



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JULIANA CARVALHO ROCHA ALVES DA SILVA

**OS BRASILEIROS ESTÃO SEGUROS? O PANORAMA ATUAL DA
PESQUISA CLÍNICA COM MEDICAMENTOS NO BRASIL.**

**Brasília
2020**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JULIANA CARVALHO ROCHA ALVES DA SILVA

**OS BRASILEIROS ESTÃO SEGUROS? O PANORAMA ATUAL DA
PESQUISA CLÍNICA COM MEDICAMENTOS NO BRASIL.**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de doutora em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Rocha Neves

Co-orientadora: Profa. Dra. Helaine Carneiro Capucho

Brasília

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de ensino, estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

(Obs.: esta catalogação é fornecida pela BCE/UnB – deve ser colocada exatamente como fornecida pelo bibliotecário)

Ficha catalográfica

JULIANA CARVALHO ROCHA ALVES DA SILVA

**OS BRASILEIROS ESTÃO SEGUROS? O PANORAMA ATUAL DA
PESQUISA CLÍNICA COM MEDICAMENTOS NO BRASIL.**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de doutora em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 09 de Novembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Francisco de Assis Rocha Neves – Universidade de Brasília UnB

Dra. Patricia Medeiros de Souza – Universidade de Brasília UnB

Dra. Grasiela Piuvezam - Universidade Federal do Rio Grande do Norte UFRN

Dra. Angelica Amorim Amato - Universidade de Brasília UnB

Dr. Rafael Santos Santana – Universidade de Brasília UnB - Suplente

“Tudo posso naquele que me fortalece.”

AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento inicial sempre será a Deus que continua me permitindo ter vida e saúde para estudar e alcançar meus objetivos e sonhos.

Agradeço à minha família, principalmente, meu pai e minha mãe (Julio e Mara) por serem a minha base, por me fortalecerem e por serem a minha maior motivação. Pai e Mãe, tudo o que eu faço é para cada dia dar mais orgulho a vocês como forma de agradecimento por todos os sacrifícios que vocês sempre fizeram e fazem por mim. À minha irmã Mariana que está sempre disponível para me ajudar e que é a definição de amizade para mim.

Ao meu noivo, Fernando, que me ensina todos os dias que para a gente poder crescer, se conhecer e se tornar uma pessoa melhor não precisamos estar sozinhos. Tenho muita sorte de ter ao meu lado uma pessoa que sempre desejou o meu bem e meu crescimento, que me apoia incondicionalmente em qualquer situação. Obrigada por ser sempre meu parceiro e porto seguro, por me aguentar nos meus cansaços e por ser a melhor pessoa que eu conheço. À família do meu noivo (pais, irmã, cunhado, sobrinha, avós e tios) por serem uma segunda família aqui em Brasília para mim e por todo carinho e cuidado.

À minha coorientadora Helaine, que me recebeu como aluna de braços abertos, sempre disposta a me ajudar e não deixou o sonho do meu doutorado morrer. Aos professores Francisco de Assis Rocha Neves, Patricia Medeiros de Souza; Grasiela Piuvezam e Rafael Santos Santana por toda ajuda à minha pesquisa.

Agradeço aos meus colegas de trabalho, tanto na Visanco Assessoria Técnica, quanto na Secretária de Saúde do Distrito Federal, que me ajudaram em discussões e ausências devidos aos estudos. Principalmente, à minha chefe Cinara Zamban, por tudo.

Agradeço também a todos os brasileiros por permitirem a minha educação e pela oportunidade de poder retribuir, de alguma maneira, para a ciência do nosso país.

RESUMO

ALVES-SILVA, Juliana Carvalho Rocha. Os brasileiros estão seguros? O panorama atual da pesquisa clínica com medicamentos no Brasil. Brasília, 2020. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2020.

A pesquisa clínica é a fase de teste, em humanos, de uma nova molécula que já possui informações suficientes de farmacocinética, toxicologia e farmacologia em animais ou em modelos *in vitro*. A pesquisa clínica é dividida em quatro fases principais que vão desde a avaliação de segurança em um grupo pequeno de voluntários, normalmente saudáveis, até uma análise da eficácia e segurança pós-comercialização na população como um todo. Ao final de todas essas fases, pretende-se obter o máximo possível de informações a respeito da eficácia e segurança de um medicamento experimental. Esse tipo de estudo é regulado por diversas normativas de cunho ético e técnico para garantir a segurança dos participantes quanto ao uso de novos produtos farmacêuticos. Os principais órgãos reguladores do tema são: Ministério da Saúde - MS, com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep e Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, e os Comitês de ética (CEP) institucionais. Nesse sentido, esse estudo tem como objetivo avaliar o cenário atual da pesquisa clínica no Brasil, frente ao arcabouço legal nacional e internacional, considerando fatores técnicos, científicos e éticos, e os possíveis riscos à população. Esse estudo é composto por quatro etapas: i. análise crítica da literatura disponível sobre o desenho de ensaios clínicos, principalmente, no que tange o uso de placebos na pesquisa clínica, com a realização de uma revisão sistemática; ii. aplicação e avaliação de TCLE eletrônico, utilizando questionário sobre a adaptabilidade dos participantes de pesquisa a esse sistema; iii. avaliação do cenário atual da pesquisa clínica no Brasil e registro de medicamentos no país embasado em pesquisas internacionais, em um estudo exploratório e descritivo; iv. análise qualitativa das informações disponíveis sobre programas pós estudo no Brasil, por meio de revisão narrativa. Com a revisão sistemática sobre placebo, verificou-se que estudos que fazem uso desse tipo de desenho apresentaram uma maior possibilidade de o medicamento teste apresentar dados robustos de eficácia e segurança e isso é mais evidente, quando a indústria farmacêutica patrocina o estudo. Na análise do e-TCLE, foi possível perceber a preferência dos voluntários pela inclusão desse documento explicativo no processo de consentimento livre e esclarecido. Considerando a análise do panorama atual brasileiro em relação à pesquisa clínica, foi avaliado que é necessário existir um padrão de análise para os ensaios clínicos internacionais que são adicionados a pedidos de registro de medicamentos no Brasil. No estudo exploratório sobre os programas pós estudo, foi verificado que esses tipos de programas, apesar da evolução da legislação, ainda apresentam pontos importantes que precisam ser discutidos do ponto de vista ético e técnico.

Palavras-chave: Ensaios Clínicos, Voluntários, Brasil, Bioética, Marcos Regulatórios.

ABSTRACT

ALVES-SILVA, Juliana Carvalho Rocha. Are the Brazilians safe? The current panorama of clinical research with drugs in Brazil. Brasília, 2020. Thesis (Doctor in Pharmaceutical Sciences) - Faculty of Health Sciences, University of Brasilia, Brasília, 2020.

Clinical research is the test phase in humans of a new molecule that already has sufficient pharmacokinetic, toxicological and pharmacological information in animals or in vitro models. The clinical research is divided into four main phases ranging from safety assessment in a small group of volunteers, usually to safety analysis and aftermarket safety in the population as a whole. At the end of all these phases, it is intended to obtain as much information as possible regarding the efficacy and safety of an experimental drug. This type of study is regulated by several ethical and technical regulations to ensure the safety of participants regarding the use of new pharmaceuticals. The main regulatory bodies that legislate and evaluate the theme are: The Ministry of Health - MS, National Commission of Ethics in Research - Conep, Ethics Committees - CEP and National Agency of Sanitary Surveillance - Anvisa. In this sense, this study aims to evaluate the current scenario of clinical research in Brazil, considering the national and international legal framework, considering technical, scientific and ethical factors, and the possible risks to the population. This study consists on four stages: i. critical analysis of the available literature on the design of clinical trials, mainly with regard to the use of placebos in clinical research, with a systematic review; ii. application and evaluation of electronic IC, using a questionnaire about the adaptability of research subjects to this document; iii. assessment of the current scenario of clinical research in Brazil and registration of drugs in the country based on international research, in an exploratory and descriptive study; iv. qualitative analysis of the information available on post-study programs in Brazil, through narrative review. With the systematic review on placebo, it was found that studies that use this type of design showed a greater possibility for the test drug to present robust data on efficacy and safety, and this is more evident when the pharmaceutical industry sponsors the study. In the analysis of the e-TCLE, it was possible to notice the preference of the volunteers for the inclusion of this document in the process of free and informed consent in clinical trials. Considering the analysis of the current Brazilian scenario in relation to clinical research, it was assessed that it is necessary to have an analysis standard for international clinical trials that are added to requests for registration of medicines in Brazil. In the exploratory study on post-study programs, it was found that these types of programs, despite the evolution of legislation, still have important points that need to be discussed from an ethical and technical point of view.

Key words: Clinical Trials, Volunteers, Brazil, Bioethics, Regulatory Frameworks.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	6
RESUMO	7
ABSTRACT	8
SUMÁRIO	9
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE ANEXOS	13
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	14
1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 PESQUISA CLÍNICA E SUAS FASES	18
2.2 MARCO REGULATÓRIO DA PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL	23
2.3 BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS – BPC	26
2.4 USO DE PLACEBO EM ENSAIOS CLÍNICOS	29
2.5 POPULAÇÕES ESTUDAS NOS ENSAIOS CLÍNICOS - A VULNERABILIDADE DO PARTICIPANTE DE PESQUISA	31
3. OBJETIVOS	34
3.1 Geral:.....	34
3.2. Específicos:	34
4. METODOLOGIA	35
5. RESULTADOS	38
CAPÍTULO 1: REVISÃO SISTEMÁTICA: USO DE PLACEBO EM PESQUISA CLÍNICAS E DESFECHOS DE QUALIDADE	39
Resumo	39
1.1 Introdução	40
1.2 Metodologia	42
1.3 Resultados	46
1.4 Discussão	59
1.5 Conclusão	62
1.6 Referências	64
CAPÍTULO 2: USO DE E-TCLE EM PESQUISAS CLÍNICAS NO BRASIL	101
Resumo	101
2.1 Introdução	101

2.2 Metodologia	105
2.3 Resultados e 2.4 Discussão	108
2.5 Conclusão	112
2.6 Referências	113
CAPÍTULO 3: ENSAIOS CLÍNICOS COM MEDICAMENTOS NO BRASIL: UMA ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS.	120
Resumo	120
3.2 Metodologia	124
3.3 Resultados e 3.4 Discussão	126
3.5 Conclusão	135
3.6 Referências	136
CAPÍTULO 4: ACESSO A MEDICAMENTOS DECORRENTE DE PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL: NORMAS E REVISÃO DA LITERATURA.	139
Resumo	139
4.1 Introdução	139
4.2 Metodologia	141
4.3 Resultados e Discussão	142
4.5 Referências	156
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	158
7. REFERÊNCIAS	160

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Análise dos principais pontos críticos das pesquisas clínicas no Brasil.....	38
Figura 1.1 Fluxograma de triagem de artigos.....	45
Figura 1.2 – Análise de risco de viés.....	54
Figura 1.3 – Meta-análise do resultado positivo entre placebo e droga sintética oral.....	55
Figura 1.4 - Meta-análise do resultado positivo entre diferentes tipos de patrocínio.....	56
Figura 1.5 - Meta-análise do resultado positivo entre diferentes justificativas para o uso de placebo.....	57
Figura 1.6 – Gráfico de funil.....	58
Figura 1.7 – Análise de heterogeneidade.....	58
Figura 1.8 – Fluxograma de triagem de artigos.....	97
Figura 2.1 – Classificação quanto à relevância de adicionar o e-TCLE nas pesquisas no Brasil.	110
Figura 3.1. Comparação dos registros de medicamentos no Brasil quanto à realização de ensaios clínicos no Brasil (n = 167).	128
Figura 3.2. Comparação dos ensaios clínicos realizados no Brasil por classificação de medicamento (n = 492).	131
Figura 3.3. Comparação dos ensaios clínicos realizados no Brasil em relação ao comparador escolhido (n = 492).	132
Figura 3.4. Comparação dos ensaios clínicos realizados no Brasil em relação ao financiador (n = 492).	133
Figura 4.1 - Evolução cronológica das legislações a respeito de pesquisa clínica. Análise dos dados bibliográficos disponíveis no site da ANVISA. Última atualização 14/09/2015.	144

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fases da pesquisa clínica e suas particularidades.....	21
Tabela 1.1 – Artigos incluídos	48
Tabela 2.1 – Questionário pós leitura do TCLE e pós e-TCLE.....	106
Tabela 2.2 – Questionário objetivo sobre as impressões sobre a pesquisa.....	107
Tabela 2.3 – Perfil populacional dos participantes dessa pesquisa.....	108
Tabela 2.4 – Respostas aos questionários pós TCLE e pós TCLE mais e-TCLE.....	108
Tabela 4.1 – Artigos incluídos.....	149

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1.1 – Estratégia de busca.....	66
Anexo 1.2 – Artigos excluídos.....	71
Anexo 1.3 - Protocolo para essa Revisão Sistemática.....	86
Anexo 2.1 – TCLE para participação na pesquisa de aplicação do e-TCLE.....	113
Anexo 2.2 – TCLE para participação de pesquisa clínica hipotética do medicamento Curadorzil.....	115

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MS: Ministério da Saúde

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Conep: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

CEP: Comitê de Ética

BPC: Boas Práticas Clínicas

DDCM: Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento

IND: Investigational New Drug

ICH: Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano

POP: Procedimento Operacional Padrão

ORPC: Organização Representativa de Pesquisa Clínica

CNS: Conselho Nacional de Saúde

CE: Comunicado Especial

1. INTRODUÇÃO

A pesquisa clínica é o estudo com seres humanos, após análise da molécula em testes não-clínicos, para avaliar um novo medicamento ou uma nova forma de uso de um medicamento existente (ANVISA, 2015). Com a finalidade de que esse tipo de estudo seja realizado no Brasil, é necessário que ele passe por aprovações técnicas e éticas dos principais órgãos reguladores brasileiros que tratam sobre o tema, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) e Comitês de Ética (CEP) institucionais (ANVISA, 2015).

A Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa, nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil (ANVISA, 2015). Essa regulamentação traz algumas inovações em relação às normas antigas, no que diz respeito, principalmente, aos protocolos clínicos e análise das pesquisas clínicas no Brasil. Nesse contexto, chama a atenção a alteração do prazo para avaliação pela Anvisa de um estudo clínico no país, que antes poderia se estender por vários anos e agora deve ser realizado até 90 dias, salvo algumas exceções (ANVISA, 2015).

Além disso, outra mudança importante foi a obrigatoriedade da submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) à aprovação da Anvisa, que corresponde ao compilado de documentos com todas as informações sobre as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto (ANVISA, 2015). Esse documento se assemelha muito ao *Investigational New Drug* (IND) aplicado pelos Estados Unidos, mostrando uma íntima relação entre as normativas desses dois países (FDA, 2017).

