

Perfil dos Comitês de Ética em Pesquisa no Brasil: uma análise do sistema de regulação ética da pesquisa clínica, pontos estratégicos e desafios

Profile of Human Research Ethics Committees in Brazil: an analysis of clinical research ethics regulation system, strategic points and challenges

Ingrid Pereira Rodrigues Barbosa¹, Fernando de Rezende Francisco², Luis Lopez Martinez³

Resumo

O ViS Research Institute, uma plataforma que compila dados sobre 400 mil centros de Pesquisa Clínica no mundo, colocou São Paulo em nono lugar entre as cidades com o maior número de centros de pesquisa. Apesar disso, apenas 1% da Pesquisa Clínica mundial é desenvolvida no Brasil. Diante do consenso comum de que a realização de Pesquisa Clínica no Brasil é do interesse da sociedade, do governo e dos pacientes, torna-se necessário assegurar a qualidade e a agilidade do Sistema Ético e Regulatório. Assim surgiram iniciativas de melhorias do atual Sistema, através do PL200 de 2015 e da aprovação da Resolução CNS nº 506/16, que cria o processo de acreditação dos CEPs. O presente estudo teve como objetivo mapear a capacitação dos CEPs no Brasil e gerar informações sobre pontos estratégicos e desafios. A atualização dos membros dos CEPs em Bioética, Bioestatística, Biobancos, Biorrepositórios e em Pesquisa Clínica apresentou-se como um ponto a ser melhorado na capacitação dos CEPs. Nossos dados sugerem que a questão dos longos prazos para aprovação já foi eliminada na primeira instância do Sistema CEP/CONEP, composta

pelel CEP. A maioria dos CEPs declarou já utilizar algum sistema de avaliação de projetos por classificação de riscos. A criação de CEPs credenciados e acreditados parece ser de consenso comum, visto que, foi contemplada pela Resolução CNS nº 506/16 e pelo PL200 de 2015 que propõem que a revisão ética da Pesquisa Clínica seja feita em instância única, função que será exercida pelos CEPs capacitados. A criação de um marco legal da Pesquisa Clínica no Brasil, através do PL200 de 2015, garantirá melhor capacitação, infraestrutura, fiscalização e autonomia aos CEPs, tornando o Sistema mais eficiente, ágil e seguro, visando o principal objetivo e dever deste Sistema que é a proteção dos voluntários participantes da Pesquisa Clínica.

Descritores: Comitês de ética em pesquisa, Ética em pesquisa, Bioética, Pesquisa biomédica, Experimentação humana, Humanos, Brasil

Abstract

The ViS Research Institute, a platform that compiles data on 400 thousand clinical research sites in the world, placed São Paulo ninth among the cities with the largest number of clinical sites in the world. Despite this, only 1% of the World Clinical Research is developed in Brazil. Given the common consensus that the implementation of Clinical Research in Brazil is in the interest of society, government and patients, it is necessary to ensure the quality and agility of the Ethical and Regulatory System. Thus initiatives for improvement of the current System have emerged through the Bill 200 of 2015 and the approval of Resolution CNS 506/16, which creates the process of accreditation of IRBs. The present study aimed to map the training of IRBs in Brazil and generate information on strategic points and challenges. The updating of IRB members in Bioethics, Biostatistics, Biobanks, Biorepository and Clinical Research was presented as a point to be improved in the training of IRBs. Our data suggest that the issue of long deadlines for approval has already been eliminated in the first instance of the "CEP/CONEP System", composed by the

1. Pós-Graduanda da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs

2. Professor e Coordenador do Módulo de Medical Affair da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs

3. Professor e Coordenador do Módulo de Medical Affair da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs e Gerente de Pesquisa Clínica no EPECLIN - Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP. (HCFMSP)

Trabalho realizado: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs

Endereço para correspondência: Ingrid Pereira Rodrigues Barbosa. Rua Dr. Cesário Mota Júnior, 61 - Vila Buarque – 01221-020 – São Paulo – SP – Brasil. E-mail: ingridprbarbosa@hotmail.com.br

IRB. Most IRBs have already reported using a project rating system by risk classification. The creation of registered and accredited IRBs seems to be of common consensus, since it was contemplated by CNS Resolution 506/16 and Bill 200 of 2015 that propose that the ethical review of Clinical Research be done in a single instance, a function that will be exercised by the IRB accredited. The creation of a legal framework for Clinical Research in Brazil, through Bill 200 of 2015, will guarantee better training, infrastructure, supervision and autonomy to IRBs, making the System more efficient, agile and safe, aiming the main objective and duty of this System that is the protection of volunteers participating in the Clinical Research.

Keywords: Ethics committees, research; Ethics, research; Bioethics; Biomedical research; Human experimentation; Humans; Brazil

Introdução

O primeiro uso da palavra bioética se referia ao uso de animais e plantas para fins científicos⁽¹⁾. No entanto, sob uma perspectiva histórica, as primeiras implicações práticas da bioética se deram no campo médico e a bioética como disciplina foi definida apenas a partir da década de 1960, quando membros de outras profissões e setores da sociedade passaram a participar da regulamentação da pesquisa médica⁽²⁾. Desde então, filósofos, bioeticistas, advogados, teólogos, cientistas, enfermeiros, sociólogos, antropólogos e outros passaram a se envolver de forma constante e organizada em delicadas situações na relação médico-paciente em que antes apenas o médico tinha opinião e comando⁽³⁾.

Os primeiros Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) surgiram nos Estados Unidos no final dos anos 1960 e somente na década de 1980 os CEPs tornaram-se uma exigência em alguns países europeus⁽⁴⁾, fortalecendo o conceito de ética em pesquisa médica. No Brasil, o ponto de partida para a criação de um sistema de regulação ética da pesquisa envolvendo seres humanos ocorreu na década de 1980⁽⁵⁾, consolidando-se posteriormente com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e a criação do sistema brasileiro Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)⁽⁶⁻⁹⁾.

O aumento da complexidade e do número de projetos de pesquisas torna o papel dos CEPs cada vez mais difícil⁽¹⁰⁾ e a qualidade e agilidade do sistema de revisão ética e regulatória estão entre os principais critérios utilizados pelos patrocinadores para selecionar países participantes de estudos clínicos multicêntricos internacionais⁽¹¹⁾. Um levantamento feito pelo *ViS Research Institute*, plataforma que compila dados sobre 400 mil centros de Pesquisa Clínica no mundo, colocou São Paulo na nona colocação entre as cidades com

maior número de polos de estudos clínicos do mundo. Dentre as dez primeiras cidades colocadas em número de centros de pesquisa, sete estão nos Estados Unidos, país que desenvolve 44,1% de toda Pesquisa Clínica mundial. Apesar de São Paulo ter centros de pesquisa de ponta, apenas 1% da Pesquisa Clínica mundial é desenvolvida no Brasil⁽¹²⁾. Portanto, para uma inserção competitiva de qualquer país em estudos clínicos internacionais, torna-se necessário não somente a adesão integral aos princípios de boas práticas clínicas (*Good Clinical Practice - GCP/International Conference on Harmonization - ICH*), mas também a desburocratização das aprovações jurídicas e contratuais das Instituições e a agilidade do sistema ético e regulatório⁽¹¹⁾.

No entanto, em 2016 a Agência Nacional de Vigilância Nacional (Anvisa) foi aceita como membro do *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* reconhecendo o alinhamento da legislação brasileira sobre medicamentos às melhores práticas internacionais⁽¹³⁾. Se por um lado a existência de regulamentação específica é favorável e confere controle, segurança e credibilidade aos estudos realizados no Brasil, por outro lado, os tempos regulatórios ainda são muito mais demorados, o que muitas vezes inviabiliza a participação do Brasil em estudos multicêntricos internacionais⁽¹¹⁾.

Neste sentido, para acompanhar essa tendência de crescimento da Pesquisa Clínica, a Anvisa e a CONEP vêm trabalhando para aprimorar e agilizar o processo de aprovação das pesquisas no país, mantendo os rigores éticos e processuais necessários⁽¹⁴⁾. Diante do consenso comum de que a realização de estudos clínicos no Brasil é do interesse da sociedade, do governo, dos pacientes e de todos os setores envolvidos, sejam eles público ou privado, sendo estratégico para o sucesso da Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de medicamentos inovadores influenciados pela farmacogenética e fundamental para a tomada de decisão por parte das agências regulatórias quanto à segurança e eficácia necessárias para que o produto seja registrado no Brasil, várias estratégias vêm sendo discutidas com o intuito de minimizar os prazos regulatórios da Pesquisa Clínica no Brasil⁽¹⁵⁾. Assim surgiram as iniciativas de melhorias e atualização do atual sistema regulatório, através do Projeto de Lei do Senado nº 200, de 2015 (PL200), que dispõe sobre a Pesquisa Clínica no Brasil, e da aprovação da Resolução CNS nº 506/16, que cria o processo de acreditação dos CEPs⁽¹⁶⁾. O PL200 representa um marco regulatório na Pesquisa Clínica no Brasil e propõem que a revisão ética das Pesquisas Clínicas será feita em instância única, função que pertencerá aos CEPs devidamente capacitados⁽¹⁷⁾.

