>. Acessado em 12/fev/2011.
85. SISNEP, 2010. Sistema Nacional de Informação de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Disponível em: <http://portal2.saude.gov.br/sisnep/>. Acessado em 01/mar/2010.
86. Brasil 2008c. Resolução RDC ANVISA nº 81, de 05 de novembro de 2008. Regulamento Técnico de bens e produtos importados para fins de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/paf/legislacao/resol.htm>. Acessado em 10/nov/2010.
87. CFM, 2008. Resolução CFM Nº 1885, de 23 de outubro de 2008. É vedado ao médico participar de pesquisa envolvendo seres humanos utilizando placebo, quando houver tratamento disponível eficaz já conhecido. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2008/1885_2008.htm. Acesso em 01/abr/2010.
88. PM, 2008. Portal Médico. Brasil debate revisão da Declaração de Helsinque. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/JORNAL/Jornais2008/Jul-Ago/pag2-3.html>. Acessado em 05/jan/2011.
89. Brasil, 2000. Resolução nº 301, de 16 de março de 2000. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2000/Res301_en.pdf.
90. Diniz D e Corrêa M. Declaração de Helsinki: relativismo e vulnerabilidade. Cadernos de Saúde Pública. 2001; 17(3): 679-688.
91. Lima C. Ensaio clínico: Vulnerabilidade e Relativismo Ético. Acta Médica Portuguesa. 2005; 18: 221-226. Disponível em: <http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2005-18/3/221-226.pdf>
92. Conselho Federal de Medicina (Brasil). Código de Ética Médica: Resolução CFM no 1931, de 17 de setembro de 2009 (versão de bolso). Brasília: Conselho Federal de Medicina; 2010. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/novocodigo/download/CODIGO.zip>

93. Angell M. A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos. Como somos enganados e o que podemos fazer a respeito. Rio de Janeiro: Record; 2007.
94. CIOMS/WHO. Drug development research in resource-limited countries. How to succeed in implementation of Good Clinical Practice Guidelines. Draft report of the Joint CIOMS/WHO Working Group. Geneva: CIOMS, 2005. 101p.
95. Goldim J. A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. Revista HCPA. 2007; 27(1): 66-73. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/fases.pdf>. Acessado em 20/fev/2011.
96. Garrafa V, Prado MM. Mudanças na Declaração de Helsinki: fundamentalismo econômico, imperialismo ético e controle social. Cad. Saúde Pública. 2001, (17)6.
97. Cabral LMM, Schindler HC, Abath FGC. Regulamentações, conflitos e ética da pesquisa médica em países em desenvolvimento. Revista Saúde Pública. 2006; 40(3): 521-527.
98. Lopes LC, Barberato-Filho S, Costa AC, Osorio-de-Castro CGS. Uso racional de medicamentos antineoplásicos e ações judiciais no Estado de São Paulo. Rev. Saúde Pública 2010; (44)4: 620-28.
99. Brasil, 2010. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prático de tratamento da malária no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde.
100. Brasil, 2007. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2ed. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde.
101. PR Newswire, 2011. Pfizer to Acquire FoldRx Pharmaceuticals. Disponível em: <http://www.prnewswire.com/news-releases/pfizer-to-acquire-foldrx-pharmaceuticals-101963188.html>. Acessado em: 12/fev/2011.
102. Morell CM, Carneiro JR, Romero CNP, Costa EA, Buss PM. Neglected diseases the road to recovery. Nature, 2007; 449: 180-182. Disponível em: <http://www.nature.com/nature/journal/v449/n7159/full/449180a.html>. Acessado em 10/fev/2011
103. RENAME – Relação Nacional de Medicamentos essenciais 2006. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/07_0516_M.pdf. Acessado em 15/fev/2011.
104. RENAME – Relação Nacional de Medicamentos essenciais 2010. Disponível em: <http://www.crdmf.org.br/sistemas/biblioteca/files/26.pdf>. Acessado em 15/fev/2011.
105. Brasil, 2006. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 66, de 6 de novembro de 2006. Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatóide. Brasília, 2006d. 21p.