Em adição a aprovação técnica da Anvisa, outro ponto importante para a pesquisa clínica no Brasil é a aprovação ética dos ensaios clínicos. Para isso, o pesquisador deve encaminhar o seu estudo para as instâncias CEP/Conep, por meio da Plataforma Brasil. Segundo a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, o CEP tem 30 dias para dar seu parecer inicial, com a possibilidade de solicitar maiores esclarecimentos (BRASIL, 2012). Após aprovação do CEP, a Conep tem 60 dias para conceder o parecer inicial, inclusive pedir esclarecimentos e, após a resposta dos interessados, a Comissão têm até 30 dias para aprovar ou reprovar o estudo (BRASIL,

2012). O CEP e a Conep avaliam também o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, documento obrigatório e que tem como finalidade informar ao participante da pesquisa sobre o tipo de estudo que será desenvolvido e seus riscos (BRASIL, 2012).

Diante disso, fica claro que para se desenvolver um ensaio clínico no Brasil é necessário que antes de seu início, o estudo seja delineado considerando as normativas técnicas preconizadas pela Anvisa e éticas estipuladas pelo CEP e Conep.

Contudo, mesmo diante de tantas normativas para garantir o uso seguro de medicamentos em ensaios clínicos, ainda hoje, é possível deparar-se com situações de falta de segurança para a população.

Resgatando a história, um dos primeiros escândalos com medicamentos foi o do uso do medicamento talidomida que acabou acarretando em deformidades fetais. A falta de conhecimento sobre a completa segurança desse produto acabou ocasionando problemas permanentes para diversas famílias, que poderiam ser facilmente evitados, caso estudos não-clínico e clínico mais completos tivessem sido eficazmente realizados. (OLIVEIRA, 1999)

Em 1996, a empresa Pfizer realizou um estudo para testar, pela primeira vez em humanos, o medicamento Trovan (trovafloxacino) para o tratamento de uma gama de infecções. Essa indústria testou seu produto em 200 crianças nigerianas sem o consentimento de seus familiares para participação no ensaio clínico. Durante esse estudo, 11 crianças morreram e muitas outras ficaram com sequelas graves da doença, evidenciando o uso inseguro, pelas indústrias farmacêuticas, de participantes de pesquisas em países com regulamentações mais frágeis (SALVANS, 2009).

Nos últimos anos, o caso do medicamento fosfoetilonamida apresentou algumas particularidades. Esse medicamento foi disponibilizado para a população sem ter sua segurança e eficácia comprovadas e sem o devido registro no órgão sanitário. Dessa forma, não é possível controlar se esse produto pode, realmente, ser amplamente utilizado pela população e se irá gerar respostas satisfatórias relacionadas à segurança e eficácia (ALVES, 2016).

Um ponto importante a ser observado é que o Brasil ainda enfrenta problemas na capacitação de profissionais para atuarem na área de pesquisa clínica, principalmente, no que tange a fase I da pesquisa clínica. Dessa forma, problemas no delineamento de

pesquisas podem emergir a partir dessa deficiência relacionada à capacitação (QUENTAL, 2006).

É relevante também citar que uma parte dos medicamentos registrados no país acabam sendo retirados do mercado por falta de segurança e eficácia, muitas vezes decorrentes de problemas no delineamento da pesquisa clínica que impedem a avaliação adequada desses parâmetros. Dentre os medicamentos retirados do mercado pode-se citar a fenfluramina, dexfenfluramina, terfenadina, mibefradila, fenilpropanolamina, cerivastatina e rofecoxibe (FERREIRA, 2009).

Diante desse cenário, observa-se a necessidade do fortalecimento e da ampliação de estratégias que promovam a disponibilidade no mercado de consumo brasileiro de medicamentos de qualidade, eficazes e seguros. Por isso, faz-se necessário a análise de alguns pontos críticos relacionados a pesquisa clínica, como: i. uso de placebo em ensaios clínicos; ii. qualidade das informações contidas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para esclarecimento do participante iii. atratividade de pesquisa clínicas no país e registro de medicamentos no Brasil com estudos realizados em outros países e sem a participação da população brasileira; iv. fornecimento de medicamentos pós-estudo e programas de acesso a medicamentos não registrados no país.

Considerando essas informações, esse estudo buscou analisar o cenário atual da pesquisa clínica no Brasil, frente ao arcabouço legal nacional e internacional, considerando fatores técnicos, científicos e éticos, e os possíveis riscos à população.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PESQUISA CLÍNICA E SUAS FASES

Após estudos pré-clínicos, ou seja, estudos em modelos animais e *in vitro*, que tenham apresentado resultados positivos, as moléculas mais promissoras seguem para análise clínica. De acordo com informações disponíveis na Resolução nº 09/2015, publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, esse tipo de estudo é definido como sendo:

Pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia (ANVISA, 2015).

Em 1976, foi publicada a lei 6360, ainda vigente, que trata sobre registro de diversos itens no Brasil, inclusive de medicamentos. Nessa normativa é descrito que:

Art. 12 - Nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde.

Art. 16 - O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos: (...) III - tratando-se de produto novo, que sejam oferecidas amplas informações sobre a sua composição e o seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários (BRASIL, 1976);

Diante disso, as indústrias farmacêuticas precisam provar para os órgãos sanitários que o medicamento cumpre seus quesitos de qualidade, segurança e eficácia para que ele possa ser registrado e, posteriormente, comercializado no país.

A pesquisa clínica possui metodologia própria e deve passar por análise minuciosa de órgãos reguladores, no Brasil e no mundo, para que possa ser iniciada e continuada. A pesquisa clínica abrange quatro principais fases que, ao final, trazem informações fundamentais para a confiabilidade dos pacientes, médicos e outros profissionais da área de saúde. Essas fases variam quanto ao número amostral, tempo de duração e objetivos.

Contudo, por outro lado, elas complementam-se com a finalidade de gerar dados concretos sobre o risco-benefício em relação ao uso do produto.

A fase I conta com a participação de voluntários sadios, na maior parte das pesquisas clínicas. Esse tipo de desenho é definido, pois, o objetivo principal dessa fase é verificar o efeito da droga em contato pela primeira vez com o organismo. Como resultado, surgem dados sobre dosagem máxima e reações adversas. Além disso, são feitos estudos exploratórios com a interação com outros medicamentos ou, até, com alimentos (GAFFING, 2009; GARCIA *et al.*, 2001). Diante disso, é definida, de forma, inicial, a farmacocinética e farmacodinâmica desse produto nos seres humanos. Com esses dados é possível entender melhor o mecanismo da ação provável da droga, reações adversas, outros tipos de indicação terapêutica adicionais, melhor via de administração e forma farmacêutica, entre outros aspectos. Essa fase abrange poucos voluntários (exemplo, 20 a 100), por um período de tempo mais curto (TAN, MACHIN, 2009; NORFLEEL, GAD, 2009).

Os voluntários são normalmente sadios, uma vez que o teste em pessoas com doenças prévias pode gerar resultados que não estejam relacionados diretamente ao fármaco, mas sim, alterações que estejam diretamente relacionadas com a doença base (ASSOCIATION OF THE BRITISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY, 2003). Além disso, o voluntário sadio possui maior liberdade de escolha, uma vez que a possibilidade de tratamento para sua doença não irá afetar sua decisão em aderir à pesquisa. Por outro lado, esse tipo de participante precisa de algum incentivo que auxilie sua adesão. Nesses casos, o incentivo pode ser financeiro (ALBUQUERQUE, BARBOZA, 2016). No Brasil, nessa fase, pode ser oferecida compensação financeira pela experiência vivida na pesquisa clínica desde a hospitalização, exames e pela disponibilidade do participante. Esse tipo de pagamento já é regulado pela Resolução nº 466/2012, que é o atual marco regulatório ético brasileiro sobre pesquisa clínica (MS, 2012). De qualquer forma, é importante citar que essa é a única fase que permite uma compensação financeira pela participação no estudo, para as outras fases ocorre apenas o ressarcimento de possíveis gastos relacionados ao estudo: transporte, internação, alimentação, etc.

A fase II abarca outros aspectos importantes, principalmente, no que tange a eficácia do medicamento em estudo. Esse teste conta com o estudo do medicamento experimental em uma população reduzida que apresenta a doença a ser tratada (GARCIA

et al., 2001). Além disso, outro objetivo desse estudo é a definição da dose terapêutica ideal para o produto e a definição da melhor forma farmacêutica e via de administração. A dose terapêutica ideal é aquela que gera maiores benefícios com os menores riscos avaliando a dose/eficácia e a dose/toxicidade (BRUNTON, CHABNER, 2011). O quantitativo de pacientes para participar dessa fase é de 100 a 400 voluntários, em um período de estudo de um a três anos (GARCIA *et al.*, 2001).

A fase III, também denominada de ensaio clínico, é o padrão-ouro de análise de um medicamento para um tratamento específico. Isso se torna verdadeiro, uma vez que o número amostral é maior, podendo ser de milhares de pessoas, e o período de estudo é maior. Esse estudo tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança do novo tratamento frente às alternativas existentes no mercado (LIMA *et al.*, 2003).

A escolha amostral é de extrema importância, pois os participantes de pesquisa devem representar a epidemiologia da doença, de forma geral. Esses participantes são distribuídos aleatoriamente em diferentes grupos, um grupo receberá o tratamento teste, enquanto o outro receberá o comparador. Ao término do estudo, os grupos são comparados, estatisticamente, para verificar se existe superioridade ou não-inferioridade do medicamento investigacional com o seu comparador. Essa é fase da pesquisa clínica que é mais realizada no Brasil (ZUCCHETTI, MORRONE, 2012).

O desenho dessa fase é padronizado e, normalmente, é randomizado, controlado e duplo cego. Ensaio randomizado são aqueles nos quais existe um programa matemático que distribui os participantes que aceitaram participar da pesquisa nos grupos, para que possam receber diferentes tipos de tratamento. Controlar um estudo significa que todos os aspectos da pesquisa serão controlados: exames, ambiente controlado, dados coletados, entre outros aspectos. O cegamento, refere-se ao não conhecimento dos participantes, investigador do estudo (duplo cego) e o estatístico (triplo cego) do tipo de tratamento que cada grupo participante estará recebendo (ESCOSTEGUY, 1999).

Os aspectos mais importantes para o sucesso de ensaio clínicos, dessa forma, são possuir critérios de seleção (inclusão e exclusão) adequados, um ambiente ético, seguindo as Boas Práticas Clínicas – BPC e equipe capacitada.

A última fase em uma pesquisa clínica é a fase IV. Ela também é denominada de fase de pós-comercialização. Dependendo dos resultados da fase III, o produto pode ser

registrado e comercializado para os pacientes, de uma forma não controlada. Diante disso, a fase IV encarrega-se de coletar informações relevantes sobre essa experiência do produto no mercado como um todo, atingindo um número muito maior de pessoas.

Nesse sentido, surgem novas informações a respeito desse produto considerando eventos adversos, interações medicamentosas, ajuste de posologia (dose), uso em pacientes com outras doenças específicas, uso em populações especiais (hepatopatias, comprometimento renal, idosos, gestantes, lactantes, uso pediátrico etc.) (PESTANA *et al.*, 2006).

Além disso, esse cuidado em realizar o acompanhamento e monitoramento no mercado brasileiro é uma demanda regulatória. De acordo com a Resolução nº 04/2009, é preciso que todos os detentores de registro de medicamentos no Brasil façam o acompanhamento de seus produtos no mercado, notificando a Anvisa, caso qualquer desvio ou informação nova relevante seja encontrada (ANVISA, 2009). Dessa forma, o objetivo principal da farmacovigilância é acompanhar a segurança e eficácia do produto na realidade de mercado.

Diante ao exposto, segue quadro resumo da pesquisa clínica em suas diferentes fases e com cada uma de suas particularidades.

Tabela 1 – Fases da pesquisa clínica e suas particularidades

Fase Clínica	Objetivo	Participantes*	Percentual de aprovação em cada fase (%)
Fase I	Definição do perfil de segurança (eventos adversos) com diferentes doses.	20-100	70

Fase II	Ampliação da avaliação do perfil de segurança. Determinação da frequência de administração e posologia baseada em estudos farmacocinéticos. Avaliação inicial da eficácia (voluntários doentes). Avaliação de interações e fatores que afetam o uso da nova droga (idade, sexo, alimentação, outras drogas concomitantes, doenças preexistentes ou concomitantes).	100-400	33
Fase III	Aplicação da avaliação da eficácia do novo medicamento em comparação com o tratamento padrão ouro ou placebo (podem ser testadas posologias diferentes). *Ampliação da avaliação do perfil de segurança, de interações e fatores que afetam o uso da nova droga (idade, sexo, doenças preexistentes ou concomitantes).	1000-3000	25-30
Fase IV	Identificação de eventos adversos relacionados ao uso mais prolongado ou de interações medicamentosas com uso clínico em larga escala (farmacovigilância).	-	-

* a depender da doença estudada.

Fonte: Adaptado de PESTANA et al., 2006; GARCIA et al., 2001.

2.2 MARCO REGULATÓRIO DA PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL

O arcabouço legislativo brasileiro a respeito de pesquisa clínica divide-se em duas principais vertentes: ética e técnica.

As informações éticas foram as primeiras que surgiram no cenário brasileiro, tendo em vista todo o cenário mundial que se construiu após a segunda guerra. Dessa forma, era necessário que o Brasil tivesse suas próprias regras éticas para evitar que sua população ficasse exposta a possíveis danos recorrentes da pesquisa clínica.

Em 1988, o Conselho Nacional de Saúde publicou a Resolução nº 1. Essa resolução tinha por objetivo normatizar a pesquisa na área de saúde e trouxe, pela primeira vez, a figura do comitê de ética, o qual seria responsável pela aprovação e acompanhamento da pesquisa. Além disso, essa normativa trouxe princípios éticos a serem aplicados nos estudos como: Ser adequada aos princípios científicos e éticos que a justifiquem; estar fundamentada na experimentação prévia realizada em animais, em laboratórios ou em outros fatos científicos; ser realizada somente quando conhecimento que se pretende obter não possa ser obtido por outro meio; prevalecer sempre as probabilidades dos benefícios esperados sobre os riscos previsíveis; entre outros (MS, 1988).

A Resolução nº 196/1996, também de natureza bioética, aprovava diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Essa resolução trouxe termos e definições relacionados à pesquisa clínica, citou pela primeira vez o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE e sua composição, competências e formação da Conep e CEPs, protocolo de pesquisa e considerações sobre o risco e benefício em ensaios clínicos (MS, 1996).

Em 2012, essa resolução foi substituída pela Resolução nº 466, que é a resolução sobre bioética atualmente vigente no Brasil. De forma geral, essa normativa trata da criação dos CEPs e da Conep e suas atribuições, requisitos para o projeto de pesquisa, como: experiência prévia em animais, análise risco-benefício, justificativa quanto ao uso de placebo, entre outros; termos e definições pertinentes ao tema, necessidade de comunicação dos patrocinadores às autoridades sanitárias, TCLE e sua obtenção, protocolo de pesquisa e sua organização, fluxo de aprovação ética, entre outros aspectos (MS, 2012).