De fato, o aumento da complexidade e do número de projetos de pesquisas torna o papel dos CEPs cada

vez mais relevante para o desenvolvimento da prática científica⁽¹⁰⁾ e considerando a avaliação das atividades e do funcionamento dos CEPs no Brasil um fator importante para mostrar a transparência do trabalho ético desenvolvido pelo sistema regulatório brasileiro⁽⁶⁾, o presente estudo teve como objetivo mapear a capacitação dos CEPs no Brasil e gerar informações sobre pontos estratégicos, oportunidades e desafios.

Material e Métodos

Desenho do Estudo

Este estudo observacional, transversal, foi realizado através de um questionário eletrônico composto por perguntas fechadas elaborado pelo próprio autor, a partir da pesquisa bibliográfica sobre a temática, sendo composto de perguntas que tiveram como público-alvo os CEPs brasileiros. Os questionários foram previamente testados por pessoas com experiência na área de ética em pesquisa com seres humanos e o projeto foi aprovado pelo CEP da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (número do parecer 1.848.972).

Foi estabelecido um único contato com cada CEP, via correio eletrônico, descrevendo os objetivos, justificativas e finalidade científica desta pesquisa, incluindo a autorização para divulgação das informações cegamente obtidas. O convite para participar desta pesquisa foi direcionado ao e-mail geral de contato de cada CEP e a decisão de quem seria designado para responder o questionário eletrônico, bem como, o critério usado para esta decisão, ficou inteiramente a critério de cada CEP.

Os participantes da pesquisa só tiveram acesso ao conteúdo do questionário após atestarem seu consentimento através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) presente na primeira página do questionário eletrônico e sua participação consistiu somente em responder ao questionário.

O questionário foi aplicado através do site *SurveyMonkey*[®] (www.surveymonkey.com), o qual mantém confidencial a identidade dos participantes que responderam o questionário. A participação de cada CEP foi limitada a um único acesso ao questionário eletrônico. Foi estabelecido o prazo de 15 dias (entre 05/12/2016 até 19/12/2016) para que o CEP respondesse ao questionário e para que o site *SurveyMonkey*[®] enviasse as respostas ao entrevistador. Após o final deste prazo a coleta de dados foi encerrada.

Seleção da Amostra

O questionário foi enviado com sucesso para 708 dos 765 CEPs registrados no Brasil (http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/arquivos/

MAPA_CEP.pdf , acessado em 10/23/2016). Isso se deve ao fato de que em 57 casos não foi possível estabelecer contato ou receber resposta dos CEPs.

Resultados

Nossos resultados demonstraram que, apesar do envio eletrônico ter sido bem-sucedido em 708 casos, somente 29,3% (208) dessa amostra acessou o questionário. Entre os participantes que acessaram a tela inicial contendo o TCLE, 203 (97,6%) consentiram em participar desta pesquisa. Os participantes que não consentiram em participar desta pesquisa através do TCLE não tiveram acesso às perguntas do questionário. Dentre os 203 participantes que iniciaram o questionário após a aceitação do TCLE, observamos 41 desistentes (20,1%). Assim sendo, tivemos um total de 162 participantes que responderam ao questionário, ou seja, 22,8 % da amostra de 708 CEPs para os quais o questionário foi enviado com sucesso.

A primeira parte do questionário avaliou as características gerais do entrevistado em relação ao CEP a qual ele pertencia.

Entre os entrevistados a maioria declarou ter idade entre 40 a 59 anos (51,18%), ser do gênero feminino (68,05%), da cor ou raça branca (78,11%), e ter sua área de formação principal em Ciências Biológicas (56,97%). 34,71% dos participantes declarou ter doutorado completo como nível de escolaridade.

Observamos que 64 dos entrevistados declararam ser presidentes do CEP (37,65%), 49 declaram ser membros efetivos (28,82%), 33 declaram ser secretários administrativos do CEP (19,41%), 20 declaram ser relatores do CEP (11,76%) e quatro declaram exercer outra função não descrita no questionário (2,35%). 25,73% dos participantes declarou exercer sua respectiva função no CEP a mais de 5 anos.

Nossos resultados demonstram que 45,88% dos participantes declararam exercer a função de docente na Instituição, além de sua função no CEP, sendo que, 20,00% dos entrevistados declararam não exercer nenhum outro cargo ou função dentro da Instituição.

A presente pesquisa abordou a questão do conhecimento adquirido em Pesquisa Clínica e Bioética e a frequência de treinamentos ou capacitação no tema.

Parte dos participantes declarou que obteve conhecimento em Bioética através de leitura orientada (35,29%) e realizou o último curso ou treinamento em Bioética a menos de um ano (35,88%). Em relação ao conhecimento em Pesquisa Clínica, parte dos participantes relatou ter adquirido tais conhecimentos durante sua formação acadêmica (30,95%) e nunca ter realizado cursos ou treinamentos nesta área (40,83%). Ainda sob esta análise, a pesquisa demonstrou que 12 participantes declararam não terem conhecimentos em

Bioética (7,06%) e 32 declararam não terem conhecimentos em Pesquisa Clínica (19,05%).

No que diz respeito a sofrer desconforto, constrangimento, coação ou assédio moral, enquanto no exercício de suas funções no CEP, nossos resultados demonstraram que 104 (60,82%) participantes declaram nunca terem vivenciado tal situação, enquanto que 67 (39,18%) já sofreram este tipo de situação (Figura 1)

A segunda parte do questionário avaliou as características gerais dos CEPs.

A grande parte dos CEPs está vinculada a uma Instituição Pública (53,57%) e foi criada a mais de cinco anos (74,69%). Parte dos CEPs participantes desta pesquisa está vinculada a uma Instituição de Ensino, Pesquisa e Assistência (45,35%), atende mais de cinco Centros de Pesquisa (39,47%) e recebe submissões de pesquisa de fora de sua Instituição (88,76%) (Figuras 2 e 3).

Entre os CEPs participantes desta pesquisa, 69 declararam possuir entre sete a 12 membros permanentes (41,57%), 71 CEPs (44,38%) renovam a composição dos membros a cada três anos, 111 CEPs (66,87%) declararam ser baixa a desistência dos membros permanentes em participar do CEP antes do término de seu mandato e 50,90% relatam que a Instituição não oferece nenhum tipo de incentivo aos membros permanentes do CEP.

Sobre o tema equilíbrio de gênero, um total de 107 CEPs entrevistados declarou possuir equilíbrio em gênero entre os membros efetivos do CEP, enquanto 58 (35,15%) declararam não haver esse equilíbrio em sua composição.

No que se refere ao equilíbrio de cor ou raça de seus membros efetivos 117 CEPs (70,48%) referem não haver equilíbrio e diz que a maioria dos membros

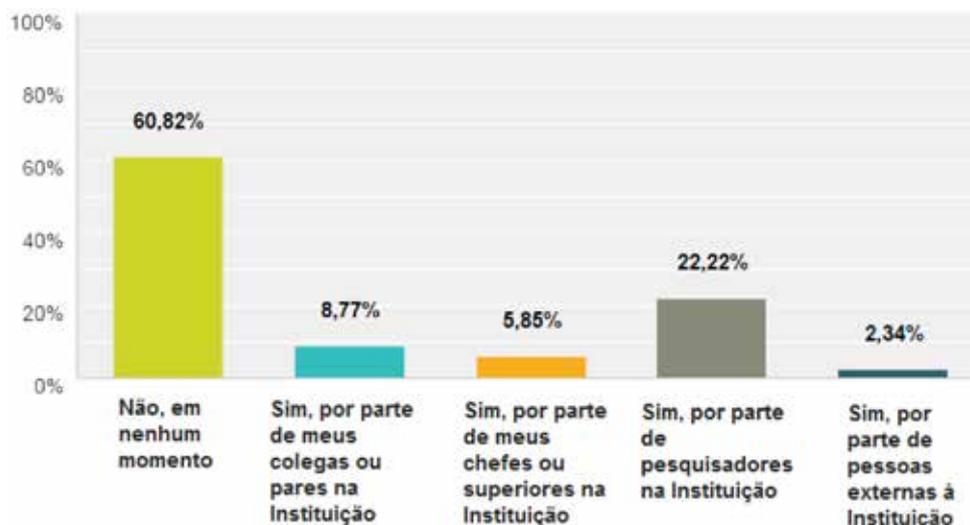


Figura 1 – Desconforto, constrangimento, coação ou assédio moral enquanto no exercício das funções no CEP.