106. Figueiredo TA. Análise dos medicamentos fornecidos por mandado judicial na Comarca do Rio de Janeiro: A aplicação de evidências científicas no processo de tomada de decisão. [Dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – FIOCRUZ. 2010
107. Machado MAA. Acesso a medicamentos via poder judiciário no estado de Minas Gerais [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais; 2010.
108. Barcelos, PC. Perfil de demandas judiciais de medicamentos da Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo: um estudo exploratório. 2010. 168 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.
109. Ferreira MGM. Perfil das Demandas Judiciais para acesso a Medicamentos no Município de Itaperuna: Uma contribuição sobre novas perspectivas de acesso racional e igualitário [Dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Estácio de Sá; 2007.
110. FDA, 2009. Clopidogrel (marketed as Plavix) and Omeprazole (marketed as Prilosec) - Drug Interaction. Disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicinalProducts/ucm190848.htm>. Acessado em 30/mar/2010.
111. Neto OHC. Perfil das demandas judiciais por medicamentos no estado de Minas Gerais, 1999-2009. Apresentação em: Mesa 6 – Mercado e Regulação em Saúde. V Jornada Nacional de Economia da Saúde; 15 a 17 de Setembro de 2010; Recife, PE.
112. FERRAZ, O. L. M.; VIEIRA, F. S. Direito à saúde, recursos escassos e equidade: os riscos da interpretação judicial dominante. Dados - Revista de Ciências Sociais, Rio de Janeiro, v. 52, n. 1, p. 223-251, 2009.
113. Brasil, 1990. Lei Orgânica da Saúde. Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/lei8080.pdf>. Acessado em 06/jan/2011.
114. Brasil, 1998. Ministério da Saúde. Portaria 3916 de 10 de novembro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 10 nov 1998.
115. Brasil, 2006a. Portaria MS/GM n.º 699, de 30 de março de 2006. Regulamenta as Diretrizes Operacionais dos Pactos Pela Vida e de Gestão. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0699_30_03_2006.html. Acessado em 10/dez/2010
116. Brasil, 2006b. Ministério da Saúde. Diretrizes Operacionais dos Pactos Pela Vida e de Gestão. Disponível em: <http://www.saude.caop.mp.pr.gov.br/arquivos/File/volume1.pdf>. Acessado em 08/fev/2011

ANEXO I

Agrupamento (Indicação)	Indicação de uso como designado no estudo
Angina/infarto	angina instável ou infarto do miocárdio angina pectoris infarto do miocárdio síndrome coronariana aguda
Asma	asma asma aguda asma alérgica grave asma persistente
Câncer de cabeça e pescoço	câncer de cabeça e pescoço carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço metastático e/ou recorrente carcinoma incurável de células escamosas de cabeça e pescoço
Câncer de mama	câncer de mama câncer de mama avançado com metástases ósseas câncer de mama em estágio precoce câncer de mama inflamatório câncer de mama metastático
Câncer de ovário	adenocarcinoma recorrente de ovário câncer de ovário câncer de ovário recidivado
Câncer de próstata	câncer de próstata câncer de próstata hormônio-refratário câncer de próstata metastático
Câncer de pulmão	câncer de pulmão câncer de pulmão de células não pequenas
Dermatite	dermatite atópica dermatite eczematosa
Diabetes mellitus	diabetes mellitus

Agrupamento (Indicação)	Indicação de uso como designado no estudo
	diabetes mellitus tipo 1 diabetes mellitus tipo 2
Doença de parkinson	doença de parkinson doença de parkinson avançada
Dor lombar	dor lombar em mulheres na pós menopausa lombalgia aguda
Edema macular	edema macular edema macular diabético
Fibrilação atrial	fibrilação atrial fibrilação atrial não valvular
Glaucoma/hipertensão ocular	glaucoma pressão intra-ocular elevada glaucoma de ângulo aberto hipertensão ocular
Hepatite	hepatite b hepatite c hepatite c e trombocitopenia hepatite c genótipo 1
Dislipidemia	hipercolesterolemia hipercolesterolemia e infarto do miocárdio dislipidemia hiperlipidemia
Hipertensão arterial	hipertensão arterial hipertensão arterial primária
Hiv	HIV HIV na gravidez
HIV + hepatite	hiv + hepatite b ou c hiv e hepatite c
Insuficiência cardíaca	insuficiência cardíaca insuficiência cardíaca crônica de moderada a grave e disfunção sistólica ventricular esquerda
Leucemia	leucemia

