**ASPÉCTOS REGULATÓRIOS ENVOLVENDO A PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL**

**Filipe Pinheiro Macedo Prazeres**¹; Camila Oliveira Valente ²; Bruna Machado²

1Bolsista Iniciação Científica – MEDTECH; filipe.prazeres@fieb.org.br

2Centro Universitário SENAI CIMATEC; Salvador-BA; brunam@fieb.org.br

**RESUMO**

O Brasil apresenta-se como um campo potencial para a realização de grandes pesquisas no cenário global. Apesar do recente estabelecimento de suas políticas regulatórias tanto técnicas quanto éticas, o país pode experimentar grande salto de qualidade na produção científica de estudos com humanos. Tal façanha é reflexo da constante revisão na política regulatória, na capacitação constante da equipe e incorporação de práticas com padrão internacional. A ANVISA é um órgão referência de vigilância em saúde que apresenta elevados padrões de qualidade. Além disso, a pandemia da COVID-19 mostrou que a agência é capaz de manter o rigor e avaliar com celeridade as petições.

**PALAVRAS-CHAVE**: Pesquisa clínica; Ensaio clínico; Regulamentação; ANVISA.

**1. INTRODUÇÃO**

O desenvolvimento científico e tecnológico, além da geração de riqueza e bem-estar social, estão diretamente associados aos níveis educacionais de uma população. Nessa direção, fazer ciência revela-se um pilar essencial. No entanto, é vital prezar pelo bem-estar social tanto durante o desenvolvimento da pesquisa (o compromisso com os participantes do estudo) quanto após os resultados dela (repercussões do produto final), visando ao desenvolvimento técnico e científico de forma segura e responsável.

No final do século XX e primeira década do século XXI, o Brasil experimentou um crescimento vertiginoso quanto à realização de pesquisa clínica em seu território. Tal realidade foi fruto de uma série de características intrínsecas ao país e de resultados, ainda que incipientes, advindos da postura governamental e consequente difusão da cultura científica. São eles: população grande e diversificada, melhora nos índices de qualificação de pessoal e infraestrutura, projeção frente às redes internacionais de pesquisa, incentivo à ciência e tecnologia por parte do governo, criação de órgãos e sistemas eletrônicos que permitem troca de conhecimentos e maior difusão acerca do que está sendo desenvolvido em território nacional, além da seriedade, elevado nível de qualidade requerido por parte dos órgãos ético-regulatórios e o compromisso em manter, por exemplo, padrões internacionais de boas práticas clínicas. 1, 2

A realização de pesquisas e ensaios clínicos no Brasil requer a aprovação dos seus órgãos éticos e regulatórios, a saber o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dessa maneira, o fluxo para a aprovação desse tipo de estudo em território nacional perpassa necessariamente por mais de um órgão – o que na prática representa trâmites mais longos se comparados à maioria dos países. Essa característica básica de regulamentação põe em cena, de maneira mais acentuada, uma série de implicâncias ao jogo de interesses do governo, dos patrocinadores da pesquisa (que no caso do Brasil é majoritariamente a indústria farmacêutica), dos agentes da pesquisa (centros e pesquisadores) e da população.

Neste cenário, por meio da revisão constante de seus procedimentos, as agências ético-regulatórias têm se esforçado em garantir o equilíbrio entre a manutenção do rigor ético, técnico e qualitativo e a mitigação dos prazos de regulamentação a fim de atrair investimentos internacionais e, então, fortalecer a pesquisa clínica no cenário brasileiro. A pandemia da COVID-19 é evidência de que esse equilíbrio é factível e que está ao alcance do Brasil galgar patamares mais elevados. Este estudo tem como objetivo descrever as etapas e características dos processos regulatórios envolvendo a pesquisa clínica no Brasil e os desafios enfrentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

**2. METODOLOGIA**

Esse estudo foi desenvolvido a partir da convergência de dois métodos: 1. Método Observacional: baseado na rotina de observação realizada por estudantes do curso de Medicina durante atividades de iniciação científica em uma Instituição de Ensino e Pesquisa, no ano de 2022, que desenvolve o Estudo de Fase I para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da Vacina RNA MCTI CIMATEC HDT contra SARS-CoV-2. 2. Revisão de Literatura: através do levantamento de artigos científicos para desenvolvimento do conhecimento teórico sobre procedimentos éticos e regulatórios em pesquisa com seres humanos, métodos de pesquisa e etapas do desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados.

Ressalta-se que a junção desses dois métodos foi necessária por questões de sigilo e confidencialidade na condução clínica do estudo com a Vacina RNA MCTI CIMATEC HDT diante de tal fato, os estudantes tiveram sua atuação voltada para o entendimento da pesquisa clínica em aspectos teóricos.