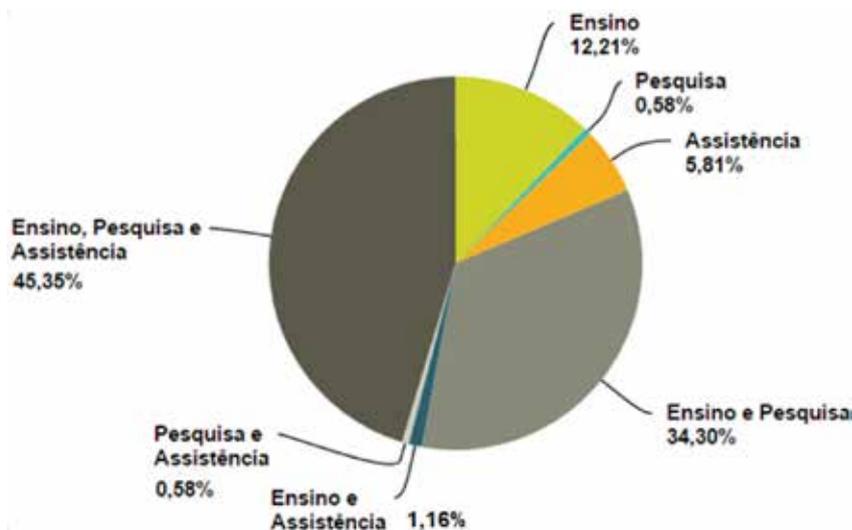


Figura 2 – Área de funcionamento da Instituição vinculada aos CEPs participantes.

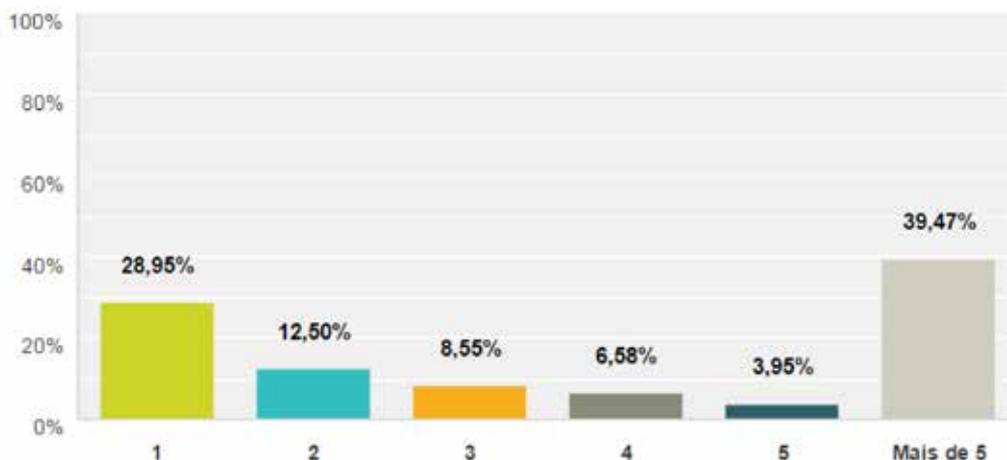


Figura 3 – Número de centros de pesquisa atendidos pelos CEPs.

efetivos é da cor ou raça branca, 37 CEPs (22,29%) refere haver equilíbrio de cor ou raça e 12 CEPs (7,23%) referem não haver equilíbrio e diz que a maioria dos membros efetivos é da cor ou raça parda.

Entre os CEPs participantes desta pesquisa, 157 (95,73%) CEPs declararam possuir equilíbrio multidisciplinar na categoria profissional de seus membros, 95 CEPs (59,75%) possuem pelo menos um membro com formação específica na área de Bioética, 117s CEP (73,13%) possuem pelo menos um membro com formação específica na área de Pesquisa Clínica e 83 CEPs (53,55%) declararam possuir pelo menos um membro efetivo com formação específica na área de Bioestatística.

Referente à participação dos pesquisadores nas reuniões do CEP, observamos que 63,41% CEPs declaram que o pesquisador não pode participar das reuniões do CEP. Em 86,83% dos CEPs, o pesquisador nunca tem conhecimento de quem emitiu o parecer do CEP e em 83,33% o parecer final é apresentado e discutido na reunião dos membros do CEP.

Quanto ao tema orçamento do CEP, a maioria dos CEPs (66,67%) declarou que seu CEP não possui orçamento próprio, enquanto que 27,67% relatou que seu CEP possui orçamento através de verbas da Instituição.

Quanto ao uso de Procedimento Operacional Padrão (POP), 65,13% dos CEPs declararam que seu CEP possui e utiliza tais documentos. Em sua maioria, os CEPs participantes informam possuir infraestrutura física (67,26%) e infraestrutura de recursos humanos (72,46%) adequada. Referente à informatização e uso de banco de dados eletrônico, 62,42% dos CEPs relataram possuir tais condições e 29,70% relataram possuir parcialmente essa infraestrutura operacional.

No que diz respeito ao acompanhamento das pesquisas aprovadas pelo CEP, 126 CEPs (76,80%) declararam que exigem relatório parcial de acompa-

nhamento da Pesquisa Clínica, sendo que, 75 CEPs (59,52%) afirmaram que esse relatório é exigido com periodicidade mínima semestral e 51 CEPs (40,47%) com periodicidade mínima anual. Dentre os CEPs participantes desta pesquisa, 106 (66,25%) afirmaram possuir modelo padrão para os relatórios parcial e final. No entanto, a maior parte dos CEPs participantes desta pesquisa (63,87%) nunca realiza monitorias ou auditorias presenciais (Figura 4).

Parte dos CEPs participantes da pesquisa (82,14%) relatou reunir-se uma vez por mês e avaliar mais de 100 projetos por ano (42,59%).

No quesito prazos, em 61 dos CEPs participantes desta pesquisa (38,61%), a triagem documental inicial é realizada em menos de cinco dias. Para 34 CEPs (21,53%) a triagem documental é realizada entre 15 e 30 dias. Apenas um CEP (0,63%) relatou ter um prazo superior a 30 dias. Os dados descritos acima estão ilustrados na Figura 5.

Após a triagem documental, a avaliação e emissão do primeiro parecer ocorrem no prazo médio de 30 dias em 57 CEPs (35,85%). Em 12 CEPs (7,55%) o prazo médio é de sete dias e apenas seis CEPs (3,77%) tem o prazo médio entre 30 e 60 dias. Esses resultados estão demonstrados na Figura 6.

O recebimento de respostas aos questionamentos do primeiro parecer, a avaliação e a emissão do segundo parecer ocorre no prazo médio de 30 dias em 48 CEPs (30,38%). Dos CEPs participantes, apenas três (1,90%) relatam emitir este parecer em um prazo superior a 30 dias. Esses resultados estão demonstrados na Figura 7.

Em situações de emendas ao protocolo a avaliação e emissão do parecer ocorre entre 15 e 30 dias em 113 CEPs (72,90%). Dos CEPs participantes, apenas dois (1,29%) relatam emitir este parecer em um prazo superior a 30 dias. Esses resultados estão demonstrados na Figura 8.

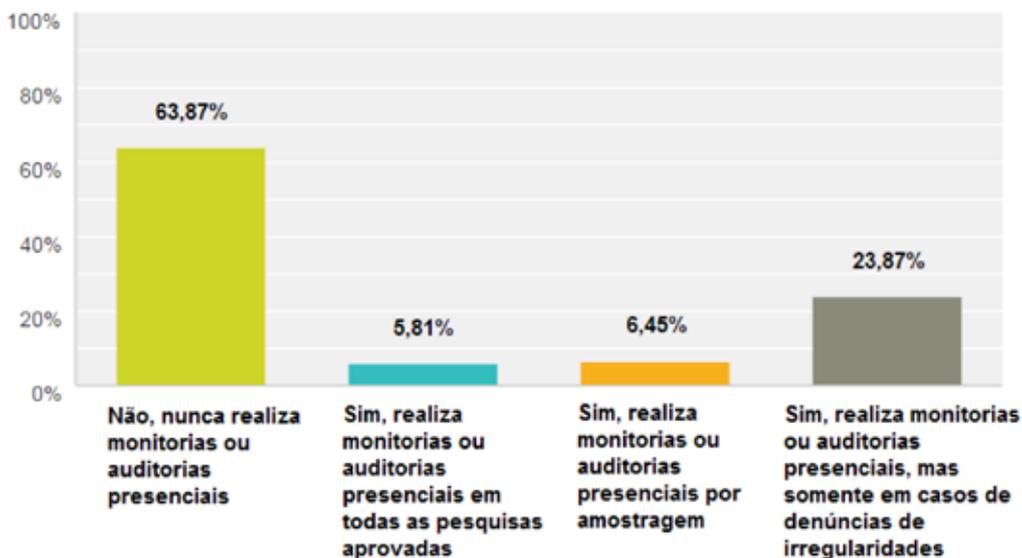


Figura 4 – Monitorias ou auditorias presenciais realizadas pelos CEPs em pesquisas aprovadas.