Agrupamento (Indicação)	Indicação de uso como designado no estudo
	leucemia linfoblástica aguda leucemia linfocítica crônica leucemia linfóide leucemia mielóide leucemia mielóide crônica ou leucemia linfoblástica aguda síndrome mielodisplásica (smd) ou leucemia mielomonocítica crônica
Linfoma não-hodgkin	linfoma não-hodgkin de célula-b folicular linfoma não-hodgkin linfoma não-hodgkin folicular
Lúpus eritematoso sistêmico	lúpus eritematoso sistêmico exacerbações agudas e severas de les
Osteoartrite	osteoartrite com hipertensão controlada osteoartrite de joelho osteoartrite osteoartrite e artrite reumatóide osteoartrite ou artrite reumatóide osteoartrite leve a moderada de joelho ou quadril
Osteoporose	Osteoporose osteoporose pós-menopausa
Pneumonia	Pneumonia pneumonia associada ao ventilador pneumonia nosocomial
Prevenção de acidente vascular cerebral	prevenção de acidente vascular cerebral prevenção de eventos cerebrovasculares prevenção de eventos cerebrovasculares de origem isquêmica prevenção do acidente vascular cerebral e embolia sistêmica prevenção acidentes vasculares cerebrais secundários
Tinha	tinha do pé tinha inguino-crural e do pé interdigital candidíase inguinal e inframamária
Epilepsia	transtorno apreensão parcial epilepsia apreensões; epilepsia crises epilépticas de início focal

Agrupamento (Indicação)	Indicação de uso como designado no estudo
	crises epiléticas
Tuberculose	Tuberculose e HIV Tuberculose
Vaginose bacteriana	vaginose bacteriana vaginoses bacterianas candidiases vaginais mistas ou isoladas

Distribuição dos medicamentos/fármacos segundo classificação pelo 3º nível da ATC* (subgrupo farmacológico). Diferentes pesquisas registradas no SISNEP. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

ATC nível 3	N	%
A01A - Preparações estomatológicas	1	0,2
A02B - Medicamentos para úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)	1	0,2
A03F - Procinéticos	1	0,2
A04A - Antieméticos e antinauseantes	1	0,2
A05B - Tratamento do fígado, lipotrópicos	1	0,2
A06A - Laxantes	1	0,2
A07E - Agentes antiinflamatórios intestinal	3	0,7
A08A - Preparações antiobesidade, excluído produtos dietéticos	2	0,4
A09A - Digestivos, incluído enzimas	1	0,2
A10A - Insulinas e análogos	6	1,3
A10B - Medicamentos para redução da glucose sanguínea, excluído insulinas	12	2,7
A11J - Outros produtos vitamínicos, combinações	1	0,2
A16A - Outros produtos do trato alimentar e metabolismo	2	0,4
B01A - Agentes antitrombóticos	12	2,7
B02B - Vitamina K e outros hemostáticos	2	0,4
B03X - Outras preparações antianêmicas	1	0,2
C01B - Antiarrítmicos, classe I e III	1	0,2
C01C - Estimulantes cardíacos, excluído glicosídeos cardíacos	1	0,2
C01D - Vasodilatadores usados em doenças cardíacas	2	0,4
C01E - Outras preparações cardíacas	3	0,7
C02K - Outros anti-hipertensivos	4	0,9
C03A - Diuréticos de baixo limiar, tiazídicos	5	1,1
C04A - Vasodilatadores periféricos	1	0,2
C07A - Agentes beta-bloqueadores	2	0,4
C08C - Bloqueadores seletivos de canal de cálcio com efeitos principalmente vasculares	2	0,4
C09A - Inibidores da enzima conversora de angiotensina, simples	1	0,2
C09C - Antagonistas da angiotensina II, simples	6	1,3
C09D - Antagonistas da angiotensina II, combinações	4	0,9
C09X - Outros agentes que atuam no sistema angiotensina-renina	1	0,2
C10A - Agentes modificadores de lipídio, simples	4	0,9
C10B - Agentes modificadores de lipídio, combinações	1	0,2
D01A - Antifúngicos para uso tópico	4	0,9
D03A - Cicatrizantes	2	0,4
D05A - Antipsoriáticos para uso tópico	1	0,2
D06A - Antibióticos para uso tópico	2	0,4
D07A - Corticosteróides, simples	4	0,9
D07X - Corticosteróides, outras combinações	3	0,7
D10A - Preparações antiacne para uso tópico	1	0,2