**3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

A história da regulamentação ética em pesquisa clínica no cenário brasileiro é bem recente – aproximadamente 35 anos. Seu ponto de partida tem registro na Resolução 1, de 13 de junho de 1988.³ No entanto, 8 anos mais tarde, o Conselho Nacional de Saúde (CNS), por meio da Resolução CNS 196, de 10 de outubro de 1996, de fato estabelece, o que seria o sistema de regulamentação ética consolidado e atualmente vigente no país, o Sistema CEP/CONEP.

Outro marco correlato, importante na regulamentação técnico-científica do país, ocorreu em 1999 com a criação da ANVISA, autarquia federal cuja função é regular e fiscalizar a produção, importação, distribuição, comercialização e uso de produtos e serviços em matéria de saúde pública no Brasil. A ANVISA também permeia todo o território nacional por meio de seus pontos de coordenação em portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados. Assim, a agência estabelece normas, realiza inspeções, registra e autoriza a comercialização de produtos, além de monitorar segurança, eficácia e qualidade ao desses produtos ao longo do tempo.

Como instituição vinculada ao Ministério da Saúde, sua missão é proteger e promover a saúde da população em integração ao Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse âmbito, é importante destacar a atuação da ANVISA diante da pandemia da COVID-19. Segundo estudo da FGV, a ANVISA “foi o principal órgão de referência técnica durante a pandemia”.4 Frente à premente necessidade de tratamentos médicos mais eficazes e não limitados a medidas de suporte, ou seja, que atuassem diretamente nos mecanismos fisiopatológicos do SARS-CoV-2, a agência adaptou-se ao cenário atuando com maior celeridade na análise e autorização de estudos clínicos e das vacinas, sem dispensar o rigor técnico. Assim, vislumbrou-se a efetividade tão almejada para a regulamentação da pesquisa clínica nacional.

Ao longo das três últimas décadas, por meio da criação de resoluções, diversos esforços foram realizados para reorganizar as funções e procedimentos dos órgãos ético-regulatórios no país. Pode-se citar a CNS 370/07, a CNS 466/12, a CNS 506/16, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 219/04, a RDC 39/08, RDC 36/12 e a RDC 9/15. Tais reajustes foram necessários para simplificar as análises, integrar as avaliações entre CEP/CONEP e ANVISA, facilitar o acesso às informações em escala nacional e reduzir o tempo de tramitação para aprovação dos estudos, com objetivo final de aquecer o cenário da pesquisa clínica no país. Pode-se afirmar que o impacto dessas ações, pelo menos até metade da década passada, foi significativo.²

No entanto, Silva (2020), em um estudo que comparou o volume de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil antes e após a RDC 9/2015, constata a queda quantitativa desse tipo de pesquisa.2 Assim, avaliando-se objetivamente a principal meta desta resolução - atrair mais ensaios clínicos por meio de uma regulação mais ágil e semelhante ao que é praticado em outros países – não foi alcançada. É importante ressaltar que a RDC 9/2015, com efeito, desburocratizou certos aspectos da regulamentação, reduzindo significativamente o tempo de tramitação em, aproximadamente, cinco meses segundo a própria ANVISA. Portanto, vale compreender mais abrangentemente o fluxo regulatório (representado pela figura 1) e os diversos fatores preponderantes no contexto da pesquisa clínica.

**Figura 1** Fluxo regulatório da pesquisa clínica no Brasil. Adaptado de Gouy (2018).

Vale considerar o desenvolvimento e maturidade do país em termos de ciência, tecnologia e pessoal qualificado, além dos avanços no fluxo estabelecido para a realização de pesquisa com seres humanos. Segundo documento de 2011 do Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde, a pesquisa clínica no Brasil apresentou crescimento de 147,9% no número de registro de ensaios clínicos entre 2005 e 2010.1 No período inicial, havia 167 estudos registrados, sendo 184 de intervenção e 3 observacionais. Cinco anos depois, registrou-se 351 estudos de intervenção e 63 observacionais.

Um segundo aspecto a considerar na evolução brasileira é a criação de variadas estruturas destinadas ao fomento da pesquisa clínica. Dentre elas, destacam-se (1) a Rede Nacional da Pesquisa Clínica (RNPC) (2005), que proporcionou a integração e o fortalecimento da cooperação entre diversas instituições de pesquisa (universidades, hospitais e centros de pesquisa), além da capacitação de recursos humanos; e (2) o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Rebec) (2010), uma plataforma eletrônica que difundiu e facilitou o acesso às informações sobre os ensaios clínicos concluídos ou em andamento no país.