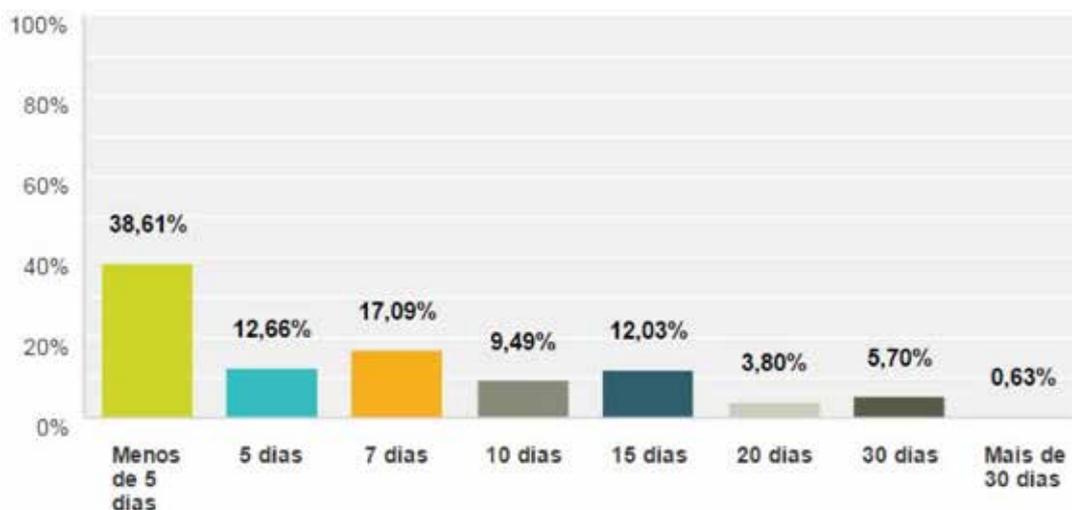


Figura 5 – Prazo médio para avaliação da entrega de documentos iniciais na submissão de um projeto.

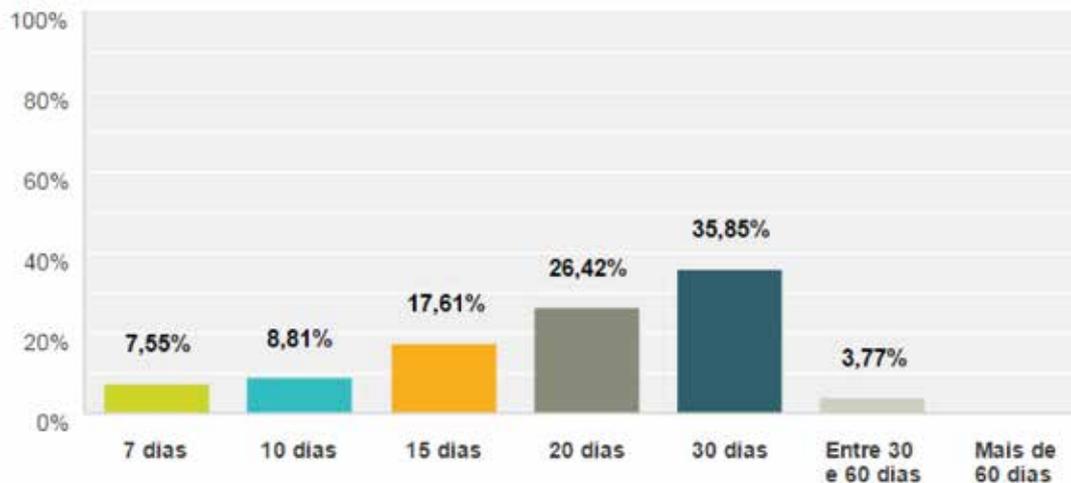


Figura 6 – Prazo médio após a triagem documental para avaliação e emissão de um primeiro parecer.



Figura 7 – Prazo médio para avaliação e emissão do segundo parecer, após recebimento das respostas dos questionamentos do primeiro parecer.



Figura 8 – Prazo médio para avaliação e emissão do parecer após o recebimento de emendas ao protocolo.

O item “motivos relacionados ao TCLE” foi apontado como o maior gerador de pendências para 101 CEPs (63,92%). Dentre os CEPs participantes, 31 (19,62%) declaram motivos relacionados ao Protocolo de Pesquisa como o maior gerador de pendências, 8 (5,06%) declaram serem os motivos relacionados ao tamanho da amostra e/ou metodologia estatística e 9 (5,70%) declaram serem outros motivos o maior gerador de pendências (Figura 9).

A terceira e última parte do questionário avaliou as características das pesquisas avaliadas pelos CEPs.

Dos CEPs participantes desta pesquisa, 82 (54,30%) declaram avaliar em sua maioria pesquisas de caráter observacional, 50 (33,11%) CEPs relataram que a quantidade de estudos observacionais avaliada é muito parecida com a quantidade de estudos interventivos e 19 (12,58%) CEPs responderam avaliar em sua maioria pesquisas de caráter interventivo (Figura 10).

Entre os CEPs que avaliam Pesquisas Clínicas in-

terventivas, 35,95% responderam que estas pesquisas são em sua maioria Estudos Fase III (Figura 11).

A maioria dos CEPs participantes (51,43%) relatou que em sua demanda a quantidade de estudos retrospectivos é muito parecida com a quantidade de estudos prospectivos (Figura 12).

Conforme ilustrado na Figura 13, em relação ao perfil de Patrocínio das Pesquisas Clínicas avaliadas pelo CEP, 33,33% dos CEPs relataram não haver um tipo de Patrocínio predominante.

Sobre o tema armazenamento de material biológico, 94 (62,25%) dos CEPs participantes desta pesquisa informaram nunca terem avaliado estudos que envolvessem biorrepositórios e 89 (58,55%) dos CEPs entrevistados informaram nunca terem avaliado estudos que envolvessem biobancos.

Com o intuito de mapear o funcionamento dos CEPs, nosso estudo abordou questões sobre o método de análise que os CEPs utilizam para avaliar as Pes-

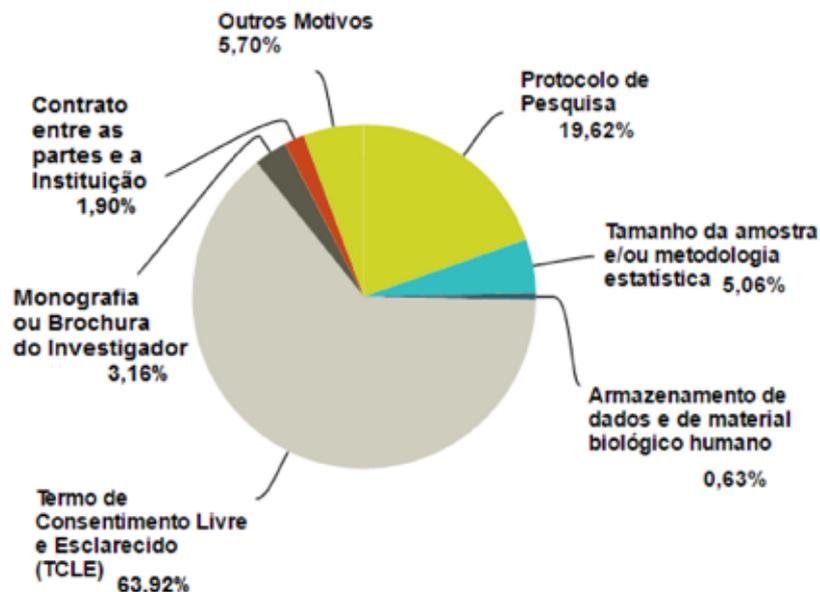


Figura 9 – Motivo mais frequente de geração de pendências nos projetos analisados pelo CEP.

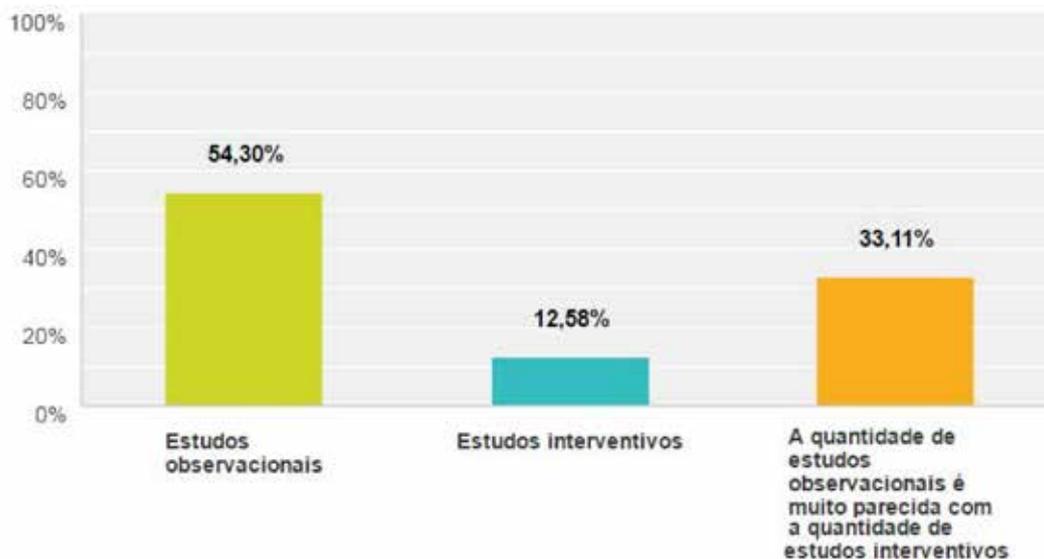


Figura 10 – Características das pesquisas clínicas avaliadas pelos CEP relacionadas à intervenção em humanos.

quisas Clínicas. Dentre os participantes, 86 (60,14%) CEPs declararam avaliar as Pesquisas Clínicas de acordo com a classificação baixo risco, risco moderado ou risco elevado, enquanto que, 57 (39,86%) CEPs afirmaram não utilizar este método classificatório em suas avaliações

Discussão

Representatividade e Relevância dos CEP Mapeados

O questionário foi enviado com sucesso para 708 dos 765 CEPs registrados no Brasil (<http://conse->

lho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/MAPA_CEP.pdf, acessado em 10/23/2016). Em nossa pesquisa tivemos 162 participantes que responderam ao questionário, ou seja, 22,8 % da amostra de 708 CEPs para os quais o questionário foi enviado com sucesso. Apesar da taxa de adesão dos convidados a participar desta pesquisa ter sido abaixo do esperado, a baixa taxa de resposta dos CEPs pode ter ocorrido devido ao e-mail geral de contato, disponibilizado pelo próprio CEP, estar desatualizado.