ATC nível 3	N	%
D11A - Outras preparações dermatológicas	2	0,4
G01A - Anti-infecciosos e anti-sépticos, excluído combinações com corticosteróides	4	0,9
G02A - Ocitócicos	1	0,2
G02C - Outras preparações ginecológicos	2	0,4
G03A - Contraceptivos hormonais para uso sistêmico	2	0,4
G03C - Estrogênios	1	0,2
G03F - Progestógenos e estrógenos em combinações	1	0,2
G04B - Outras preparações urológicas, incluído antiespasmódicos	5	1,1
G04C - Medicamentos usados em hipertrofia prostática benigna	1	0,2
H02A - Corticosteróides para uso sistêmico, simples	5	1,1
H02B - Corticosteróides para uso sistêmico, combinações	1	0,2
H03A - Preparações para tireóide	1	0,2
H05A - Hormônios da paratireóide e análogos	1	0,2
H05B - Agentes antiparatireóide	1	0,2
J01A - Tetraciclina	1	0,2
J01D - Outros antibacterianos beta-lactâmicos	6	1,3
J01F - Macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas	2	0,4
J01G - Antibacterianos aminoglicosídeo	1	0,2
J01X - Outros antibacterianos	1	0,2
J02A - Antimicóticos para uso sistêmico	1	0,2
J04A - Medicamentos para o tratamento da tuberculose	2	0,4
J05A - Antivirais de ação direta	41	9,1
L01A - Agentes alquilantes	3	0,7
L01B - Antimetabólitos	6	1,3
L01C - Plantas alcalóides e outros produtos naturais	8	1,8
L01D - Antibióticos citotóxicos e substâncias relacionadas	2	0,4
L01X - Outros agentes antineoplásicos	46	10,2
L02A - Hormônios e agentes relacionados	1	0,2
L02B - Antagonistas hormonais e agentes relacionados	1	0,2
L03A - Imunoestimulantes	11	2,4
L04A - Imunossupressores	17	3,8
M01A - Produtos antiinflamatórios e anti-reumáticos, não esteróides	10	2,2
M01B - Antiinflamatórios / Anti-Reumáticos agentes em combinação	1	0,2
M03A - Relaxantes musculares, agentes de ação periférica	1	0,2
M03B - Relaxantes musculares, agentes de ação central	1	0,2
M05B - Medicamentos que afetam a estrutura óssea e a mineralização	9	2,0
N01A - Anestésicos gerais	1	0,2
N01B - Anestésicos locais	2	0,4
N03A - Antiepilépticos	3	0,7
N04B - Agentes dopaminérgicos	2	0,4
N05A - Antipsicóticos	3	0,7

ATC nível 3	N	%
N05C - Hipnóticos e Sedativos	2	0,4
N06A - Antidepressivos	4	0,9
N06B - Psicoestimulantes, agentes usados para TDAH e nootrópicos	3	0,7
N06D - Medicamentos antidemência	2	0,4
N07B - Medicamentos usados em desordens viciantes	1	0,2
P01B - Antimaláricos	2	0,4
R01A - Descongestionantes e outras preparações nasais para uso tópico	1	0,2
R01B - Descongestionantes nasais para uso sistêmico	3	0,7
R03A - Adrenérgicos, inalantes	3	0,7
R03B - Outros medicamentos para doenças respiratórias obstrutivas, inalantes	4	0,9
R03D - Outros medicamentos sistêmicos para doenças respiratórias obstrutivas	2	0,4
R05C - Expectorantes, excluído combinações com supressores de tosse	1	0,2
R05D - Antitussígenos, excluído combinações com expectorantes	2	0,4
R06A - Anti-histamínicos para uso sistêmico	2	0,4
R07A - Outros produtos do sistema respiratório	1	0,2
S01B - Agentes anti-inflamatórios	1	0,2
S01E - Preparações antiglaucoma e mióticos	6	1,3
S01L - Agentes da desordem vascular ocular	1	0,2
S02B - Corticosteróides	1	0,2
V03A - Todos os outros produtos terapêuticos	1	0,2
novo	4	0,9
Sem classificação ATC	91	20,1
Total	452	100,0