O CNS publicou em 1997, a resolução nº 251 que versa sobre pesquisa envolvendo seres humanos com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Essa normativa trouxe as responsabilidades do pesquisador, atribuições do CEP e informações sobre do protocolo de pesquisa (MS, 1997).

Outras legislações também foram publicadas pelo CNS de 1999 a 2018. A Resolução nº 292/1999 é referente à área específica sobre pesquisas em seres humanos, coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e as que envolvam remessa de material biológico para o exterior. A Resolução nº 340/2004 aprova as diretrizes para análise ética e tramitação dos projetos de pesquisa da área temática especial de genética humana. A Resolução nº 421/2009 institui a reestruturação na composição da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP. A Resolução nº 446/2011 define a composição da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. A Resolução nº 506/2016 aprova o processo de acreditação de Comitês de Ética em Pesquisa que compõem o Sistema CEP/CONEP. A Resolução nº 563/2017 que regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo a protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras. A Resolução nº 580/2018 que estabelece as especificidades éticas das pesquisas de interesse estratégico para o Sistema Único de Saúde (SUS). Algumas dessas resoluções serão abordadas mais à diante nesse trabalho.

Nesse cenário ético, surgem duas instâncias fundamentais: CEP e Conep. As instituições de pesquisa podem ter seu próprio CEP, desde que sigam as regras da Conep. Os CEP avaliam os projetos de pesquisa e, em alguns casos, esses protocolos seguem para análise complementar da Conep. O objetivo principal dessa análise é proteger o participante de pesquisa, a equipe, a instituição, a sociedade e o meio ambiente (ALVARENGA, 2011).

A Conep é uma instância colegiada de natureza consultiva, deliberativa, normativa e educativa (WERNER; VELHO, 2008). Os projetos das seguintes áreas temáticas necessitam da avaliação da Conep: genética humana, reprodução humana, equipamentos ou dispositivos terapêuticos novos ou não registrados no Brasil, novos procedimentos terapêuticos invasivos, estudo com população indígena, organismos geneticamente modificados ou células-tronco ou organismos que representem alto risco coletivo e coordenação e/ou patrocínio de fora do país, exceto os de copatrocínio do governo brasileiro. Também são encaminhados para a Conep aqueles protocolos os quais

os CEP julgarem necessários; cuja a instituição proponente seja o MS ou projetos que não tenham instituição proponente (Conep escolhe um CEP para avaliar) (MS, 2012).

Para encaminhar o projeto de pesquisa para o sistema CEP/Conep é necessário cadastrar os documentos por meio da Plataforma Brasil, que é um sistema computadorizado que integra todos esses participantes de análise ética (PLATAFORMA BRASIL, 2019).

A análise técnica, ou seja, do desenho do estudo, estatística, amostra, população estudada, critérios de inclusão e exclusão, entre outros quesitos, é realizada pela Anvisa. A Anvisa é a autarquia, criada pela Lei 9.782/1999, que tem a função de proteger a saúde da população brasileira por meio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados. Nos ensaios clínicos, cabe à Anvisa avaliar tanto o protocolo como sua execução para liberação ou não do registro do produto investigado, assim como renovação desse registro (FEIJÓ *et al.*, 2018).

A primeira RDC que versava sobre esse tema foi a Resolução nº 219/2004, ela apresentava o regulamento para elaboração de dossiê de pesquisa clínica para a obtenção de um comunicado especial - CE, que é o documento necessário para importação de produtos com a finalidade de serem utilizados na pesquisa clínica (ANVISA, 2004).

A Resolução nº 39/2008 revogou a Resolução nº 219/2004. Essa normativa que dispunha das regras para aprovar a realização de pesquisas clínicas no Brasil, trazia informações sobre o tipo de documentação que deveria ser apresentada a Agência, regras para elaboração de dossiês de pesquisa clínica e obtenção do CE atualizadas (ANVISA, 2008).

Essa resolução foi revogada pela atual regra de pesquisa clínica com medicamentos no Brasil, elaborada pela Anvisa, a Resolução nº 09/2015. Nesse mesmo ano, foi publicada a Resolução nº 10/2015 que também versa sobre pesquisa clínica no Brasil, no entanto, o foco são os produtos para saúde.

A Resolução nº 09/2015, conforme já citado anteriormente, trouxe a ideia do DDCM. Esse documento é considerado um histórico completo da pesquisa clínica no Brasil de um determinado produto. Ele apresenta documentos como registro do estudo em outros países, aprovações éticas, brochura do investigador e os protocolos clínicos

para cada tipo de estudo realizado com o medicamento. Além disso, são apresentadas informações relevantes sobre as atribuições de cada participante da equipe, principalmente, do investigador e patrocinador do estudo (ANVISA, 2015).

Todo esse controle ético e técnico, realizado por essas principais instâncias: CEP/Conep e Anvisa são de fundamental importância para o controle da pesquisa clínica, como um todo, desde sua concepção ética até o seu andamento efetivo. Vale ressaltar que, caso qualquer desvio ético ou técnico seja identificado no curso do estudo, a pesquisa pode ser interrompida, definitivamente, ou até a apresentação de esclarecimentos, sendo os responsáveis por esses desvios punidos em civil e criminalmente.

2.3 BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS – BPC

Após as descobertas de verdadeiros atos de crueldade contra a humanidade, em pesquisas clínicas, algumas normativas foram criadas para que fosse possível evitar que esses eventos voltassem a acontecer. Casos de grande repercussão, como testes em campos nazistas e o estudo de sífilis em Tuskegee, levaram a elaboração de normas internacionais que versam sobre a segurança do paciente em ensaios clínicos como o Código de Nuremberg, Declaração de Helsinque e Relatório de Belmont (SINGH, 2015).

O código de Nuremberg, 1947, trouxe, pela primeira vez, princípios éticos que deveriam ser considerados em pesquisas com seres humanos. Dentre esses princípios é possível citar a preocupação com o consentimento voluntário do participante ser embasado em dados animais prévios, apresentar benefícios evidentes para a população, o risco não pode ser maior que o benefício, pessoas qualificadas devem realizá-lo e o estudo deve ser finalizado caso se observe grande risco ao paciente (NUREMBERG, 1947).

A Declaração de Helsinque, surge em 1964, como a declaração para orientação de médicos quanto a pesquisa biomédica envolvendo seres humanos. Nesse documento, novos princípios são apresentados cujo objetivo continua sendo salvaguardar a segurança dos participantes de pesquisa. Entre as novas contribuições, pode-se citar o cuidado com a guarda de informações provenientes da pesquisa clínica, devem ter assegurados os melhores métodos diagnósticos ou terapêuticos comprovados, recusa do paciente em participar de um estudo nunca deve interferir na relação médico-paciente, o protocolo de pesquisa deve sempre conter uma declaração sobre as considerações éticas envolvidas e

indicar que os princípios enunciados nesta Declaração serão obedecidos, em qualquer pesquisa com seres humanos, cada participante em potencial deve ser adequadamente informado sobre os objetivos, métodos, benefícios previstos e potenciais perigos do estudo, o incômodo que este possa acarretar. Deve ser informado de que é livre para retirar seu consentimento em participar, a qualquer momento. O médico deve então obter o consentimento pós-informação do participante dado livremente, de preferência por escrito, entre outras considerações (HELSINQUE, 1964).

Em 1979, surge o relatório de Belmont que, mais uma vez, foi uma inovação no cenário ético da pesquisa com seres humanos (BELMONT, 1979). Nele foram eleitos três princípios orientadores básicos para a pesquisa envolvendo seres humanos: a) respeito pelas pessoas; b) beneficência; c) justiça (LOPES, 2014). Esses três princípios estão relacionados, mais uma vez, com o cuidado que os responsáveis pela pesquisa precisam ter com aqueles que aceitam fazer parte desse tipo de estudo.

Considerando essas três normativas apresentadas, elas possuem um ponto em comum: foram idealizadas em reuniões e contaram com a participação de diversos países em suas discussões, com a finalidade de elaborá-las. Nesse sentido, é possível perceber um esforço mundial em tentar criar regras que possam ser aplicadas por todos de forma harmonizada.

Além disso, com o crescimento da indústria farmacêutica, seu interesse foi o de alcançar cada vez mais novos mercados, na intenção de expandir seu alcance a nível mundial. Contudo, esses interesses esbarravam em diversas divergências regulamentares entre os países, causando entraves burocráticos, levando a necessidade de retrabalhos para que fosse possível uma comercialização a nível mundial.

Diante disso, surge em 1990 o Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH) que é o único em reunir as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica para discutir os aspectos científicos e técnicos do registro de medicamentos. O ICH evoluiu gradualmente, para responder à face cada vez mais global do desenvolvimento de medicamentos (ICH, 2019).

A missão do ICH é conseguir a maior harmonização possível com a finalidade de permitir que apenas medicamentos de qualidade, segurança e eficácia comprovadas sejam desenvolvidos e registrados em diversos países (ICH, 2019).

O ICH atualmente possui um capítulo específico, o E6, que é voltado para as boas práticas clínicas, estabelecido em 1996. Esse capítulo foi desenvolvido, com a finalidade de normatizar e harmonizar a condução de ensaios clínicos. As BPCs são um padrão de qualidade científica e ética para a condução completa de uma pesquisa clínica. É preciso que os patrocinadores e investigadores sigam essas recomendações para que o estudo possa apresentar confiabilidade e segurança para os participantes.

O capítulo de BPC do ICH traz diversos princípios fundamentais para harmonização e confiabilidade nos ensaios clínicos. Esses princípios são a adesão à Declaração de Helsinque e outras exigências regulatórias, análise de risco-benefício demonstrando, claramente, que o benefício supera o risco; o bem-estar do paciente deve prevalecer em relação ao benefício da ciência e da sociedade, deve existir informação prévia sobre o medicamento teste que justifique a realização do ensaio clínico, devem existir protocolos claros e detalhados sobre o estudo, o estudo deve ser aprovado por um Comitê de Ética independente, o médico deve ser responsável pelos cuidados e decisões relacionadas ao paciente, a equipe participante do estudo deve ser qualificada, o consentimento livre esclarecido deve ser obtido antes do estudo de forma voluntária, a confidencialidade das informações devem ser protegidas, os produtos investigacionais devem ter sido fabricados de acordo com as Boas Práticas de Fabricação – BPF e sistemas que garantam a qualidade, de todos os aspectos do estudo, devem ser implementados (ICH, 2019).

O ICH foi criado, inicialmente, por países desenvolvidos: Estados Unidos, Canadá e Japão. O Brasil começou a fazer parte desse grupo em 2016, mas ainda não conseguiu harmonizar todos os aspectos necessários e elencados pelo grupo (SINGH, 2015), apesar de crescentes esforços de harmonização, como, por exemplo, a nova resolução que trata sobre Boas Práticas de Fabricação - Resolução nº 301/2019 (ANVISA, 2019). Diante disso, os países emergentes sentiram necessidade de também possuírem um regulamento próprio, por conta de suas particularidades e vulnerabilidade de sua população frente a estudos feitos nesses países por patrocinadores de países desenvolvidos.

Nesse sentido, surge, em 2005, o Documento das Américas. Esse documento traz diretrizes operacionais para o consentimento informado, auto-avaliação dos comitês de ética independentes, guias operacionais para os comitês de ética e guias de auditorias (DOCUMENTO DAS AMÉRICAS, 2005).

Esse documento traz que as BPCs são padrão para o planejamento, condução, realização, monitoramento, auditoria, registro, análise e relato de ensaios clínicos que fornece a garantia de que os dados e os resultados relatados têm credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes de pesquisa estão protegidos (DOCUMENTO DAS AMÉRICAS, 2005). Dessa forma, é preciso que essas regras e exigências sejam aplicadas na rotina da pesquisa clínica, desde o local do estudo até a assistência dada os pacientes.

Com a finalidade de melhor aplicar as regras presentes nos documentos que trazem informações sobre as BPCs, é preciso que protocolos escritos sejam elaborados com a finalidade de nortear os procedimentos necessários nesse tipo de estudo pelos centros de pesquisa. Além disso, é preciso que esses procedimentos operacionais padrões – POP estejam disponíveis em possíveis auditorias internas ou externas.

De acordo com a Instrução Normativa – IN 20/2017, publicada pela Anvisa, é disposto que essa agência irá realizar inspeções de BPC. Ela será realizada por servidores do quadro efetivo da Anvisa, devidamente identificados e habilitados, respeitadas as atribuições e competências inerentes aos referidos cargos. Essa inspeção poderá gerar interrupção ou até cancelamento do estudo. Diante disso, o patrocinador e/ou Organização Representativa de Pesquisa Clínica – ORPC devem seguir todas as regras de BPC para que o estudo possa ser continuado sem maiores intercorrências (ANVISA, 2017).

2.4 USO DE PLACEBO EM ENSAIOS CLÍNICOS

A modalidade de comprovação de eficácia e segurança por meio de ensaios clínicos permite o uso de placebos na comparação com os medicamentos que estão sendo estudados. De acordo com a Resolução nº 9/2015 placebos são “formulações sem efeito farmacológico, administradas ao participante do ensaio clínico com a finalidade de mascaramento ou de ser comparador” (ANVISA, 2015).

Apesar de existir, em alguns casos, um efeito de melhora observado no participante da pesquisa, com o uso de placebo, ele continua sendo um produto inerte, sem adição de princípio ativo, então sua “ação” fica adstrita a manifestações psicológicas. Dessa forma, o “efeito placebo” não justifica o uso desse produto como comparador, em

um estudo clínico, pois o placebo não possui atividade farmacológica comprovada que possa realmente interferir na progressão da doença.

A Resolução n.º 466/12 prevê as condições para o uso do placebo nos ensaios:

A pesquisa clínica deve ter plenamente justificadas, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e de necessidade metodológica, sendo que os benefícios, riscos, dificuldades e efetividade de um novo método terapêutico devem ser testados, comparando-o com os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos atuais. Isso não exclui o uso de placebo ou nenhum tratamento em estudos nos quais não existam métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento (MS, 2012).

O uso de placebos no estudo clínico constitui uma ferramenta metodológica muito usada, inclusive atualmente, pois eles têm a função de controle negativo durante a pesquisa clínica. Os placebos são geralmente produtos com as mesmas características físicas que os medicamentos que serão testados e administrados, sem possuir, contudo, o efeito terapêutico. O fato de esse produto ser “idêntico” ao medicamento que se quer testar é de fundamental importância para permitir o cegamento do estudo. Ou seja, o participante da pesquisa e o pesquisador não sabem quem está fazendo uso de placebo ou do medicamento experimental. As respostas serão analisadas para verificar se o medicamento em questão terá um efeito superior em relação ao participante da pesquisa que não segue nenhum tratamento. A comparação entre o medicamento teste e um controle é imprescindível para avaliar se o novo tratamento trará mais benefícios ao paciente e o conhecimento dos riscos (PARENTE, 2011).