A maior parte dos questionários foi respondida por membros não presidentes do CEP (cerca de 62,35%), sendo a categoria mais qualificada de presidentes do CEP a mais prevalente (37,65%). A maior parte

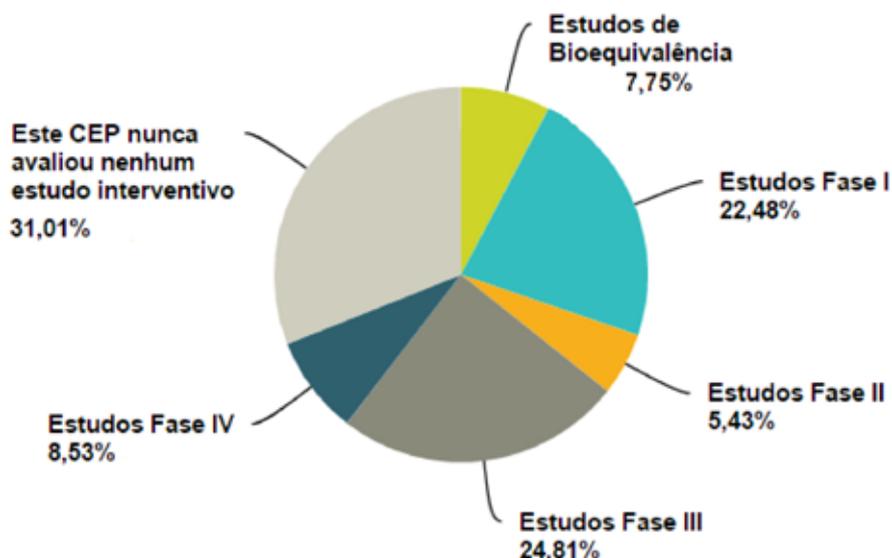


Figura 11 – Características das pesquisas clínicas interventivas avaliadas pelos CEPs relacionadas à fase de execução do estudo.

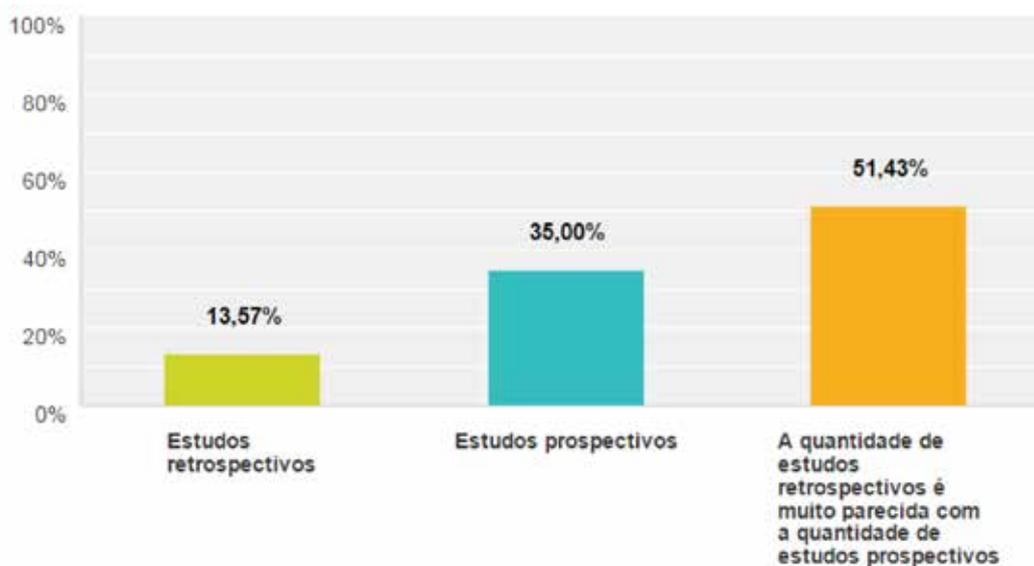


Figura 12 – Características das pesquisas clínicas avaliadas pelos CEPs relacionadas ao delineamento do estudo.

dos entrevistados tem formação na área de Ciências Biológicas, porém cerca de 43% dos questionários foi respondido por profissionais graduados em outras áreas. A variabilidade na qualificação do respondente pode ter interferido na precisão das respostas aos itens do questionário, sendo esta uma limitação do presente estudo.

Os CEPs que compuseram nossa amostra estão em sua maioria vinculados a uma Instituição Pública e/ou de Ensino, Pesquisa e Assistência. Apesar do número de CEPs participantes vinculados às Instituições Privadas ser significativo, este dado reforça a ideia de que é nas Instituições Públicas que acontece a maior demanda de projetos de Pesquisa Clínica no Brasil, principalmente naquelas vinculadas ao Ensino, Pes-

quisa e Assistência, garantindo com maior facilidade a execução da prática científica.

Recursos Financeiros para Estruturação, Funcionamento e Manutenção do CEP

A Resolução CNS nº 506/16 estabelece que a Instituição deve prover recursos financeiros para a manutenção e investimento contínuo no CEP, possibilitando o aprimoramento de seus recursos humanos e infraestrutura.

Nossos resultados demonstraram que 66,67% dos CEPs participantes desta pesquisa declaram não possuir orçamento próprio e apenas 27,67% relataram possuir orçamento através de verbas da Instituição.

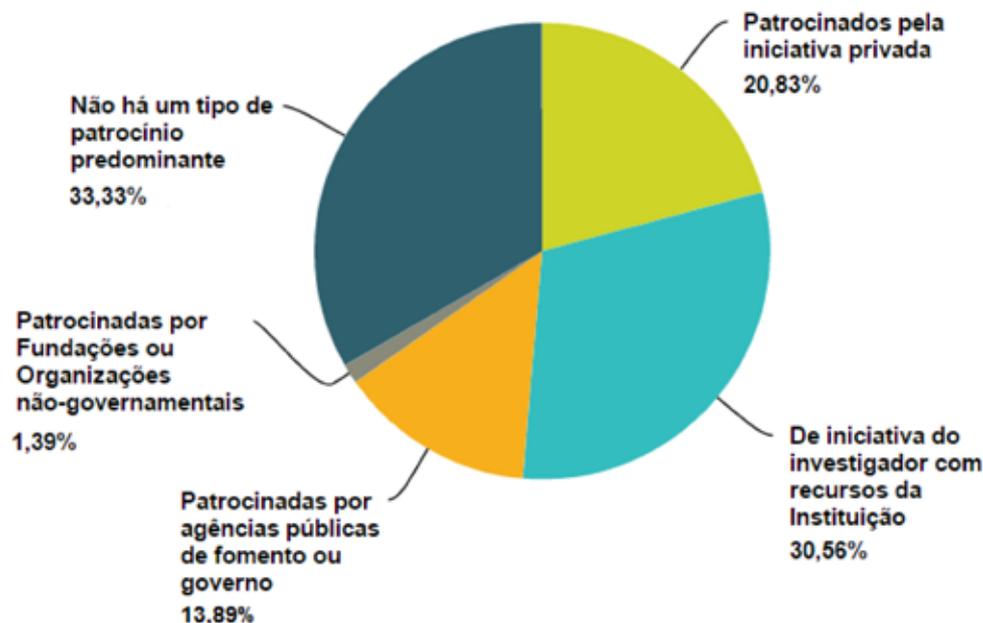


Figura 13 – Características das pesquisas clínicas avaliadas pelos CEPs relacionadas ao perfil de patrocínio do estudo.

Apenas uma pequena parcela dos CEPs participantes desta pesquisa (1,26%) declarou receber verbas através da cobrança por análise de projeto. De acordo com estudos anteriores sobre regulação ética, entre sete países estudados (México, Argentina, Chile, Alemanha, Brasil, França e Espanha), apenas no Brasil e na França os CEPs não recebem pagamento pela revisão ética⁽⁵⁾.

A ausência de orçamento próprio e aporte financeiro, apesar de ressaltar a ausência de conflito de interesse no trabalho voluntário realizado pelos CEPs, pode dificultar o cumprimento de metas, o provimento de treinamento ou capacitação contínua de seus membros e a manutenção da infraestrutura física adequada. Esse fato foi constatado quando observamos que uma considerável parte dos CEPs entrevistados (30,95%) declarou possuir parcialmente a infraestrutura adequada para seu funcionamento.