ANEXO III

Distribuição dos fármacos segundo nível 5 da classificação ATC*. Diferentes pesquisas registradas no SISNEP. Região Sudeste do Brasil, janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

Código ATC pelo 5º nível – substância química	N	%
A01AD05	1	0,3
A02BC01	1	0,3
A03FA01	1	0,3
A04AA05	1	0,3
A05BA06	1	0,3
A06AC06	1	0,3
A07EC02	2	0,6
A07EC04	1	0,3
A08AX01	2	0,6
A09AA03	1	0,3
A10A*	4	1,1
A10AF01	2	0,6
A10BA02	3	0,8
A10BB12	1	0,3
A10BD08	1	0,3
A10BD09	1	0,3
A10BG02	3	0,8
A10BH03	1	0,3
A10BH04	3	0,8
A11JC*	1	0,3
A16AA*	1	0,3
A16AA01	1	0,3
B01AB05	1	0,3
B01AC04	4	1,1
B01AC06	2	0,6
B01AC07	1	0,3
B01AC24	1	0,3
B01AD10	1	0,3
B01AX06	2	0,6
B02BD05	1	0,3
B02BX05	1	0,3
B03XA02	1	0,3
C01BA01	1	0,3
C01CX*	1	0,3
C01DX19	2	0,6
C01EB17	2	0,6
C01EB21	1	0,3
C02KX01	2	0,6
C02KX02	2	0,6

Código ATC pelo 5º nível – substância química	N	%
C03AA03	5	1,4
C04AC01	1	0,3
C07AB03	1	0,3
C07AB12	1	0,3
C08CA01	2	0,6
C09AA02	1	0,3
C09CA01	3	0,8
C09CA03	2	0,6
C09CA04	1	0,3
C09DA01	1	0,3
C09DB01	1	0,3
C09DB02	1	0,3
C09DX01	1	0,3
C09XA02	1	0,3
C10AA01	1	0,3
C10AA07	3	0,8
C10BA02	1	0,3
D01AC08	1	0,3
D01AE	1	0,3
D01AE12	2	0,6
D03AX03	2	0,6
D05AX52	1	0,3
D06AX07	1	0,3
D06AX09	1	0,3
D07AA03	1	0,3
D07AB08	1	0,3
D07AC13	1	0,3
D07AC15	1	0,3
D07XB02	1	0,3
D07XC01	1	0,3
D07XC03	1	0,3
D10AD01	1	0,3
D11AC08	1	0,3
D11AH02	1	0,3
G01AA10	1	0,3
G01AA51	1	0,3
G01AD01	1	0,3
G01AF11	1	0,3
G02AD06	1	0,3
G02CX01	2	0,6
G03AC03	2	0,6
G03CA01	1	0,3
G03F*	1	0,3
G04BD11	1	0,3