Essa questão apresenta um debate ético muito importante, pois caso haja um tratamento disponível para aquela doença esse deveria ser usado. Além disso, se existir um “padrão-ouro” de tratamento, por regra, esse deve ser utilizado como controle. Uma vez que, a segurança do paciente é o mais importante (PARENTE, 2011).

No Brasil, está no plenário para votação o Projeto de Lei (PL) n.º 200 de 2015, que traz várias alterações no cenário da pesquisa clínica, entre elas, a possibilidade de apresentação de uma justificativa metodológica para validar a execução de pesquisa clínica com placebo (SENADO, 2015). Podendo tornar mais fácil a aprovação de estudos clínicos que fazem uso desses produtos como comparadores.

O Conselho Nacional de Saúde, por meio de sua Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, entende que o uso de placebos deve ficar restrito para os casos em que não

existam medicamentos consagrados para determinada doença. Essa Comissão apresentou seu posicionamento por meio de uma carta aberta à sociedade denominada “Projeto de lei nº 200/2015: Um desserviço à sociedade brasileira”. Nessa carta foi colocado que o placebo (“pílula de farinha”) às vezes é usado em pesquisas por questões científicas (CNS, 2015). O Conselho Nacional de Saúde e o Conselho Federal de Medicina permitem o uso de placebo em pesquisas científicas no Brasil, desde que não haja tratamento disponível para determinada doença, em consonância ao Código de Ética Médica, o Conselho Federal de Medicina proíbe os médicos brasileiros de participarem de estudos com placebo quando há tratamento disponível para uma doença (CFM, 2008).

Dessa forma, é preciso avaliar de forma crítica que tipo de justificativa pode ser utilizada com a finalidade de uso de placebo em uma pesquisa clínica. Lembrando que, para essa análise, é preciso considerar que a segurança do participante da pesquisa sobrepõe-se aos interesses da ciência, sociedade e patrocinadores.

2.5 POPULAÇÕES ESTUDAS NOS ENSAIOS CLÍNICOS - A VULNERABILIDADE DO PARTICIPANTE DE PESQUISA

Se um estudo clínico for aprovado por comitês de ética logo se pode inferir que esse estudo não fere os princípios éticos básicos, como, por exemplo, dignidade humana do indivíduo participante do estudo. E, principalmente, que não trará prejuízos à saúde desse participante da pesquisa.

Assim, para concretizar essa pesquisa, são captados indivíduos dispostos a participar de um estudo clínico e também dispostos a ficarem em uma posição de vulnerável.

Na *Declaração de Helsinque* os vulneráveis necessitam de proteção especial (HELSINKI, 1964). Já nas Diretrizes Éticas Internacionais de Pesquisa entende sobre o tema:

Pessoas vulneráveis são pessoas relativa ou absolutamente incapazes de proteger seus próprios interesses. De modo mais formal, podem ter poder, inteligência, educação, recursos e forças insuficientes ou outros atributos necessários à proteção de seus interesses (CIOMS, 2003).

Logo, a vulnerabilidade não está vinculada apenas a capacidade intelectual, mas também a outros fatores que podem interferir na sua decisão para se proteger de todo perigo eminente.

Nesta mesma linha, a Resolução CNS nº 466/2012 define vulnerabilidade como:

Estado de pessoas ou grupos que, por quaisquer razões ou motivos, tenham a sua capacidade de autodeterminação reduzida ou impedida, ou de qualquer forma estejam impedidos de opor resistência, sobretudo no que se refere ao consentimento livre e esclarecido (BRASIL, 2012).

Se colocar em uma posição de vulnerável, não precisa necessariamente se restringir a um indivíduo. Ela pode atingir grupos de pessoas, uma vez que estes se encontram nas mesmas situações, ou seja, se deixar nas mãos de outros, abnegar do controle de sua saúde e desconhecer os fatos envolvido durante o período do estudo.

A falta de conhecimento das informações não é a única condição para ser considerado vulnerável, mas também as condições físicas e financeiras; pois a sua saúde pode não estar em perfeitas condições. Além disso, dependendo da situação, a participação em um estudo de pesquisa é a única oportunidade de ter acesso a um tratamento, pois nem sempre serviços de saúde estão disponíveis (GUILHEM et al, 2005; MORAIS et al, 2010). Esta situação só vem ratificar a definição dada por Kottow apud Arán & Peixoto (2007), *o ser humano é frágil por natureza e existe a necessidade de protegê-lo de situações não benéficas a sua saúde*.

A proteção dos participantes da pesquisa não é uma preocupação recente, mas o termo vulnerável sim; assim a preocupação crescente com a proteção dos indivíduos fez com que na Declaração Universal de Bioética e Direitos Humanos a vulnerabilidade ganhasse o status de princípio, conforme previsto no seu artigo 8º:

A vulnerabilidade humana deve ser levada em consideração na aplicação e no avanço do conhecimento científico, das práticas médicas e de tecnologias associadas. Indivíduos e grupos de vulnerabilidade específica devem ser protegidos e a integridade individual de cada um deve ser respeitada (UNESCO, 2005).

Para resguardar o indivíduo participante de uma pesquisa clínica, a legislação exige a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), condição obrigatória para a validade do estudo. O TCLE tem por objetivo informar o participante

da pesquisa dos possíveis riscos que podem ocorrer durante a pesquisa, no entanto, isto não significa que ao consentir a sua participação minimiza a sua situação de vulnerável. Essas informações nem sempre são suficientes para o participante da pesquisa estar ciente dos riscos que podem causar o estudo do qual está participando. Vale destacar que pela norma, Resolução nº 466/2012, em estudo com placebo, o TCLE deve informar de que o indivíduo poderá ser incluído no grupo com o placebo, mas somente isso não basta para excluir a vulnerabilidade do participante (BRASIL, 2012). Estes indivíduos aceitam sujeitar-se a essas experiências na esperança de cura ou melhora na qualidade de vida. Desta forma, um estudo com a administração de placebos, quando existe um tratamento alternativo, durante o estudo clínico, evidencia a vulnerabilidade do participante da pesquisa e o desrespeito à vida humana.

A obrigatoriedade da assinatura do TCLE reforça a necessidade de proteção ao participante de pesquisa, isto é, defender o vulnerável, o mais frágil dessa relação (HOSNE, 2009). Ainda que este seja beneficiado pelo projeto de pesquisa, continua necessitando de proteção.

Dessa forma, o indivíduo pode encontrar-se vulnerável devido à fragilidade inerente do ser humano, seja em decorrência a sua saúde, seja em decorrência de sua condição social ou intelectual. Nessa situação o indivíduo necessita de mais cuidados e proteção devido a sua capacidade limitada. Então, como voluntário em um projeto de pesquisa, o indivíduo deve ser protegido, as informações precisam ser claras e os riscos minimizados. Pelo exposto, esse trabalho visa acompanhar as principais etapas em uma pesquisa clínica que podem trazer prejuízos para o participante, na tentativa de aprontar deficiências e apresentar melhorias ao processo, como todo.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral:

Avaliar os aspectos relacionados à segurança dos participantes de pesquisa em diferentes cenários e etapas da pesquisa clínica no Brasil frente ao arcabouço regulatório e aos estudos clínicos realizados no país.

3.2. Específicos:

- Analisar o tipo de desenho de um estudo clínico, principalmente, no que tange o uso de placebo em ensaios clínicos publicados quanto ao tipo de financiamento, resultados e uso de placebo na pesquisa clínica;
- Avaliar a relevância e a aplicabilidade do TCLE, no formato eletrônico, no país.
- Descrever o cenário atual da pesquisa clínica no Brasil: atratividade de estudos, legislação nacional e registro de medicamentos no Brasil com base em ensaios clínicos internacionais;
- Identificar e analisar as implicações éticas e legais envolvidas no acesso a medicamentos sem registro no Brasil, principalmente, no pós ensaio clínico;

4. METODOLOGIA

Este trabalho foi baseado em uma análise das etapas que os participantes de pesquisa passam antes, durante e depois da realização de um ensaio clínico. Para isso, a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 foi analisada, criticamente, para a identificação das principais etapas críticas do processo de pesquisa clínica para a segurança dos participantes de pesquisa (BRASIL, 2012).

A partir dessa análise, foi possível desenvolver quatro capítulos para discutir os principais pontos relacionados à segurança dos participantes brasileiros na pesquisa clínica. Dessa forma, para desenvolvimento da análise, o estudo compreendeu quatro fases, com metodologias específicas, como descrito a seguir, considerando a trajetória de segurança do participante de pesquisa em um ensaio clínico.

Em primeiro momento, o grupo de pesquisa, de forma geral, precisa definir um protocolo para o ensaio clínico. Esse protocolo precisa ser muito bem embasado, eticamente correto e de aplicação viável. Dessa forma, a definição do desenho do estudo clínico é de fundamental importância (BRASIL, 2012). É preciso se preocupar com o desenho do estudo em si e um dos pontos éticos mais debatidos sobre o delineamento da pesquisa é o uso do placebo (PARENTE, 2011).

Diante dessa primeira etapa do estudo, a primeira fase do estudo foi analisar o uso de placebo em ensaios clínicos. E, para isso, utilizou-se a revisão sistemática da literatura. Foram pesquisados artigos nas bases de dados PubMed, Embase, Cochrane, LILACS (BVS), Web of Science e Scopus usando uma combinação de termos MESH e palavras-chave ("ensaios clínicos"; "placebo"; "drogas", "produtos farmacêuticos", "revisão sistemática"). Dois revisores fizeram a análise dos resumos (fase I) e dos textos completos (fase II), seguindo o que foi definido como critério de inclusão e exclusão, de acordo com os padrões da Cochrane.

Após a definição do desenho do estudo e aprovação do protocolo pelo comitê de ética, o participante de pesquisa, que aceitar participar do estudo, precisará assinar o chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE. Esse termo precisa ser muito bem escrito e de fácil compreensão para o leitor, independente de seu conhecimento técnico ou nível de instrução (BRASIL, 2012).

Nesse sentido, a etapa 2 desse estudo apresentou como objetivo o desenvolvimento de um vídeo que foi aplicado aos participantes de pesquisa na forma de TCLE eletrônico. Aos participantes que foram incluídos nessa análise, foi aplicado um questionário para avaliação desses participantes quanto ao entendimento e melhor adesão à pesquisa clínica. Dessa forma, foi realizada uma análise quali-quantitativa baseada nas repostas dos entrevistados para verificar a adequabilidade e viabilidade da aplicação do e-TCLE no Brasil.

Alguns ensaios clínicos têm como objetivo o registro final ou o aprimoramento do medicamento no país, para que ele esteja disponível para o consumo no mercado local. Nesses casos, além das aprovações éticas, aprovações técnicas junto ao órgão regulador do Brasil, a Anvisa, são necessárias. Nesse sentido, a avaliação do impacto das legislações técnicas de pesquisa clínica no país também precisam ser consideradas para a total segurança dos participantes de pesquisa, incluindo o registro do medicamento (Anvisa, 2015).

Dessa forma, na etapa 3, com o objetivo de caracterizar os ensaios clínicos de fase III, com medicamentos, realizados no Brasil, a partir da publicação da Resolução nº 9, de 20 de fevereiro de 2015 da Anvisa, foi realizado um estudo exploratório e descritivo dividido em três partes: (1) análise quantitativa pré e pós Resolução nº 9/2015; (2) análise da população participante de ensaio clínico que embasou registros de medicamentos; (3) caracterização dos ensaios clínicos realizados no Brasil.

Depois da avaliação ética e técnica completa de ensaios clínicos, faz-se necessário avaliar a disponibilidade de medicamentos fora do âmbito da pesquisa clínica, ou seja, em programas de acesso expandido, uso compassivo e pós estudo (Anvisa, 2013; BRASIL, 2012).

Na última etapa parte do trabalho, foi realizada uma revisão narrativa para tratar sobre a situação do país relacionada ao acesso a medicamentos sem registro. Na revisão narrativa o objetivo do trabalho é apresentar o estado da arte, ou seja, o panorama atualizado sobre aquela temática sob a ótica do pesquisador, considerando análise da literatura publicada em livros, artigos de revista impressas e/ou eletrônicas na interpretação (ROTHER, 2007). Será realizada busca com palavras chaves pré-definidas e elaborados dois artigos sobre as temáticas de registro de medicamentos com pesquisas internacionais e acesso pós estudo. A metodologia aplicada para essas revisões será a

pesquisa bibliográfica, com estudo descritivo que analisou normativas, legislações e artigos científicos sobre os temas. As bases de dados de pesquisa serão SciELO Citation Index (Web of Science); Medline via Pubmed; Google Acadêmico; Scopus; LILACS. As palavras chaves serão utilizadas na língua português, inglês e espanhol.

5. RESULTADOS

Considerando cada um dos pontos principais apresentados na metodologia, tendo em vista a jornada do participante da pesquisa e sua segurança, os resultados estão dispostos em cada um dos capítulos presentes nesse estudo.

Figura 1 – Análise dos principais pontos críticos das pesquisas clínicas no Brasil.



Figura autoral

Os dados obtidos para cada capítulo serão apresentados na forma de artigos e encaminhados para periódicos nacionais e internacionais.

CAPÍTULO 1: REVISÃO SISTEMÁTICA: USO DE PLACEBO EM PESQUISA CLÍNICAS E DESFECHOS DE QUALIDADE

Resumo

Objetivo Investigar se o uso de placebo em ensaios clínicos facilita a obtenção de resultados positivos em relação à eficácia em comparação com drogas sintéticas e a relação desse tipo de desenho de estudo e o patrocínio da indústria farmacêutica, bem como verificar se as justificativas para esse uso são consideradas eticamente aceitáveis. **Metodologia** Foram pesquisadas as bases de dados PubMed, Cochrane, LILACS (BVS), Web of Science, Scopus, Proquest (Dissertação e Teses), OpenGrey e Google Scholar. A busca ocorreu em junho de 2018, com atualização em maio de 2019, e nenhum período de limitação foi estabelecido. Dois autores independentemente extraíram os dados e os desacordos foram resolvidos por consenso. **Resultados** 31 estudos foram incluídos. A maioria dos estudos (n = 23) apresentou resultados positivos para o medicamento sintético em comparação com o placebo. A intervenção teve 1,38 vezes mais chances de apresentar resultados positivos quando comparada ao placebo. Estudos patrocinados pelas indústrias farmacêuticas foram mais propensos a ter resultados positivos favorecendo o medicamento patrocinado (1,79 vezes a mais), quando comparado com outros tipos de financiamento. Em relação à justificativa para o uso de placebo no estudo, a droga sintética apresenta melhores resultados quando o uso do placebo não apresenta justificativa eticamente aceitável. Nenhum dos 31 estudos apresentou qualidade reduzida, de acordo com o risco de viés da Cochrane. **Conclusão** O resultado demonstra que o medicamento experimental apresenta superioridade de eficácia, quando comparado ao placebo. Os resultados foram mais favoráveis à intervenção quando a indústria farmacêutica foi a patrocinadora dos estudos.