O terceiro ponto a acrescentar refere-se ao refinamento dos procedimentos por parte da ANVISA. Nesse aspecto, a RDC 9/2015 apresentou várias mudanças normativas. Destaca-se a exigência de um documento que abarcasse informações detalhadas sobre os resultados de estudos clínicos, bem como outros dados relevantes para a avaliação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento, o Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento (DDCM). Nele são incluídas informações sobre os estudos pré-clínicos e os ensaios clínicos, além de dados sobre formulação, fabricação do medicamento e sua qualidade; dados de farmacovigilância, perfil de segurança e eficácia; e informações sobre a posologia, indicações e uso pretendido do medicamento.

Outras novidades estabelecidas por esta RDC foram: (1) padronização das categorias dos ensaios clínicos em: de fase I, de fase II e III e de fase IV; (2) maior detalhamento dos critérios de inclusão e exclusão dos participantes com apresentação de justificativa e garantia de segurança; (3) estabelecimento de novas responsabilidades dos patrocinadores e investigadores do estudo; (4) monitoramento e farmacovigilância: necessidade de monitorar a qualidade dos dados, a segurança dos participantes e a conformidade com o protocolo do estudo; (5) estabelecimento de prazos específicos para a apresentação de relatórios periódicos e finais dos ensaios clínicos à ANVISA, bem como a obrigatoriedade de apresentação do relatório final do estudo, independentemente do resultado.

O quarto e último aspecto a destacar nesta discussão trata-se das mudanças técnicas e administrativas adotadas pela ANVISA para o enfrentamento da pandemia da COVID-19. Gustavo Mendes, Gerente Geral de Medicamentos da ANVISA, destaca três medidas: (1) publicação de normas que permitiam uma análise de riscos / benefícios; (2) o estabelecimento do cumprimento de termos de compromisso para as petições analisadas, (3) instituição do Comitê de Avaliação de Estudos Clínicos, Registro e Pós-registro de medicamentos para prevenção ou tratamento da Covid-19 (Comitê COVID), composto por especialistas em múltiplas áreas da saúde. Segundo Mendes, essas medidas “trazem uma nova perspectiva e principalmente um novo foco para a agência reguladora”.5

**4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A pesquisa clínica no Brasil ainda carece de muitos avanços. É certo que o país experimentou uma evolução no começo deste século com a redução da burocracia, o investimento em capacitação de pesquisadores e instalações de pesquisa e a criação de órgãos e sistemas destinados a estabelecer uma rede unificada de pesquisa clínica. Porém, é necessário maior investimento e capacitação de pessoas a fim de acompanhar a globalização dos estudos clínicos. O desafio é manter o já elevado rigor técnico, ético e científico requerido para a realização da pesquisa clínica em território nacional e, também, simplificar os processos, avaliando o que se pratica nos países de primeira linha em pesquisa.

Não obstante, as perspectivas são promissoras, pois a aplicação de investimentos e recursos, bem como o estabelecimento de ações para fomento à pesquisa no Brasil historicamente apresentaram efeito positivo. O que permite inferir que esforços constantes a fim de fortalecer o cenário técnico-científico é uma premissa básica para o desenvolvimento. Ademais, a pandemia mostrou-se uma fonte de aprendizado substancial quanto à melhoria, simplificação e eficiência nos procedimentos regulatórios do país, pois jamais houvera semelhante cadência em relação ao binômio agilidade-proteção na história regulatória brasileira - visto a celeridade na aprovação de estudos e vacinas e a manutenção do rigor e qualidade.

**Agradecimentos**

Ao SENAI CIMATEC por disponibilizar profissionais capacitados, estrutura de qualidade e recursos para o desenvolvimento desse estudo, além de ofertar a bolsa MEDTECH de iniciação científica. Às orientadoras deste projeto pela parceria, ensinamentos e exemplo de qualidade técnica. Agradeço, especialmente a Camila Valente pelo contínuo suporte e paciência.

**5. REFERÊNCIAS**

¹BRASIL. Ministério da Saúde. Fortalecendo a pesquisa clínica no Brasil: a importância de registrar os ensaios clínicos

²SILVA, JCRA. et al. Ensaios clínicos com medicamentos no Brasil: uma análise das principais características. Vigil. sanit. debate 2020;8(4):74-8.

³GOUY, Cíntia M. Lanzarini; PORTO, Tiago F.; PENIDO, Carmen. Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades. Rev. bioét. (Impr.). 2018; 26 (3): 350-9.

4PORTAL FGV. Anvisa foi o principal órgão de referência técnica durante a pandemia, revela pesquisa. Jul. 2022. Acesso em: 14 jan. 2023. Disponível em: <https://portal.fgv.br/noticias/anvisa-foi-principal-orgao-referencia-tecnica-durante-pandemia-revela-pesquisa>.

5INOVATIE SERVIÇOS EM SAÚDE. ANVISA: Desafios e perspectivas pós pandemia. Youtube, Out. 2021. Acesso em: 14 jan. 2023. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=hDNx275yHSk&ab\_channel=InovatieServi%C3%A7osemSa%C3%BAde>