Outro aspecto importante é que no ano de 2009, a maioria dos CEPs realizava o arquivamento físico dos projetos⁽¹⁸⁾, enquanto que nossos dados em 2016 demonstram que 92,12% dos CEPs avaliados referem possuir total ou parcialmente algum banco de dados eletrônico. Esse fato aponta esforços na adequação e atualização operacional na maioria dos CEPs participantes desta pesquisa.

Essa questão sobre o provimento financeiro, garantia de adequada infraestrutura física e de recursos humanos, bem como, de sua manutenção e aprimoramento, assegurando a qualidade e eficiência dos CEPs é tão relevante que foi contemplada pela Resolução CNS n° 506/16 como pré-requisito para a acreditação dos CEPs. Diante da importância do tema, a Resolução CNS n° 506/16 ainda prevê visita “*in loco*”, a ser reali-

zada pela CONEP, para confirmação da infraestrutura necessária que garanta o funcionamento adequado destes CEPs.

Desta forma, os CEPs devem ser independentes, autônomos e soberanos em suas decisões, devendo ser considerados como parte essencial de uma Instituição no que diz respeito à Pesquisa Clínica e, assim sendo, devem receber o mesmo aporte gerencial e financeiro que os outros departamentos que integram tal Instituição.

Isenção, Autonomia e Soberania nas Avaliações Éticas Realizadas pelo CEP

A Resolução CNS n° 506/16, assim como o Manual Operacional para CEP do CNS, o Documento das Américas e todos os documentos que norteiam as GCP / ICH e a Bioética, reforçam que a política institucional deve garantir aos membros dos CEPs total independência na tomada de decisões, garantindo isenção, autonomia e soberania nas avaliações éticas realizadas pelo CEP. Assim sendo, os membros que integram um CEP devem ter assegurado seu direito e dever de exercer suas funções sem sofrer pressão ou interferência por parte de gestores, superiores hierárquicos ou interessados na pesquisa^(16,19-20).

Observamos que 39,18% dos participantes desta pesquisa declararam já ter sofrido algum tipo de desconforto, constrangimento, coação ou assédio moral enquanto no exercício de suas funções no CEP. No entanto, este dado pode ser limitado por consequência da intensidade, frequência e subjetividade na interpretação do significado de desconforto, constrangimento,

coação ou assédio moral. Pressões internas podem não estar associadas a falta de autonomia e soberania do CEP, mas podem ser inadequações nas normas de trabalho. Além disso, um relator do CEP pode se sentir desconfortável ao revisar projetos que tratem de temas sensíveis, como cuidados paliativos, morte encefálica, contracepção e reprodução assistida, entre outros.

Assim sendo, apesar das limitações do presente estudo, esses dados nos permitem sugerir que as recomendações sobre este tema, previstas nas diferentes resoluções, manuais ou diretrizes éticas, apesar de serem excelentes guias educacionais e formadores, não disciplinam e não asseguram o cumprimento total destas orientações.

A esse respeito, reproduzimos aqui o entendimento exarado pelo jurista Dr Luís Roberto Barroso, hoje Ministro do Supremo Tribunal Federal Brasileiro, que, assim se manifestou: “O exercício do poder regulamentar – ao menos nos termos em que é tradicionalmente compreendido – pressupõe uma lei formal anterior, disciplinando a matéria a ser regulamentada. No caso, não há no Brasil lei formal que discipline a avaliação ética de pesquisa clínica com seres humanos: os únicos atos normativos existentes sobre a matéria são resoluções do CNS. Nesse contexto, a validade dessas resoluções não pode ser aferida a partir de parâmetros materiais contidos em lei própria – já que eles não existem. [...] diante do sistema normativo hoje vigente no país, resoluções do CNS não têm competência para criar e impor um sistema de controle ético de pesquisas clínicas. Tal constatação, por evidente, não desqualifica o Conselho, sua importância e as motivações legítimas que inspiram sua atuação. Mas suas pretensões de natureza legislativa estão em descompasso com o arranjo institucional vigente no país e com o próprio princípio democrático”⁽¹⁷⁾.

Portanto, a regulamentação atual da Pesquisa Clínica no Brasil, apesar de ser muito bem-intencionada, parece não ser suficiente por ser frágil do ponto de vista jurídico, visto que, está constituída exclusivamente por normas infra legais. Assim, resta urgente a necessidade de uma lei reguladora das Pesquisas Clínicas no Brasil, o que foi plenamente reconhecido por diferentes Comissões do Senado Federal Brasileiro⁽¹⁷⁾.

Assim sendo, somente uma lei que regule a Pesquisa Clínica no território nacional poderá assegurar os deveres e direitos de todos os envolvidos em Pesquisas Clínicas e garantir o adequado funcionamento de um Sistema Ético-Regulatório plenamente eficiente.

Outro aspecto constatado nesta pesquisa é que, entre os entrevistados, a maior parte relata que a Instituição não oferece nenhum tipo de incentivo aos membros permanentes do CEP. A Resolução CNS nº 506/16 exige que na proposta de acreditação, a Instituição garanta aos seus membros dispensa de

suas atividades institucionais durante as reuniões ou outros eventos relacionados ao CEP, sem prejuízo de sua remuneração; assim como o custeio referente às despesas efetuadas em virtude da participação em reuniões ou outros eventos relacionados ao CEP.

Nossos resultados também demonstraram que na grande maioria dos CEPs entrevistados, o pesquisador nunca tem conhecimento de quem emitiu o parecer. Acreditamos que a prática de assegurar a confidencialidade do membro relator do parecer do CEP contribui para o fato de 60,82% dos participantes declarar nunca ter vivenciado situações de desconforto, constrangimento, coação ou assédio moral enquanto no exercício de suas funções no CEP.

Relação CEP X Número de Projetos X Centros de Pesquisa

Em relação ao perfil das Pesquisas Clínicas avaliadas pelos CEPs a maior parte relatou analisar mais pesquisas de caráter observacional. Estes retratos podem gerar informações muito úteis na caracterização de doenças e seus diferentes tipos de tratamento, bem como, dados sobre a adesão ao tratamento, tanto por parte dos pacientes como dos prescritores, mapeando o potencial local de um determinado produto e de seus concorrentes. De fato, estes estudos estão se tornando cada vez mais comuns e podem gerar informações prévias necessárias e colaborar com um melhor planejamento para a realização de posteriores grandes estudos clínicos intervencionistas, reduzindo assim, o insucesso destes⁽²¹⁾.

De acordo com a Resolução nº 370/07 do CNS, que regulamenta os critérios para credenciamento, registro e renovação dos CEPs, uma das condições mínimas para funcionamento de um CEP é que a expectativa de demanda de projetos por ano seja igual ou maior que 12.

Foi possível observar que grande parte dos CEPs foi criada a mais de cinco anos, se reúne pelo menos uma vez por mês e aprecia mais de 100 projetos por ano. Os resultados encontrados demonstram que ainda há uma pequena quantidade de CEPs (5,56%) que aprecia de um a dez projetos por ano, o que pode significar uma baixa produtividade destes CEPs ou ainda uma demanda Institucional muito pequena que não justifique a manutenção do funcionamento destes CEPs em questão. Seja qual for a causa da demanda de projetos por ano nestes CEPs ser inferior a prevista pela regulamentação aplicável, tais CEPs não poderiam ter sua habilitação renovada pelos órgãos competentes.

Sobre o tema armazenamento de material biológico a maioria dos CEPs entrevistados informou nunca ter avaliado estudos que envolvessem biorrepositórios

ou biobancos. Considerando a importância do armazenamento de material biológico humano, de forma ética, segura, controlada e responsável, para o desenvolvimento das ciências da saúde, principalmente as que envolvam diagnóstico de doenças, caracterização de populações de risco ou medicamentos inovadores baseados na farmacogenética, consideramos que este tema necessita de maior atenção para que os CEPs estejam capacitados e preparados para atuarem nesta área do conhecimento e inovação.

Entre os CEPs entrevistados, 88,76% declararam atender centros de pesquisa externos a sua Instituição e 39,47% declararam avaliar projetos de mais de cinco centros de pesquisa. Esses dados sugerem que a criação de CEPs certificados e acreditados, porém de atuação regional, poderá ser uma estratégia para tornar o Sistema Ético-Regulatório mais ágil e eficiente no Brasil.

Apesar do Brasil ser um país com dimensões continentais, o histórico dos longos prazos para avaliação ética-regulatória sugere não existir uma relação direta entre o grande número de CEPs registrados e a eficiência, qualidade, agilidade ou descentralização do Sistema Ético-Regulatório. Ao contrário, nos parece ser evidente que um número muito elevado de CEPs registrados no Brasil está diretamente relacionado ao aumento das dificuldades e limitações operacionais de sua capacitação e fiscalização por parte das instâncias competentes e responsáveis pela gestão nacional da qualidade do Sistema Ético-Regulatório como um todo. Assim sendo, nos parece acertada a estratégia de criação de um número reduzido de CEPs credenciados e acreditados, de modo a garantir sua melhor capacitação, infraestrutura, fiscalização, autonomia e consequentemente a descentralização do Sistema Ético-Regulatório. Em contrapartida, estes CEPs credenciados e acreditados deverão exercer seu papel ético-social de forma a atender demandas regionais.