1.1 Introdução

Para comercializar um medicamento, deve-se primeiro avaliar se o produto é seguro e eficaz para o tratamento da doença para a qual foi proposto. Para verificar estes requisitos, estudos clínicos em humanos são realizados em várias fases.

A avaliação de segurança está relacionada ao entendimento de que todo uso de drogas apresenta riscos, por isso, é necessário avaliar os riscos-benefícios de seu uso. A eficácia, no entanto, considera a capacidade do fármaco em alcançar os resultados de diagnóstico, profilaxia e /ou cura esperados para essa determinada molécula. Nesse sentido, o perfil de segurança e eficácia baseia-se em uma avaliação detalhada dos benefícios referentes aos riscos (FDA, 1998; ANVISA, GLOSSÁRIO).

A palavra placebo foi usada, no início dos anos 1960, para referenciar um produto que não apresentava atividade para tratar determinada condição. Esse produto poderia ser qualquer procedimento terapêutico que possuísse efeito no paciente, sintoma, síndrome ou doença (CRAEN et al., 1997) .

Além do produto considerado placebo, propriamente dito, tem-se o que é chamado de “efeito placebo”, esse fenômeno ocorre quando é obtido um resultado clínico a partir do uso de um produto sem princípio ativo. Esse fenômeno ainda é um mistério para a medicina moderna. Essa manifestação pode ser observada em diversos estudos, principalmente, naqueles onde são tratados sintomas como a dor (AMARAL et al., 2015).

Isso é explicado, por muitos autores, uma vez que o sintoma de dor está associado a manifestações psicológicas do indivíduo. Como descrito por DOURADO et al., as intervenções psicológicas, em especial as psicodinâmicas, devem se enquadrar entre as que auxiliam o sistema nervoso a modular a percepção do estímulo doloroso e ativar o sistema supressor de dor a habilitar o indivíduo para o seu enfrentamento. (DOURADO et al., 2004). Assim, é possível verificar o fator psicológico que o placebo pode ter em relação às pessoas que fazem uso desse produto.

Embora exista um efeito de melhoria observado na pesquisa, com o uso de placebo, este permanece sendo um produto inerte, sem a adição do princípio ativo,

portanto sua "ação" está vinculada às manifestações psicológicas. Assim, o "efeito placebo" não justifica o uso deste produto como comparador em um estudo clínico, pois o placebo não possui atividade farmacológica comprovada que possa interferir na progressão da doença (BENEDETTI et al., 2014).

No entanto, o uso de placebos em estudos clínicos ainda é uma ferramenta metodológica amplamente utilizada. São geralmente produtos com as mesmas características físicas dos medicamentos que serão testados e administrados, sem, no entanto, o efeito terapêutico natural dos mesmos. O fato de este produto ser "idêntico" ao medicamento testado é de fundamental importância para possibilitar que o estudo seja cegado (BENEDETTI et al., 2014).

Uma comparação entre os medicamentos novos e existentes ou um placebo é imperativa para avaliar os benefícios exclusivos do tratamento para o paciente e o conhecimento de seus riscos na fase III de um estudo de ensaio clínico.

Aqueles indivíduos no grupo de controle negativo, isto é, aqueles a quem o placebo é administrado, quando não existe justificativa ética para isso, são tratados como um mero objeto de pesquisa. Essa prática demonstra que não há a menor preocupação com a saúde dos participantes que estão dispostos a ajudar nesse estudo clínico para o desenvolvimento de um novo tratamento, contrariando todas as questões éticas delineadas nas Boas Práticas Clínicas (ARAN , PEIXOTO, AUGUSTO, 2007).

Em relação à Declaração de Helsinki da Organização Mundial da Saúde (OMS), o uso de placebo é aceito em algumas situações. Nos casos em que não existe intervenção comprovada para a doença, esse uso é aceitável, ou quando o uso de placebo não submeterá o participante a riscos adicionais de gravidade ou irreversibilidade em decorrência de não receber a intervenção mais comprovada. Cuidados extremos devem ser tomados para evitar o abuso desta opção (OMS, 1964).

Mesmo com a restrição ética, alguns estudos são realizados utilizando o placebo como comparador. Nesse sentido, as justificativas do uso do placebo devem ser discutidas e aceitas somente se os pacientes não forem expostos a riscos desnecessários. Para alguns autores, o único argumento ético para o uso de placebo é a inexistência de comparador, e para outros, existem dúvidas sobre os benefícios do uso de placebo em estudos de profilaxia (ANGELL, 1997). Os autores de alguns ensaios controlados com placebo acreditam que, se os pacientes não forem prejudicados, esses testes podem ser realizados

eticamente. Além disso, alguns estudos com controle ativo podem apresentar evidências não confiáveis da eficácia de uma nova terapia (TEMPLE, ELLENBERG, 2000). Nesse sentido, o foco deve estar nos benefícios para os pacientes.

Diante do exposto, é essencial investigar se o uso de placebo permite uma maior percepção de resultados positivos, em relação à eficácia, em comparação com drogas sintéticas orais. Além disso, é crucial avaliar a relação de seu uso e patrocínio da indústria farmacêutica e se a justificativa de uso é considerada eticamente aceitável.

1.2 Metodologia

O protocolo dessa revisão sistemática foi registrado na plataforma PROSPERO sob o número CRD42018110829.

Seleção dos estudos

As siglas utilizadas para essa pergunta foram PICO: participantes, intervenção, comparador e resultados (SANTOS et al., 2007). Para este estudo, a população foi a dos participantes de pesquisa, a intervenção foi placebo, o comparador foram drogas sintéticas orais e os resultados analisados foram a superioridade terapêutica, em eficácia, do medicamento experimental versus o placebo.

Ensaio clínico randomizado que preencheram todos os critérios de inclusão e passaram na análise dos critérios de exclusão foram avaliados em duas fases. Fase 1: leitura de todos os resumos e seleção dos estudos; fase 2: leitura do texto completo e preparo da revisão sistemática. Dois revisores independentes (JA-S e CF) avaliaram a qualidade dos ensaios e extraíram os dados seguindo a metodologia Cochrane padrão, discrepâncias resolvidas por um terceiro participante (DM). Sempre que necessário, contataram os autores dos artigos para obter informações adicionais.

Critérios de inclusão: estudos que possuíam apenas dois braços (placebo e droga sintética) administrados por via oral. Apenas estudos fase III, randomizados, duplo-cegos foram incluídos nesta revisão sistemática. Desfecho primário: Os resultados de interesse foram a eficácia dos medicamentos, efeitos adversos, efeito placebo e implicações éticas.

Critérios de exclusão: estudos publicados em alfabeto não latino, ensaios clínicos com dispositivos médicos e métodos diagnósticos, ensaios clínicos com drogas não sintéticas, ensaios clínicos não randomizados ou observacionais, estudos com apenas um

braço de intervenção ou mais de dois braços, ensaios clínicos com medicamentos não orais, via sublingual, mais de um ensaio clínico por artigo, estudos que apresentam drogas com outras formas farmacêuticas que não comprimidos e uso de outras drogas concomitantes com placebo.

Foram incluídos estudos que usaram drogas concomitantes com placebo, se os autores mencionassem expressamente que esses medicamentos não afetavam o resultado do estudo.

Estratégia de busca

Foram pesquisados artigos nas bases de dados PubMed, Cochrane, LILACS (BVS), Web of Science, bases de dados Scopus e Proquest (Dissertação e Teses), OpenGrey e Google Scholar para literatura cinza usando uma combinação de termos MESH e DeCs ("Clinical Trial [Publication Type]"; " Placebos", "Pharmaceutical Preparations", ; Treatment Outcome; "Synthetic Drugs") A busca ocorreu em junho de 2018 e atualizada em maio de 2019, não sendo estabelecido limite de período. A estratégia de busca completa no material suplementar desta revisão sistemática (Anexo 1.1).

Extração de dados

De cada estudo, foi extraído o desenho do estudo, número de braços, tipo de medicamento, doença, financiamento, localização, critérios de inclusão e exclusão e objetivo principal do estudo.

Ensaio clínicos randomizados que preencheram todos os critérios de inclusão foram avaliados em duas fases. Primeiro, triagem de todos os resumos e seleção de estudos; em seguida, leitura do texto completo e, caso não apresentem qualquer critério de exclusão, os dados foram extraídos para preparar a revisão sistemática. A lista de artigos excluídos encontra-se no Anexo 1.2.

Os autores desse artigo não receberam nenhum financiamento para realizar esta revisão e relataram não ter nenhum conflito de interesse.

Risco de viés

Em relação ao risco de avaliação de viés, os pesquisadores usaram a Ferramenta de risco de viés da Cochrane (HIGGINS et al., 2011) para analisá-los. Para avaliar os ensaios clínicos randomizados, foi aplicada a versão 2 da ferramenta de risco de viés

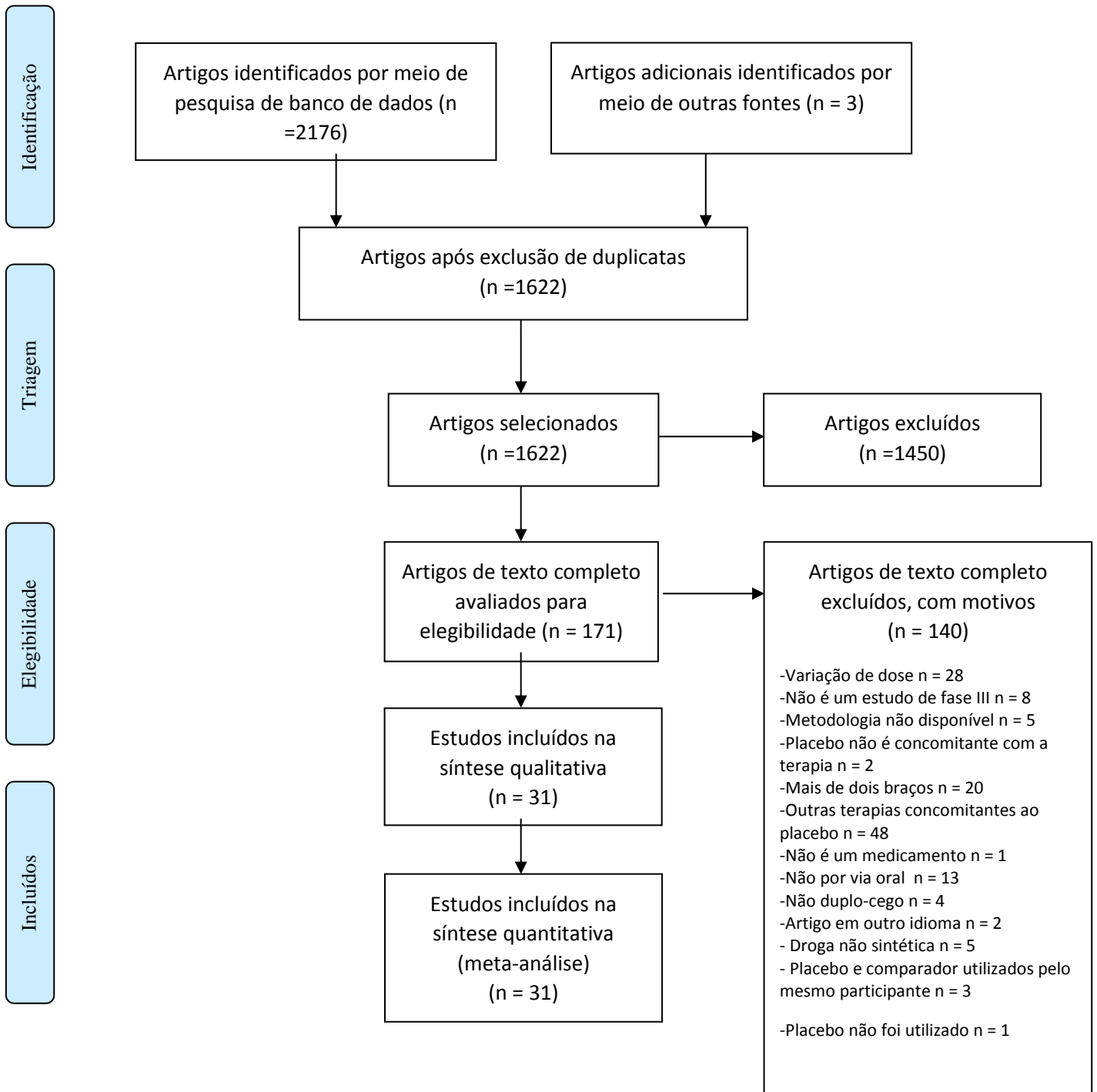
Cochrane para estudos randomizados (RoB 2). Os domínios RoB 2.0 são estruturados para avaliar o risco de viés no processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados de resultados perdidos, medição de resultados, seleção do resultado relatado e viés geral (HIGGINS et al., 2011). Em relação à classificação, o risco de viés foi avaliado como baixo, alto ou com algumas preocupações.

Meta-análise

O desfecho primário desta revisão foi a tendência de resultados positivos em relação ao medicamento sintético quando comparado ao placebo com intervalo de confiança de 95% (IC95%). O teste qui-quadrado foi utilizado em um valor de $p < 0,10$ para testar a heterogeneidade entre os estudos. O teste qui-quadrado é considerado um teste de baixa potência quando poucos estudos ou estudos de pequenas amostras são examinados para análise; portanto, com o intuito de ser mais conservador, optou-se por utilizar o $p < 0,10$ ao invés do padrão de $p < 0,05$ (HIGGINS et al., 2003). A heterogeneidade entre os estudos foi considerada alta se $I^2 > 75\%$, moderada se $75\% < I^2 < 25\%$ e baixo se $I^2 < 25\%$ (HIGGINS et al., 2003; MS, 2014; RODRIGUES, ZIEGELMANN, 2010; STERNE, 2003).

A análise sensitiva foi realizada considerando o valor de $p < 0,05$ para avaliar se as covariáveis justificativa do uso do placebo e do tipo de patrocínio poderiam explicar parte da heterogeneidade entre os estudos. O potencial viés de publicação, ou seja, o efeito dos pequenos estudos amostrais foi analisado pelo gráfico de funil e pelo teste de Egger. (STERNE, 2003; EGGER et al., 1997; STERNE et al., 2011) O software Stata® versão 15.0, número de série: 401506208261 foi utilizado para as análises estatísticas.