Código ATC pelo 5º nível – substância química	N	%
G04BE03	4	1,1
G04CA02	1	0,3
H02AB02	1	0,3
H02AB06	2	0,6
H02AB07	2	0,6
H02B*	1	0,3
H03A*	1	0,3
H05AA02	1	0,3
H05BA01	1	0,3
J01AA12	1	0,3
J01DH04	3	0,8
J01DI01	2	0,6
J01DI02	1	0,3
J01FA09	1	0,3
J01FA10	1	0,3
J01GB06	1	0,3
J01XD02	1	0,3
J02AX05	1	0,3
J04AB03	1	0,3
J04AC51	1	0,3
J05AB04	2	0,6
J05AE01	1	0,3
J05AE03	11	3,1
J05AE06	4	1,4
J05AE08	1	0,3
J05AE09	2	0,6
J05AE10	4	0,8
J05AF05	1	0,3
J05AF10	2	0,6
J05AF11	1	0,3
J05AF12	1	0,3
J05AG04	4	1,1
J05AH02	1	0,3
J05AR01	1	0,3
J05AR03	1	0,3
J05AX08	2	0,6
J05AX09	2	0,6
L01AA01	1	0,3
L01AA06	1	0,3
L01AB02	1	0,3
L01BA04	2	0,6
L01BA05	1	0,3
L01BC02	1	0,3
L01BC05	1	0,3

Código ATC pelo 5º nível – substância química	N	%
L01BC06	1	0,3
L01CB01	1	0,3
L01CD01	4	1,1
L01CD02	4	1,1
L01DB01	2	0,6
L01XA01	2	0,6
L01XA02	2	0,6
L01XC02	4	1,1
L01XC03	3	0,8
L01XC04	1	0,3
L01XC06	1	0,3
L01XC07	4	1,1
L01XC08	1	0,3
L01XE*	1	0,3
L01XE01	3	0,8
L01XE03	4	1,1
L01XE04	3	0,8
L01XE05	1	0,3
L01XE06	5	1,4
L01XE07	3	0,8
L01XE08	2	0,6
L01XE09	1	0,3
L01XE11	1	0,3
L01XX19	1	0,3
L01XX29	1	0,3
L01XY*	1	0,3
L02AE02	1	0,3
L02BG04	1	0,3
L03AB11	2	0,6
L03AB12	1	0,3
L03AB60	2	0,6
L03AB61	5	1,4
L03AX13	1	0,3
L04AA06	1	0,3
L04AA24	3	0,8
L04AB04	1	0,3
L04AC07	4	1,1
L04AD01	1	0,3
L04AX02	1	0,3
L04AX03	6	1,7
M01AB16	1	0,3
M01AC06	1	0,3
M01AE01	1	0,3
M01AH01	2	0,6

Código ATC pelo 5º nível – substância química	N	%
M01AH04	1	0,3
M01AH06	1	0,3
M01AX05	2	0,6
M01AX25	1	0,3
M01BX*	1	0,3
M03AX01	1	0,3
M03BX08	1	0,3
M05BA07	2	0,6
M05BA08	1	0,3
M05BC*	1	0,3
M05BX03	1	0,3
M05BX04	4	1,1
N01AH06	1	0,3
N01BB02	1	0,3
N01BX*	1	0,3
N03AX11	1	0,3
N03AX14	1	0,3
N03AX19	1	0,3
N04BA01	1	0,3
N04BC05	1	0,3
N05AD01	1	0,3
N05AH03	1	0,3
N05AH04	1	0,3
N05CD08	1	0,3
N05CH01	1	0,3
N06AA02	1	0,3
N06AB03	1	0,3
N06AX12	1	0,3
N06AX21	1	0,3
N06BA04	2	0,6
N06BX03	1	0,3
N06DA02	1	0,3
N06DA04	1	0,3
N07BA03	1	0,3
P01BC02	1	0,3
P01BE03	1	0,3
R01AD05	1	0,3
R01BA02	1	0,3
R01BA03	1	0,3
R01BA53	1	0,3
R03AK07	3	0,8
R03BA*	1	0,3
R03BA05	1	0,3
R03BA08	1	0,3

Código ATC pelo 5º nível – substância química	N	%
R03BB04	1	0,3
R03DC03	1	0,3
R03DX05	1	0,3
R05CB01	1	0,3
R05DA09	1	0,3
R05DB19	1	0,3
R06AA02	1	0,3
R06AB51	1	0,3
R07AA*	1	0,3
S01BA01	1	0,3
S01EC03	1	0,3
S01ED01	1	0,3
S01ED51	2	0,6
S01EE04	2	0,6
S01LA04	1	0,3
S02BA*	1	0,3
V03AB23	1	0,3
Total (232 classificações diferentes)	358	100