Acompanhamento, Monitoria e Auditoria dos Projetos Aprovados pelo CEP

O acompanhamento das pesquisas aprovadas foi um ponto que se mostrou bastante importante para os CEPs participantes, sendo que, entre os entrevistados, 76,80% declararam exigir relatórios parciais.

O Manual Operacional para CEP do CNS orienta que é dever do pesquisador o envio de relatórios sobre o andamento da pesquisa e o relatório final, assim como, as devidas publicações referentes ao estudo. De acordo com estudos anteriores sobre regulação ética, entre sete países estudados em 2009 (México, Argentina, Chile, Alemanha, Brasil, França e Espanha), o Brasil era o único país onde os CEPs recebiam também a publicação dos resultados finais da pesquisa, ressaltando

a importância de tornar estes dados públicos. Esse aspecto foi considerado pelos autores como destaque favorável ao Sistema Ético-Regulatório brasileiro⁽⁵⁾.

Apesar dos relatórios de acompanhamento e do envio de publicações dos resultados, um aspecto negativo a ser mencionado é o fato dos dados desta pesquisa indicarem que, na maioria dos casos, há ausência de monitorias ou auditorias presenciais nas pesquisas já aprovadas. Entre os CEPs entrevistados, 63,87% nunca realizaram este tipo de supervisão presencial.

No que se refere ao método de avaliação dos projetos através do sistema de classificação de risco, previsto na Resolução CNS nº 506/16, 60,14% dos CEP participantes desta pesquisa declararam já utilizar algum sistema de avaliação de projetos por classificação de riscos ao participante voluntário da pesquisa. Assim sendo, é do nosso entendimento que este modelo deverá ser aprimorado com regras mais claras, de modo a diminuir o caráter subjetivo dessa classificação, permitindo a isonomia e harmonização do processo de avaliação entre todos os CEPs integrantes do Sistema Ético-Regulatório nacional.

Composição do CEP

Em 2009, uma pesquisa avaliou 15 CEPs distribuídos geograficamente nas cinco regiões do Brasil e, na ocasião, apenas três (20,0%) dos 15 participantes daquele estudo apresentavam composição multiprofissional, sendo que, os outros 12 CEPs (80,0%) eram constituídos apenas por médicos⁽¹⁸⁾. Nossa pesquisa, realizada em 2016, demonstra que este problema foi solucionado na maioria dos CEPs. Entre os CEPs entrevistados, 157 (95,73%) declararam possuir equilíbrio multidisciplinar na categoria profissional de seus membros, estando, portanto, de acordo com as resoluções aplicáveis ao tema.

Apesar dos nossos dados mostrarem que a maioria dos CEPs brasileiros possui de sete a 12 membros na sua composição, 3,61% dos CEPs participantes não possuem o mínimo obrigatório de sete membros permanentes, 35,15% não possuem equilíbrio entre gênero, 70,48% não possuem equilíbrio entre raça ou cor, 14,29% não possuem um membro que não tenha vínculo com a Instituição e 22,84% não possuem um membro cuja área de atuação seja de caráter não científico.

Principais Pendências nos Protocolos de Pesquisa Clínica Avaliados pelos CEPs

OTCLE é indicado pelos CEPs como o maior gerador de pendências, seguido de problemas relacionados ao Protocolo de Pesquisa. Em 2016, nossos resultados reiteram os dados encontrados em pesquisa realizada

em 2008⁽⁶⁾, demonstrando que estas dificuldades dos Investigadores e Patrocinadores na apresentação dos documentos essenciais da Pesquisa Clínica ainda persistem.

Existem pendências frequentes que podem ser prevenidas se o Patrocinador tiver conhecimento antecipado de tais exigências locais e de sua obrigatoriedade para a realização da pesquisa no Brasil. Questões como, justificativa metodológica e científica para o uso de placebo; fornecimento de medicação após o estudo ou a justificativa científica da falta de segurança comprovada para esse fornecimento pós-estudo; envio de material genético para fora do Brasil; seguro de pesquisa clínica com um responsável legal no Brasil; descrição detalhada do planejamento estatístico com ênfase na metodologia da randomização, cegamento e cálculo do tamanho da amostra; distribuição de preservativos e assistência contraceptiva durante o estudo; garantia de assistência durante o estudo incluindo eventual acesso ao serviço de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), garantias de tratamento total de eventuais sequelas ou eventos adversos causados pelo estudo; justificativa científica para ausência do estudo no país de origem do Patrocinador, adequação da apresentação do medicamento de estudo, entre outras questões, devem ser revisadas e discutidas com o Patrocinador antes da submissão do estudo aos órgãos reguladores locais⁽¹¹⁾.

Neste sentido, a realização de uma análise prévia do Protocolo de Pesquisa por especialistas locais pode antecipar prováveis pendências éticas e jurídicas. O dossiê regulatório necessita de customização e esclarecimentos de acordo com as exigências locais e complexidade do estudo. Sem dúvida isto exige um esforço e atenção inicial maior por parte do Patrocinador, porém poderá ser mais vantajoso do que a simples submissão de dossiês padronizados que podem gerar dúvidas e pendências que serão os responsáveis por mais atrasos no processo de aprovação com um todo. Prever e esclarecer antecipadamente todos os possíveis questionamentos minimiza os desfavoráveis prazos regulatórios que deverão ser considerados no planejamento geral do estudo⁽¹¹⁾.

No que se refere ao tema pendências frequentes apontadas pelos CEPs, é importante ressaltarmos o papel das Clinical Research Organizations (CRO) em não somente representar os Patrocinadores, mas sobre tudo, orienta-los sobre as exigências regulatórias de cada país onde se pretende realizar uma determinada Pesquisa Clínica. Com o objetivo de prevenir pendências recorrentes, orientações importantes estão detalhadas no "Manual de Orientação – Pendências Frequentes em Protocolos de Pesquisa Clínica"⁽²²⁾.

No quesito prazos, a Norma Operacional CNS nº 001/2013 que dispõe sobre organização e funcio-

namento do Sistema CEP/CONEP, estabelece que o prazo para emissão do parecer inicial pelo CEP é de 30 dias a partir da aceitação na integralidade dos documentos do protocolo, cuja checagem documental deverá ser realizada em até dez dias após a submissão. Esta pesquisa mostra que 22,16% dos CEPs entrevistados ainda avaliam a entrega da documentação inicial em um prazo superior aos dez dias previstos na Norma Operacional brasileira. Por outro lado, apenas 3,77% dos CEPs entrevistados emitem o primeiro parecer em um prazo superior aos 30 dias requeridos pela Norma Operacional. Para emissão de um segundo parecer após resposta aos questionamentos, menos de 2% dos CEPs entrevistados parece não estar de acordo com as exigências dos 30 dias preconizados pela Norma Operacional. O mesmo ocorre para avaliação de emendas ao protocolo.

Nas Pesquisas Clínicas, há a necessidade da inclusão simultânea de voluntários em todos os centros de pesquisa participantes. Isto não se deve exclusivamente ao prazo de desenvolvimento do produto ou a inclusão competitiva entre centros de pesquisa, mas também devido à metodologia científica e estatística que requer a geração de resultados que são avaliados simultaneamente durante o percorrer do estudo⁽¹¹⁾. Nossos dados sugerem que a questão dos longos prazos para aprovação já foi eliminada na primeira instância do Sistema CEP/CONEP, composta pelo CEP. Porém, os maiores gargalos para a realização de Pesquisas Clínicas no Brasil, sejam estas internacionais ou nacionais, ainda estão nos prazos para a avaliação e aprovação regulatória. Portanto, ao avaliarmos o cenário internacional da Pesquisa Clínica, o Brasil encontra-se em uma posição relativamente positiva, porém não totalmente competitiva em relação aos outros mercados emergentes para a Pesquisa Clínica⁽¹¹⁾.

Capacitação dos CEPs em Bioética, Bioestatística e Pesquisa Clínica

A Resolução CNS nº 506/16, exige aos CEPs que se candidatarem à proposta de acreditação, comprovem em sua composição a existência de pelo menos um membro com experiência curricular na área de Bioética e Pesquisa Clínica e define por experiência curricular pós-graduação *lato* ou *stricto sensu*, docência ou publicações na área.

Entre os CEPs participantes desta pesquisa, 40,25% declararam não possuir pelo menos um membro em sua composição com formação específica em Bioética, sendo que somente 35,88% realizaram algum curso de atualização nesta área de concentração a menos de um ano.

Entre os CEPs participantes desta pesquisa, 26,88% declararam não possuir pelo menos um membro em

sua composição com formação específica em Pesquisa Clínica, sendo que somente 26,04% realizaram algum curso de atualização nesta área de concentração a menos de um ano.

Parte dos CEPs entrevistados nesta pesquisa e que declaram possuir conhecimento em Bioética adquiriram esse conhecimento através de leitura orientada e a maioria daqueles que declaram possuir conhecimento em Pesquisa Clínica adquiriram esse conhecimento durante sua formação acadêmica.