Figura 1.1 Fluxograma de triagem de artigos (PRISMA, 2009)



1.3 Resultados

Recuperação de dados

O processo de revisão sistemática é apresentado no fluxograma (FIGURA 1). A revisão inicial da literatura identificou 2179 citações para triagem. Após exclusão de duplicatas, 1622 estudos permaneceram. Então, 1450 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Posteriormente, 172 artigos completos foram avaliados quanto à elegibilidade, e 31 foram incluídos na análise final.

As informações coletadas nas publicações foram sobre a justificativa de uso ético do placebo, fonte de financiamento, local onde o estudo foi realizado e se o resultado foi favorável ao medicamento comparado ao placebo. TABELA 2.1. Os estudos abordaram diferentes tipo de enfermidades e situações, quanto mais grave o problema, mais crítico é o uso do placebo. Estudos que associaram placebo com outras drogas não foram incluídos nesta revisão sistemática.

Características do estudo

Informações de 31 estudos foram extraídas. Sete dos estudos incluídos foram conduzidos exclusivamente na América do Norte, sete na Europa, dois somente na África, três exclusivamente na América do Sul, sete exclusivamente na Ásia e cinco foram realizados em mais de um continente (TABELA 1.1). A maioria dos estudos foi financiada pela indústria farmacêutica (n = 18), nove por fundações/instituições de pesquisa e educação e quatro ensaios não informaram a fonte do financiamento.

Características do paciente

No total, a população envolvida nesta revisão foi de 11.578 participantes de pesquisa. Cinco estudos não separaram a população por sexo. Informações sobre sexo estavam disponíveis para 10.733 indivíduos, 34,0% (n = 3649) dos quais eram homens e 66,0% (n = 7084) mulheres (TABELA 1.1). A duração média total do tratamento foi de 28,18 semanas em estudos para os quais isso foi relatado (n = 29). Considerando todos os 31 estudos incluídos, apenas um admitiu gestantes no seu critério de inclusão.

Intervenção e tratamento da condição

Em relação ao tipo de droga utilizada, a maioria dos estudos testou drogas que atuam no sistema nervoso (n = 13). Os principais problemas tratados nesses estudos foram: depressão maior, esquizofrenia, insônia, doença de Parkinson, noctúria, dependência de álcool, hiperidrose, epilepsia, neuralgia pós-herpética e incontinência urinária de esforço. Dois estudos foram focados em câncer e o restante teve como objetivo outras condições como onicomicose, problemas tabagísticos, bronquite, infecção aguda pelo vírus da hepatite B (VHB), prevenção de acidente vascular cerebral, esofagite eosinofílica, transtorno de compulsão alimentar periódica, obstrução pulmonar crônica, trombocitopenia cirurgia artroscópica, síndrome do intestino irritável, hemorragia subaracnóidea aneurismática aguda, profilaxia analgésica e prevenção da malária.

Author	Year	Disease/problem to be treated	Number of arms	Source of funding	Location	Positive outcome for the drug product compared to placebo	Population	N (Men/Women)	Study time or treatment (weeks)
Csortan E. et al,	1993	Barotrauma	02: Pseudoephedrine or Placebo	Search	North America	Yes	Two hundred fifty volunteers with a history of recurrent ear discomfort during air travel.	250 (not informed)	Not informed
Tollefson G. et al,	1995	Major Depression	02: Fluoxetine or Placebo	Pharmaceutical industry	North America	Yes	Subjects were male or female outpatients, aged 60 years and older, who met Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-111-R).	671 (305/366)	7
Loo H. et al,	1996	Schizophrenia	02: Amisulpride or Placebo	Not informed	Europe	Yes	Diagnosis of schizophrenia according to DSM III R.	141 (100/41)	12
Odom R. et al,	1997	Onychomycosis	02: Itraconazole or Placebo	Pharmaceutical industry	North America	Yes	Outpatients of either sex, 18 to 70 years of age, were eligible to participate in the study.	73 (63/10)	16
Gotoh F. et al,	2000	Stroke Prevention	02: Cilostazol or Placebo	Pharmaceutical industry	Asia	Yes	Prevention of stroke in high-risk patients.	1067 (700/367)	12
Appolinario J. et al,	2003	Binge-Eating Disorder	02: Sibutramine or Placebo	Pharmaceutical industry	South America	Yes	Male and female outpatients aged 18 to 60 years, with a body mass index of 30 to 45 and who met DSM-IV criteria for BED and an additional binge-eating severity criterion of at least a moderate level of binge-eating behavior.	60 (7/53)	12
Millard R. et al,	2003	Stress Urinary Incontinence	02: Duloxetine or Placebo	Pharmaceutical industry	South America, Africa, Oceania	Yes	Women aged \geq 18 years with a clinical diagnosis of troublesome SUI of at least 3 months' duration.	458 (0/458)	12
Hund M. et al,	2004	Hyperhidrosis	02: Methanthelinium Bromide or Placebo	Pharmaceutical industry	Europe	Yes	Axillary and hand hyperhidrosis.	41 (not informed)	4
Kochar D. et al,	2004	Post-Herpetic Neuralgia	02: Divalproex sodium or Placebo	Not informed	Asia	Yes	Adult patients having persistent pain.	40 (22/18)	8
Hubacher D. et al,	2006	Prophylactic Analgesic	02: Ibuprofen or Placebo	Search	South America	No	First-time IUD users.	2018 (0/2018)	0,14

Menendez C. et al,	2008	Malaria Prevention	02: Sulphadoxine-pyrimethamine (SP) or Placebo	Pharmaceutical industry	Africa	No	Pregnant.	1030 (0/1030)	104
Nduba V. et al,	2008	Bronchitis	02: Amoxicillin or Placebo	Search	Africa	No	Acute productive cough who were screened for study eligibility.	660 (215/445)	2
Walsh J. et al,	2008	Insomnia	02: Zolpidem and Placebo	Pharmaceutical industry	North America, South America e Europe	Yes	Primary insomnia patients.	205 (88/117)	3
Castro L. et al,	2009	Alcohol Addiction	02: Naltrexone or Placebo	Search	South America	No	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV), 1994, for alcohol dependence.	71 (not informed)	2
Mayer G. et al,	2009	Insomnia	02: Ramelteon or Placebo	Pharmaceutical industry	North America, South America e Europe	Yes	Men and nonpregnant, nonlactating women who were 18 years of age or older with a body mass index between 18 and 34 (inclusive) were enrolled.	451 (166/285)	24
Peltola J. et al,	2009	Epilepsy	02: LEV XR or Placebo	Pharmaceutical industry	Europe	Yes	Patients with seizures.	158 (99/59)	12
Rigotti N. et al,	2009	Smoke	02: Varenicline or Placebo	Pharmaceutical industry	North America, South America e Europe	Yes	Participants were adults (35 to 75 years of age) who had smoked an average of 10 cigarettes daily.	714 (562/152)	64
Wolf E. et al,	2010	Parkinson's Disease	02: Amantadine or Placebo	Pharmaceutical industry	Europe	Yes	Patients with advanced Parkinson's disease.	32 (not informed)	52
Lee S. et al,	2012	Lung Cancer	02: Erlotinib or Placebo	Search	Europe	Inconclusive	Patients with NSCLC who are deemed unsuitable for chemotherapy could be given erlotinib.	670 (409/261)	208
Sand P. et al,	2013	Nocturia	02: Desmopressin or Placebo	Pharmaceutical industry	North America	Yes	Women with nocturia.	261 (0/261)	12

Kirkpatrick P. et al,	2014	Acute Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage	02: Simvastatin or Placebo	Search	Europe, Asia, North America e South America	No	Patients with acute aneurysmal subarachnoid haemorrhage.	803 (252/551)	24
Wiegand J. et al,	2014	Severe nonfulminant acute HBV infection	02: Lamivudine or Placebo	Search	Europe	Inconclusive	Acute hepatitis B virus (aHBV) infection.	35 (30/5)	24
Zheng L. et al,	2015	Bowel Syndrome	02: Pinaverium or Placebo	Search	Asia	Yes	Patients with Irritable bowel syndrome (IBS).	427 (193/234)	52
Bold K. et al,	2016	Alcohol Addiction	02: Naltrexone or Placebo	Not informed	North America	Yes	Young adults.	127 (87/40)	Not informed
Li J. et al,	2016	Advanced or Metastatic gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	02: Apatinib or Placebo	Pharmaceutical industry	Asia	Yes	Advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma.	267 (201/66)	4
Alexander J. et al,	2017	Eosinophilic Esophagitis	02: Montelukast or Placebo	Pharmaceutical industry	North America	Inconclusive	Adult patients with EoE.	41 (25/16)	26
Dong-yang Liu M. et al,	2017	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	02: Roflumilast or Placebo	Not informed	Asia	Yes	More than 40 years old; confirmed diagnosis of COPD according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).	120 (87/33)	52
Kahlenberg C. et al,	2017	Hip Arthroscopy surgery	02: Celecoxib or Placebo	Pharmaceutical industry	North America	Yes	Hip arthroscopy surgery for femoroacetabular impingement.	98 (43/55)	0,14
Zethraeus N. et al,	2017	Depression	02: Levonorgestrel and Ethinylestradiol or Placebo	Search	Europe	Yes	Women.	340 (0/340)	12

Watanabe S. et al,	2018	Onychomycosis	02: Foscarnet or Placebo	Pharmaceutical industry	Asia	Yes	Japanese adult patients with onychomycosis.	153 (110/43)	48
Hidaka H. et al,	2019	Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia	02: Lusutrombopag or Placebo	Pharmaceutical industry	Asia	Yes	Patients with chronic liver disease and thrombocytopenia (platelet counts below 50,000/mL) undergoing invasive procedures.	96 (51/45)	9

Justificativa para uso de placebo

As justificativas para o uso de placebo em cada estudo foi categorizada em cinco grupos, após avaliação geral dos artigos incluídos.

A justificativa 1 é “Doença / problema não crítico. Os pacientes normalmente não usam medicamentos para tratá-lo.” Os estudos que têm essa justificativa são Csortan et al, 1993; Appolinario et al., 2003; Millard et al., 2003; Hund et al., 2004; Walsh et al., 2008; Castro et al., 2009; Mayer et al., 2009; Sand et al., 2013; Bold et al, 2016 e Zethraeus et al, 2017. A justificativa 2 é “Não cabe justificativa de uso de placebo, uma vez que existem outros tratamentos para esta doença. O uso do placebo parece ser com finalidade de demonstrar a superioridade do comparador.” Os estudos que apresentam informações nesse sentido são Tollefson et al, 1995; Loo et al., 1996; Odom et al., 1997; Gotoh et al., 2000; Kochar et al., 2004; Peltola et al., 2009; Rigotti et al., 2009; Wolf et al., 2010; Kirkpatrick et al., 2014; Zheng L. et al., 2015; Dong-Yang Liu M. et al., 2017; Watanabe S. et al., 2018; Hidaka H. et al, 2019. A justificativa 3 é “O objetivo do estudo é provar que o medicamento expereminatal não produz efeitos para a doença / problema, dessa forma, comparar com o placebo valida o resultado negativo.” Os estudos que baseiam essa justificativa são Nduba et al, 2008 e Alexander et al, 2017. “Os pacientes normalmente não receberam tratamento adicional nesta fase da doença” é a justificativa 4 e está relacionada aos estudos Lee et al, 2012; Wiegand et al., 2014 e Li et al, 2016. Os estudos Hubacher et al, 2006; Menendez et al, 2008 e Kahlenberg et al, 2017 apresentam como justificativa (5) “O uso do medicamento foi preventivo”.

Para os estudos de justificativa 1, o uso de placebo foi justificado uma vez que a doença / problema tratado não era crítico, incluindo insônia, noctúria, hiperidrose, barotrauma, contracepção com outros métodos de controle de natalidade, abuso de álcool, tabagismo, estresse, incontinência urinária.

A justificativa de três estudos (Hubacher et al, 2006; Menendez et al, 2008 e Kahlenberg et al, 2017) foi que o uso do comparador era preventivo; significa que nenhum medicamento seria administrado naquela situação e o estudo se concentrou em um medicamento que poderia ser usado para evitar alguma enfermidade. Dois desses estudos (Hubacher D. et al, 2006; Kahlenberg et al, 2017) relacionaram o uso de analgésicos antes de alguma intervenção médica; o terceiro (Menendez et al, 2008) foi

sobre o uso de sulphadoxina-pirimetamina (SP) em mulheres grávidas para prevenir a malária e os sintomas relacionados ao bebê.

Dois estudos (Nduba et al, 2008 e Alexander et al, 2017) tiveram como objetivo provar que o medicamento comparador não apresentava efeito sobre a doença / problema. Isso significa que o objetivo desses estudos era provar que não havia diferença entre o placebo e o medicamento em teste.

O fato de os pacientes geralmente não receberem tratamento adicional para determinado estágio da doença, foi a justificativa para o uso de placebo em três estudos (Lee et al, 2012; Wiegand et al, 2014 e Li et al, 2016). Em um deles (Wiegand et al, 2014), argumentou-se que em pacientes com hepatite B aguda grave, mas não fulminante, as diretrizes nacionais e internacionais não recomendam tratamento antiviral específico com base nas baixas taxas de cronicidade em indivíduos imunocompetentes.

Treze estudos não justificaram o uso de placebo adequadamente (justificativa 2). Os problemas tratados nesses estudos foram críticos e mais relacionados a problemas do sistema nervoso.

Risco de viés

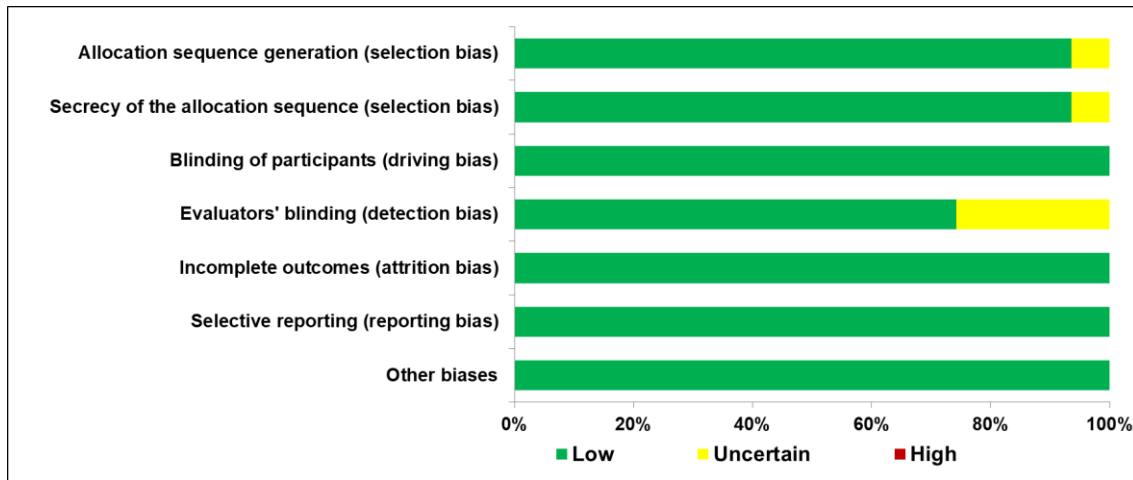
O risco de viés foi avaliado de acordo com a ferramenta de risco de viés da Cochrane (HIGGINS et al., 2011), e os resultados são apresentados na FIGURA 1.2. Nenhum estudo mostrou alta incerteza em relação ao viés analisado, de acordo com essa ferramenta.

Em relação ao risco incerto, foi possível perceber que 15 estudos recebem essa classificação. Oito estudos apresentaram esse tipo de risco no cegamento dos avaliadores (viés de detecção); isso significa que esses estudos não relatam essa informação. Os estudos que não apresentaram as informações sobre o cegamento dos avaliadores foram: Tollefson, 1995; Loo, 1996; Odom, 1997; Walsh, 2008; Mayer, 2009; Rigotti, 2009; Wolf, 2010; Areia, 2013.

Outros riscos incertos estavam relacionados ao sigilo da sequência de alocação (Loo, 1996 e Sand, 2013) e geração de sequência de alocação (Tollefson, 1995 e Loo, 1996), todos eles, receberam essa classificação porque essa informação não foi mencionada.

Os estudos restantes apresentaram baixo risco de viés.

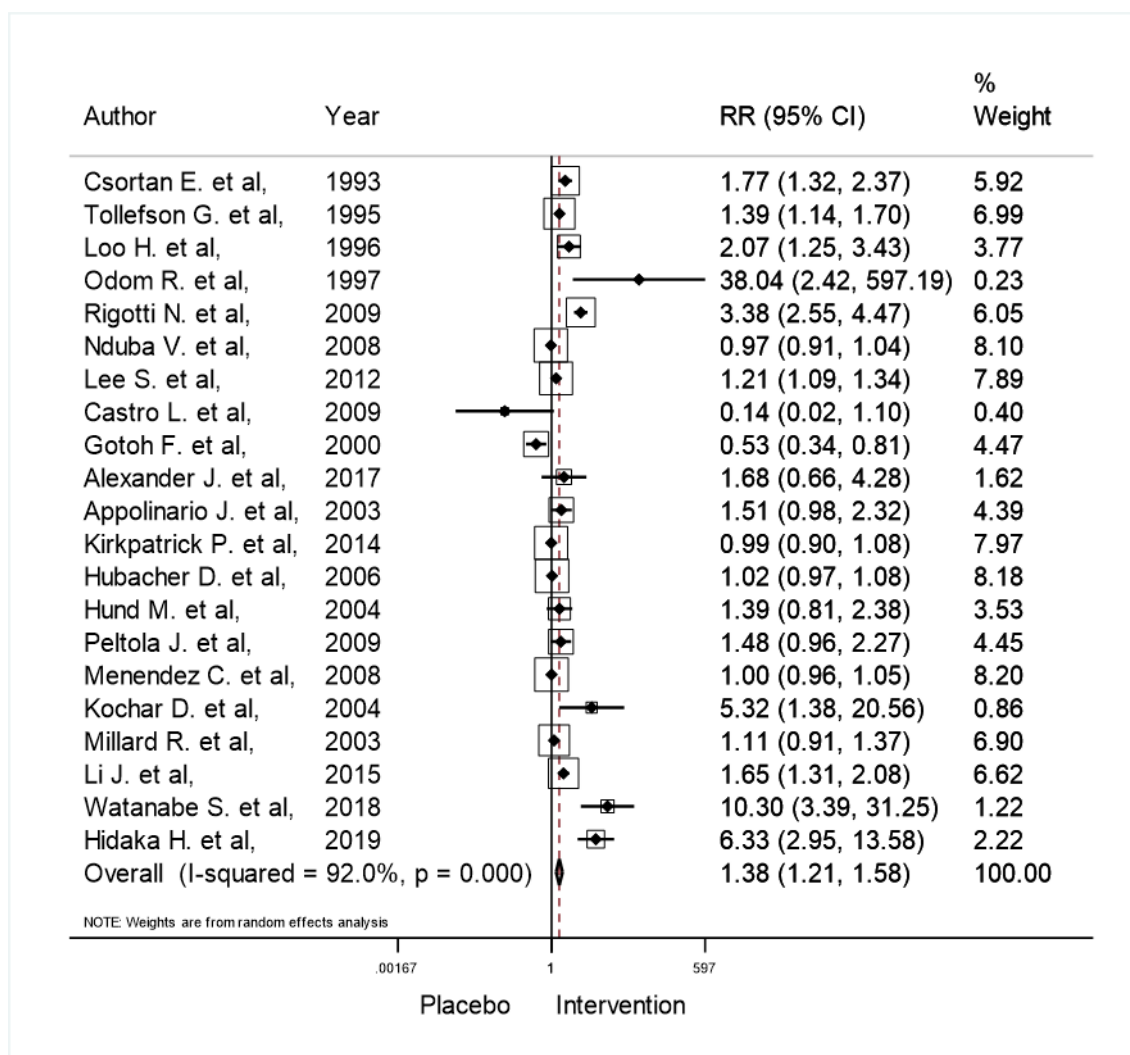
Figura 1.2 – Análise de risco de viés (Higgins 2019)



Meta-análise

Na meta-análise, a intervenção foi comparada com um placebo, a fim de avaliar, em geral, se a comparação com o placebo tende a apresentar resultados positivos de eficácia para as drogas sintéticas, nesses desenhos de ensaio clínico. A intervenção teve 1,38 vezes mais chances de apresentar resultados positivos quando comparada ao placebo (1,21-1,58; 21 estudos) FIGURA 1.3. A medida estatística risco relativo foi utilizada no trabalho, uma vez que os estudos individuais apresentavam essa mesma medida para suas análises.

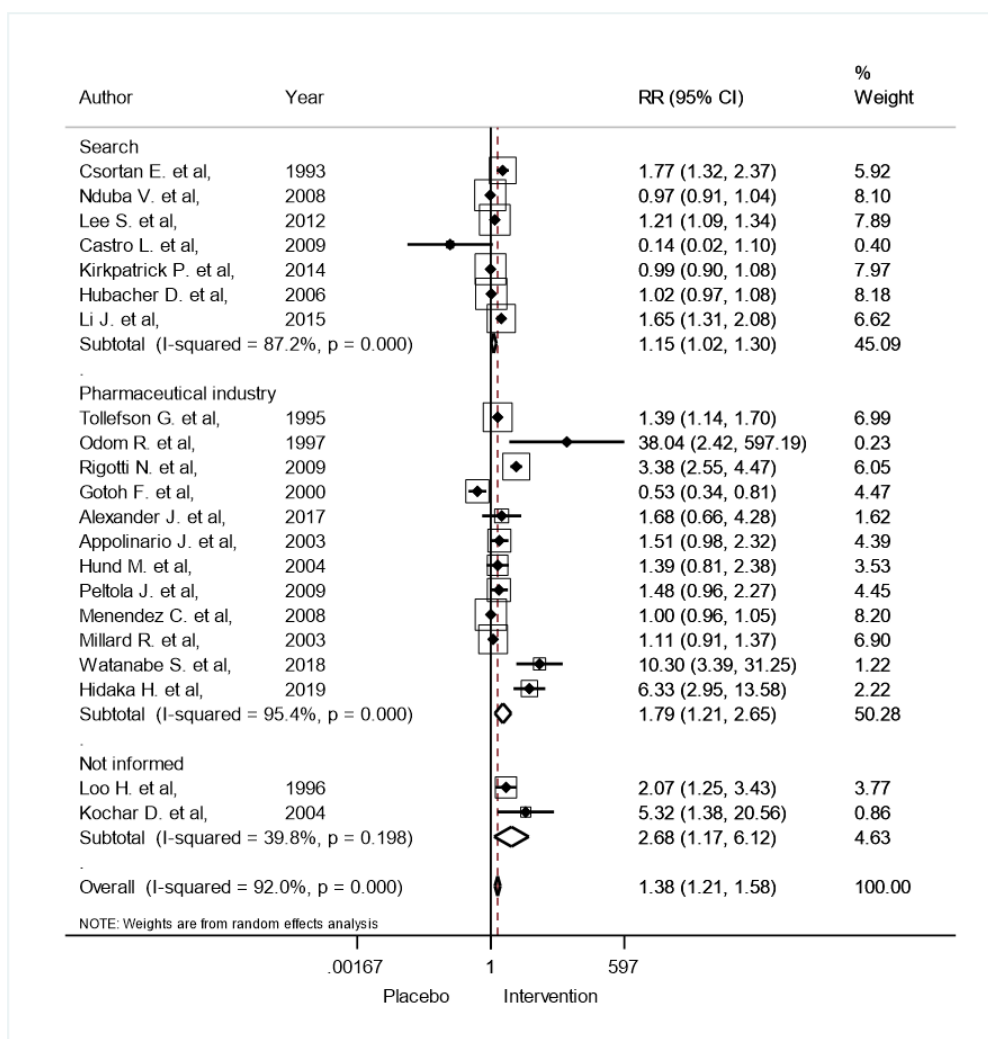
Figura 1.3 – Meta-análise do resultado positivo entre placebo e droga sintética oral.



Outra análise estatística realizada foi relacionada ao patrocínio da pesquisa. Os estudos foram divididos em três grupos: patrocinados pela indústria farmacêutica, patrocinados por instituições ou governo (pesquisa) e os que não foram informados. Foi possível perceber que para a indústria farmacêutica e outros tipos de patrocínio, os resultados foram positivos para a intervenção FIGURA 1.4. Nesta análise, observou-se que para todos os grupos a intervenção mostrou mais eficácia do que o placebo. No grupo patrocinado pela indústria farmacêutica foi verificado que a intervenção apresentou 1,79 vezes mais resultados positivos e, para os de pesquisa, o valor foi de 1,15 vezes a mais. Nesse sentido, o patrocínio da indústria farmacêutica apresenta a tendência de demonstrar

que a intervenção tem maior probabilidade de apresentar resultados positivos quando comparada a um placebo, do que os demais tipos de patrocínio.

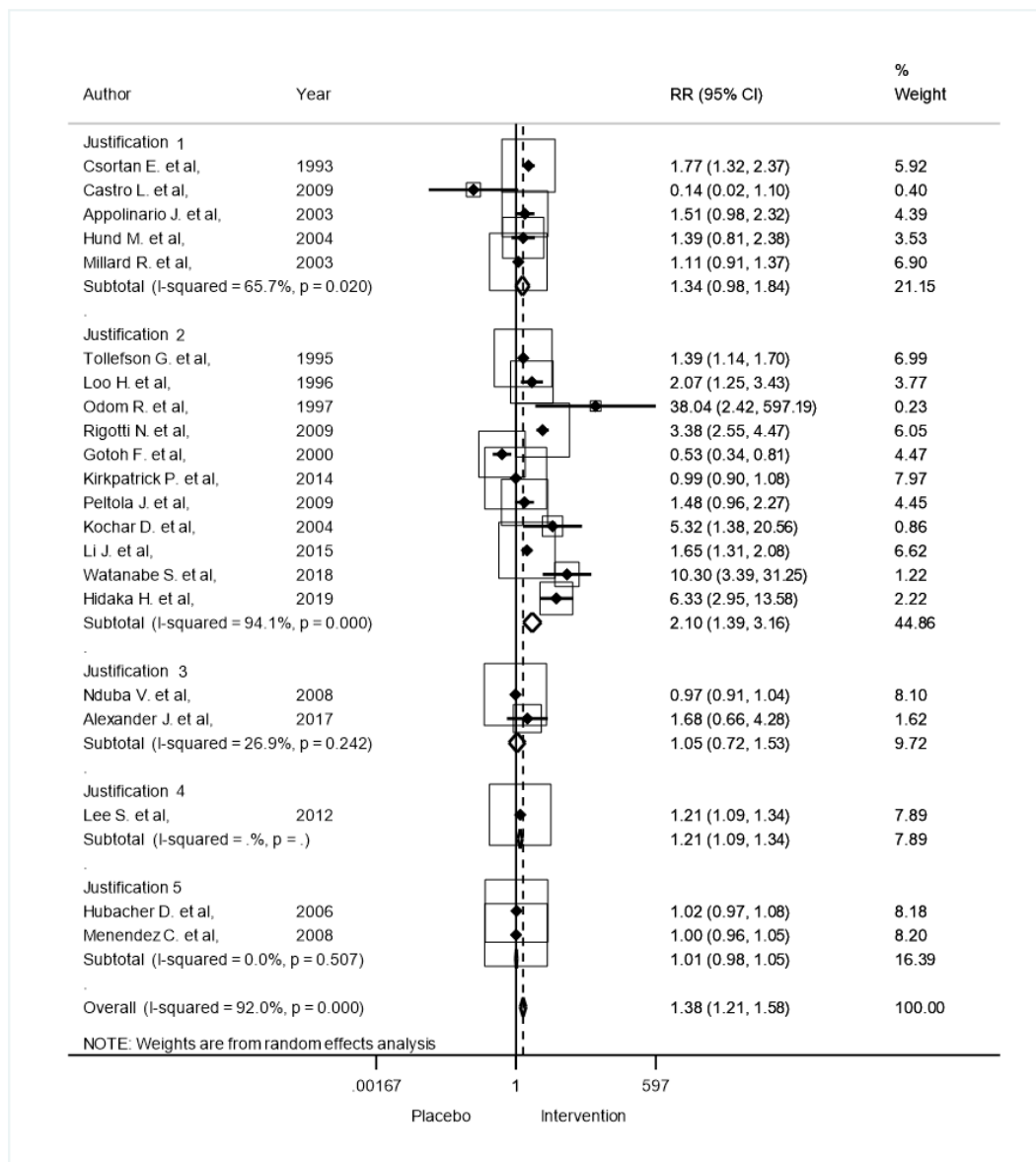
Figura 1.4 - Meta-análise do resultado positivo entre diferentes tipos de patrocínio.



Para melhor compreender o uso de placebo em cada estudo, foi necessário avaliar se a justificativa desse uso afeta o resultado final de tendência a resultados positivos. Os estudos foram divididos em cinco grupos: Justificativa 1- Doença / problema não crítico (os pacientes não usavam medicamentos regularmente para tratá-lo). Justificativa 2- Existem outros tratamentos para esta doença (o uso de placebo parece consistir em demonstrar a superioridade do comparador). Justificativa 3- O estudo teve como objetivo provar que o medicamento não era eficaz para tratar a doença / problema. Justificativa 4-

Os pacientes geralmente não recebem tratamento adicional no estágio da doença. 5- O uso do medicamento foi preventivo. Esta análise pode ser verificada na FIGURA 1.5.