Nossos resultados apontam que 46,45% dos CEPs entrevistados declaram não possuir pelo menos um membro em sua composição com formação específica na área de Bioestatística. Uma amostra pequena ou inadequada pode inviabilizar os resultados de uma pesquisa, assim como, uma amostra excessiva pode expor voluntários à riscos desnecessários, fato que discorda plenamente dos princípios bioéticos, além comprometer a qualidade científica do estudo. Portanto, a ausência de um membro com conhecimento específico em Bioestatística pode prejudicar a qualidade da avaliação de Protocolos de Pesquisa Clínica por parte dos CEPs.

Documentação Mínima Obrigatória Exigida pelo CEP

A Norma Operacional CNS nº 001/2013, no que se refere aos documentos exigidos para a avaliação ética de um Protocolo de Pesquisa, orienta que sejam apresentados documentos como: o Protocolo de Pesquisa, o TCLE e o orçamento financeiro, entre outros. Nossos resultados apontam que entre os CEPs entrevistados, a grande maioria atua de acordo com a regulamentação atual e exige todos os documentos para submissão de um projeto.

Já no que se refere à apresentação da Apólice de Seguro, documento este que, juntamente com o Orçamento e o Contrato, é listado no "Capítulo 8 Protocolo Clínico" pelas Boas Práticas Clínicas – Documento das Américas, 2005⁽²⁰⁾ só é exigido por 12,90% dos CEPs entrevistados.

Conclusão

Nos últimos anos, temos nos deparado com um aumento significativo no volume de informações relevantes e manter-se atualizado é fundamental para a prática da Pesquisa Clínica, assim como, para a adequada avaliação ética dos Protocolos de Pesquisa. Neste sentido, a atualização dos membros dos CEPs em Bioética, Bioestatística, Biobancos, Biorrepositórios e em Pesquisa Clínica apresentou-se como um ponto a ser melhorado na capacitação dos CEPs brasileiros.

A maioria dos CEPs participantes desta pesquisa

declarou já utilizar algum sistema de avaliação de projetos por classificação de riscos ao participante voluntário da pesquisa. Assim sendo, é do nosso entendimento que este modelo deverá ser aprimorado com regras mais claras, de modo a diminuir o caráter subjetivo dessa classificação, permitindo a harmonização do processo de avaliação entre todos os CEPs integrantes do Sistema Ético-Regulatório nacional.

A baixa taxa de resposta dentre os CEPs convidados a participar desta pesquisa e a variabilidade na qualificação do respondente ao questionário pode ser uma limitação do presente estudo e, assim sendo, futuros estudos serão necessários para ampliar nossa conclusão. No entanto, nossos dados sugerem que a questão dos longos prazos para aprovação já foi eliminada na primeira instância do Sistema CEP/CONEP, composta pelo CEP.

Sem em nenhum momento desmerecer o importante papel do Sistema Ético-Regulatório brasileiro atual, tornou-se evidente que este Sistema, após quase duas décadas de existência, necessita de atualização e aprimoramento para acompanhar a evolução e demanda da própria Pesquisa Clínica. A normatização atual da Pesquisa Clínica no Brasil é frágil do ponto de vista jurídico, visto que, está constituída exclusivamente por normas infra legais. Portanto, somente uma lei que disponha sobre Pesquisa Clínica no território nacional poderá assegurar os deveres e direitos de todos os envolvidos em Pesquisas Clínicas, proporcionando o adequado funcionamento de um Sistema Ético-Regulatório plenamente eficiente, salvaguardando sua qualidade e garantindo sua agilidade.

A criação de CEPs credenciados e acreditados parece ser uma estratégia de consenso comum, visto que, foi contemplada a seu modo pela Resolução CNS nº 506/16 e prevista pelo PL200 de 2015 que propõem que a revisão ética das Pesquisas Clínicas será feita em instância única, função que será exercida pelos CEPs devidamente capacitados.

A criação de um marco legal da Pesquisa Clínica no Brasil, através do PL200 de 2015, garantirá melhor capacitação, infraestrutura, fiscalização, autonomia e consequentemente a descentralização do Sistema. Isto tornará o Sistema Ético-Regulatório brasileiro mais eficiente, ágil e seguro para todos os envolvidos, visando sempre o principal objetivo e dever deste Sistema que é a proteção dos direitos e segurança dos voluntários participantes da Pesquisa Clínica.

Referências

1. Lolas, F. Bioethics and animal research. A personal perspective and a note on the contribution of Fritz Jahr. *Biol Res.* 2008; 41(1):119-23.
2. Brock DW, Rothman DJ. The Birth of bioethics. *Hastings Cent Rep.* 1992; 22(3):41-2.

3. Von Muhlen CA. Comitês de Ética em Pesquisa com Seres Humanos nos Estados Unidos da América. *Rev Bioét (Impr)*. 2009; 3(1):1-7.
4. Martinho HMG. Comitê de ética em pesquisa no Brasil. *Rev Âmbito Jurídico*. [periódico online]. 2016. [citado 6 jan 2017]; 14. Disponível em: http://www.ambito-juridico.com.br/site/?n_link=revista_artigos_leitura&artigo_id=17614&revista_caderno=27. (11 jan 2017)
5. Lamas E, Ferrer M, Molina A, Salinas R, Hevia A, Bota A, et al. A comparative analysis of biomedical research ethics regulation systems in Europe and Latin America with regard to the protection of human subjects. *J Med Ethics*. 2010; 36(12):750-3.
6. Novaes MRCG, Guilhem D, Lolas F. Dez anos de experiência do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasil. *Acta Bioeth*. 2008; 14(2):185-92.
7. Batista KT, Andrade RR, Bezerra, NL. O papel dos comitês de ética em pesquisa. *Rev Bras Cir Plást*. 2012; 27(1):150-5.
8. Hardy E, Bento SF, Osis MJD, Hebling EM. Comitês de Ética em Pesquisa: adequação à Resolução 196/96. *Rev Assoc Méd Bras*. 2004; 50(4):457-62.
9. Muccioli C, Dantas PEC, Campos M, Bicas HEA. Relevância do Comitê de Ética em Pesquisa nas publicações científicas. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(6):773-4.
10. Oliveira JAG, Bonamigo EL, Schlemper Junior RB. Perfil dos integrantes dos Comitês de Ética em Pesquisa em Seres Humanos no Estado de Santa Catarina, Brasil. *Bioethikos*. 2013; 7(2):129-38.
11. Martinez LL. P&D de medicamentos: dificuldades na realização de pesquisas clínicas no Brasil. [online]. 2014. Disponível em: <http://www.rightconcept.com.br/artigos>. (10 jan 2017)
12. Saúde Web. São Paulo é nona cidade em número de centros de pesquisa clínica. 22 jul 2013. Disponível em: <http://saudebusiness.com/noticias/sao-paulo-e-nona-cidade-em-numero-de-centros-de-pesquisa-clinica> (16 fev 2017)
13. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa é novo membro do ICH. Publicado em 09 nov 2016. Última modificação 26 jul 2018. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/com-o-inicio-da-reforma-do-ich-a/219201 (3 set 2018)
14. Dainesi SM, Goldbaum M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. *Rev Assoc Méd Bras*. 2012; 58(1):2-6.
15. Martinez LL. Farmacogenética: drogas inovadoras. [online]. 2014. Disponível em: <http://www.biotec-ahg.com.br/index.php/pt/acervo-de-materias/saude/842-farmacogenetica-drogas-inovadora>. (11 jan 2017)
16. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n° 506, de 03 de fevereiro de 2016. Aprovar a seguinte Resolução referente ao processo de acreditação de comitês de ética em Pesquisa (CEP) que compõem o Sistema CEP/CONEP. N° 56 – DOU de 23/03/16 – Seção 1 – p.65.
17. Brasil. Projeto de Lei - PL7082-A/2017. Dispõe sobre a pesquisa clínica com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos. [online]. Brasília (DF); 2017. Disponível em: <http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2125189> (10 dez 2017)
18. Francisconi CF, Kipper DJ, Oselka G. Comitês de Ética em Pesquisa Levantamento de 26 hospitais brasileiros. *Rev Bioét (Impres)*. 2009; 3(1):1-8.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Manual operacional para comitês de ética em pesquisa. 4ª. ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2007. 138p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Série CNS Cadernos Técnicos)
20. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Organização Mundial da Saúde (OMS). Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. In: 4ª Conferência Pan-Americana para harmonização da regulamentação farmacêutica. República Dominicana: OPAS; 2005. 88p.
21. Martinez LL. P&D de medicamentos inovadores: alternativas para a redução de custos na condução dos estudos clínicos. [online]. 2014. Disponível em: <http://www.rightconcept.com.br/artigos>. (26 jan 2017)
22. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Manual de orientação: pendências frequentes em protocolos de pesquisa clínica. Versão 1.0. [online]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/documentos/MANUAL_ORIENTACAO_PENDENCIAS_FREQUENTES_PROTOCOLOS_PESQUISA_CLINICA_V1.pdf (11 jan 2017)

Trabalho recebido: 29/06/2018

Trabalho aprovado: 19/09/2018

Trabalho publicado: 10/12/2018