Figura 1.5 - Meta-análise do resultado positivo entre diferentes justificativas para o uso de placebo.



Foi possível verificar que os estudos que apresentaram melhores resultados para a intervenção, quando comparados ao placebo, foram os que não possuem justificativa adequada para esse tipo de desenho de estudo, justificativa 2. Dessa forma, quando existe um tratamento padrão para determinada condição de saúde e utiliza-se o placebo, os resultados de eficácia favoráveis ao medicamento experimental são os mais expressivos, quando comparados com outras justificativas.

A inspeção visual do gráfico de funil revelou uma tendência acentuada de assimetria. O teste de Egger FIGURA 1.6 sugeriu a possibilidade de viés de publicação entre os estudos ($p = 0,002$). O teste do qui-quadrado identificou heterogeneidade entre os estudos. A análise de sensibilidade (FIGURA 2.7) indicou que entre as variáveis analisadas, apenas a justificativa do uso de placebo explicou parcialmente a heterogeneidade observada entre os estudos.

Figura 1.6 – Gráfico de funil.

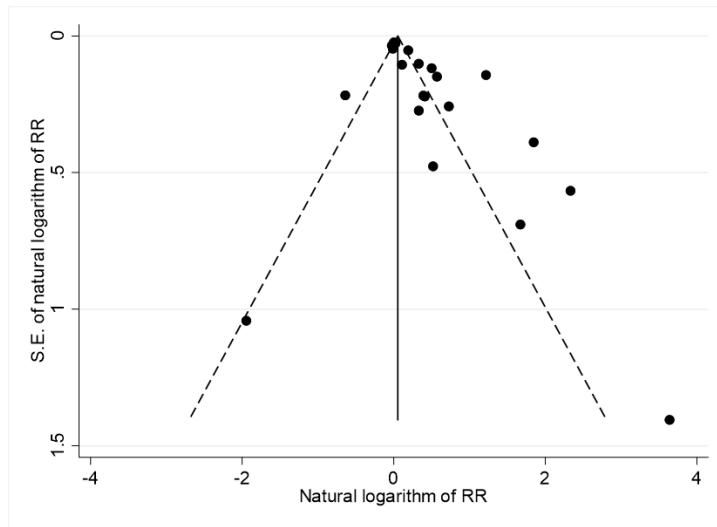
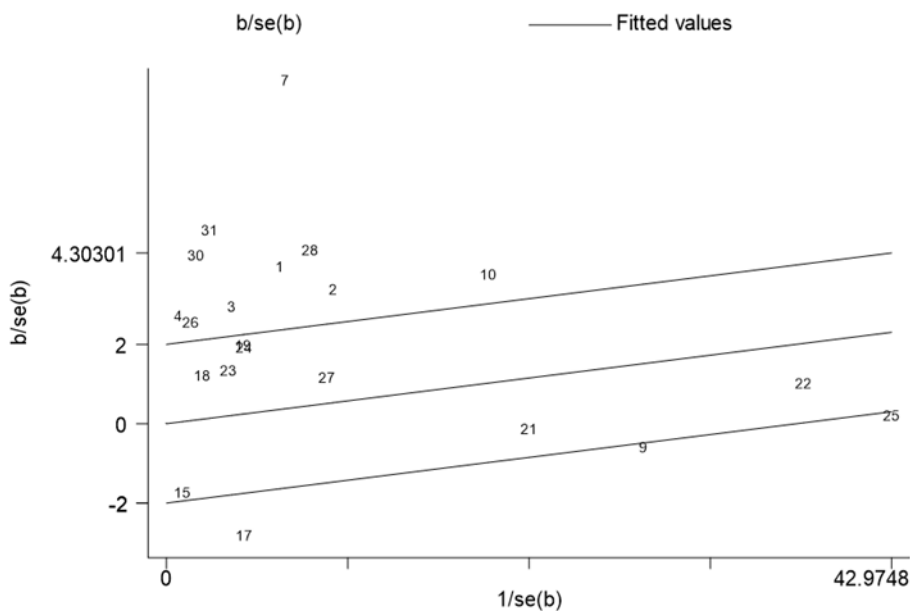


Figura 1.7 – Análise de heterogeneidade.



1.4 Discussão

O uso de placebo, em estudos patrocinados pela indústria farmacêutica, apresentou uma tendência maior de demonstrar resultados positivos para o medicamento sintético oral testado. Isso pode ser um problema para os pacientes, em alguns casos, quando existe tratamento comparador, pois permite que esses medicamentos cheguem ao mercado farmacêutico, uma vez que as agências reguladoras do mundo todo permitem o registro de produtos que se revelam não inferiores em um ensaio clínico, considerando o produto comparador. Isso significa que o uso de placebo, como comparador, pode ser uma estratégia para alcançar resultados positivos para o medicamento testado, permitindo que ele seja registrado e comercializado.

Em relação ao desenho de ensaios clínicos, está claro que ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRs) são os padrões-ouro. Existem algumas limitações, como burocracia e altos custos, para realizar esses estudos. No entanto, é inegável que os ECRs revolucionaram a pesquisa médica e melhoraram a qualidade dos cuidados de saúde, esclarecendo os benefícios e desvantagens de inúmeras intervenções, por isso apenas este tipo de estudo foi incluído nesta revisão sistemática (BOTHWELL et al., 2016). Os projetos de estudos que fazem uso do placebo como controle também são aceitos em alguns casos, embora seja indispensável avaliar o motivo por trás de seu uso.

Houve a adoção generalizada de uso de placebo, em ensaios clínicos, após a Segunda Guerra Mundial. Este tipo de desenho foi escolhido considerando que um grande número de novos tratamentos estava surgindo na época, então, o uso dos placebos foi prontamente aceito em relação às regras éticas. No entanto, atualmente o uso de placebo pode trazer alguns questionamentos, principalmente, porque é possível ter outro desenho de estudo com menos riscos para os participantes de pesquisa (FREGNANI et al., 2015).

O uso antiético do placebo é uma questão muito crítica que deve ser debatida para evitar completamente esse tipo de desenho. De acordo com a Declaração de Helsinque: *“Em qualquer estudo médico, todos os pacientes, incluindo os do grupo controle, devem ter certeza dos melhores métodos diagnósticos e terapêuticos comprovados e nenhum paciente deve sofrer de dor desnecessária”* (Helsinque, 1964). Nesse sentido, se o

tratamento para determinada doença existe, é antiético escolher o placebo, como grupo controle, uma vez que o paciente merece receber a melhor terapia possível.

Considerando a diretriz publicada pelos Institutos Nacionais de Saúde, com o tema *Protegendo os Participantes da Pesquisa em Humanos*, algumas justificativas para o uso do placebo foram apresentadas. Essas justificativas são 1- Quando não há tratamentos aprovados e eficazes para a condição. 2- Se houver discordância se o tratamento padrão é melhor que o placebo. 3- Quando o risco adicional representado pelo uso de placebo é menor e a suspensão da terapia padrão atual não levaria a danos graves ou permanentes. 4- Se for previsto que o estudo resulte em benefícios generalizados ou significativos, e o recebimento de placebo por indivíduos representa um risco mínimo (NIH, 2019).

A justificativa para o uso de placebo foi variável entre os estudos incluídos nesta revisão. Alguns estudos justificaram o uso de placebo uma vez que a doença / problemas não eram críticos e, na maioria das vezes, as pessoas não usam medicamentos para tratá-los, por exemplo, insônia, noctúria, hiperidrose, barotrauma, contracepção, abuso de álcool, cessão de fumar, incontinência urinária de esforço. Justificar o uso do placebo apenas por questões de não criticidade da doença ou informar que esses problemas não serão tratados para a maioria dos pacientes não é suficiente, na maioria dos casos. Normalmente, esses problemas têm medicamentos ou tratamentos alternativos que são usados para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Em todos esses casos, o tratamento preexistente, mesmo não medicamentoso, deve ser usado como comparador no ensaio clínico. As pesquisas têm que se concentrar em usar o padrão de ouro em todos os estudos. Em Zethraeus et al., estudo incluído nessa revisão, os autores usaram o contraceptivo comparado ao placebo. No entanto, foi citado que todas as mulheres foram instruídas a não usar métodos contraceptivos hormonais durante o estudo; preservativos gratuitos foram distribuídos (ZETHRAEUS et al., 2017). Nesse caso, a justificativa do uso de placebo pode ser aceita, considerando que os pacientes receberam algum suporte alternativo para suas necessidades.

Para alguns estudos, a justificativa do uso do placebo foi a de que o medicamento testado foi administrado para prevenir um evento negativo. O uso de placebo nesses estudos preventivos pode ser questionado, uma vez que outros medicamentos podem ser usados como comparadores nesses casos. Dois desses estudos trataram sobre o uso de

analgésicos antes de procedimentos invasivos. Nesses casos, o uso de outra classe de analgésicos poderia ser usada para evitar qualquer sofrimento para os pacientes.

O uso de placebo para outros estudos foi justificado porque o estudo tinha como objetivo provar que o medicamento não funcionava adequadamente. Portanto, os autores os compararam ao placebo. Esse tipo de justificativa pode ser aprovada se o estudo ocorrer em um curto período e com evidências prévias de que o medicamento não funcionou adequadamente e não há um comparador para tratar o problema.

Uma possível justificativa para o uso de placebo é quando, em algum estágio da doença, não há outro tratamento viável. Para ensaios de drogas anticâncer, é possível justificar o uso de placebo quando não existe terapia aprovada ou o tratamento disponível tem apenas efetividade mínima (DAUGHERTY et al, 2008). Nesse sentido, essa justificativa pode ser aceita. Outra explicação que também pode ser considerada aceitável, para um comitê de ética, é quando não há outro tratamento disponível para o problema / doença.

Em alguns casos, os médicos alegam que o placebo pode ser bastante eficaz e, frequentemente, produzir menos efeitos colaterais indesejáveis. Portanto, o problema ético com o seu uso é quando ele é inútil ou mesmo prejudicial e quando há um tratamento alternativo. O placebo é considerado hoje em dia não uma pílula absolutamente inerte; pode causar efeitos psicofisiológicos e benefícios, principalmente na dor, na doença de Parkinson, na depressão e na emoção (WAGER, ATLAS, 2015; LICHTENBERG, HERESCO-LEVY, NITZAN, 2004). Esses efeitos psicológicos podem afetar os resultados dos ensaios clínicos; no entanto, esse fato não impactou os resultados positivos para as intervenções observados nesta revisão. Em relação a todas essas informações, as pesquisas devem ter cautela ao escolher o placebo como comparador para não trazer riscos aos participantes do estudo.

Lexchin, J. et al. trataram sobre patrocínio da indústria farmacêutica em ensaios clínicos e resultados de pesquisas e qualidade do produto de interesse, concluindo que pesquisas patrocinadas pela indústria farmacêutica apresentaram melhores resultados para o medicamento testado do que estudos financiados por outras fontes (LEXCHIN et al., 2003). Esse achado corrobora com os resultados dessa revisão e isso mostra que as intenções da indústria farmacêutica em ter resultados positivos para seus produtos, para registrá-los e disponibilizá-los no mercado, são mais frequentemente atingidos quando

eles patrocinam o estudo. Nesse sentido, observamos que o patrocínio da indústria farmacêutica, placebo e resultados positivos para o medicamento testado podem estar interligados em relação à literatura científica disponível a respeito de ensaios clínicos, confirmada com esta revisão.

Em relação a todos esses pontos críticos, isso significa; questões éticas, interesses da indústria farmacêutica, justificativa do uso de placebo, aprovação de comercialização por autoridades reguladoras, resultados positivos para novos medicamentos estão relacionados. Esta revisão sistemática foi desenvolvida para tentar ligá-los e dar um efeito robusto sobre este cenário.

1.5 Conclusão

De acordo com este estudo, foi possível verificar que em ensaios clínicos, quando a equipe clínica decide utilizar o placebo no delineamento, a intervenção parece apresentar melhores resultados e apresenta superioridade em relação ao comparador "inerte".

Este cenário é interessante para os fabricantes de medicamentos, uma vez que no registro de um novo medicamento ou inovação para um medicamento existente a indústria farmacêutica deve apresentar dados clínicos e o produto deve ser superior ou inferior ao comparador. Nesse sentido, o uso do placebo como comparador fornece resultados mais favoráveis para o medicamento testado, em estudos de fase III.

Foi possível perceber que quando a indústria farmacêutica patrocinava o estudo, a intervenção apresentava melhores resultados do que quando outros institutos faziam o patrocínio. Este resultado está relacionado ao interesse da indústria em atingir seus produtos no mercado, mostrando superioridade para seus produtos.

O uso de placebo deve ser justificado para ser aceito pelas revisões éticas. No entanto, quando existem outros tratamentos disponíveis para a doença específica que está sendo estudada, o comparador deve ser o tratamento estabelecido. Portanto, o uso de placebo quando existem outros tipos de tratamento disponíveis não deve ser aceito. Este tipo de desenho parece ser usado apenas para garantir a superioridade da intervenção.

Conflito de interesse:

Os autores deste artigo não recebem nenhum financiamento para realizar esta revisão e não têm nenhum conflito de interesse.

1.6 Referências

1. UNITED STATES. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 (FDAMA) (Pub. L. 105–115).
2. BRAZIL. National Health Surveillance Agency. Glossary. [access May 22, 2019]. Available: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+++Comercializacao+++Pos++Uso/Farmacovigilancia/Assunto+de+Interesse/Glossario>
3. Craen A, Kaptchuk JM, Ted J, Tijssen JGP, Kleijnen J. Placebos and placebo effects in medicine: a historical overview. *J R Soc Med* 1999;92:51 1-515.
4. Amaral, JR; Sabbatini, RME. Placebo Effect: The Power of the Sugar Pill. [access 06 Jun 2019]. Available: <<http://www.epub.org.br/cm/n09/mente/placebo1.htm>>
5. Dourado E, Fernandes TCM, Meireles JS, Monteiro IS. Pain and placebo effect. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery and Traumatology*. jul / set - 2004. v.4, n.3, p. 197-203.
6. Benedetti, F. Placebo effects. Second edition. Oxford University Press, 2014. [Access 22 May 2019]. Available: books.google.com
7. Aran M, Peixoto J, Augusto C. Vulnerability and bare life: bioethics and biopolitics today. *Rev. Saúde Pública*. 2007, vol.41, n.5, pp. 849-57.
8. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Approved at the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland (1964) [Online] [access 22 May 2019]. Available at: <URL: <http://www.ufrgs.br/bioetica/helsin1.htm>>.
9. Angell, M. The Ethics of Clinical Research in the Third World. 1997. *The New England journal of medicine*. Volume 337(12) 18 September 1997 pp 847-849
10. Robert Temple, MD, and Susan S. Ellenberg, PhD. Placebo-Controlled Trials and Active-Control Trials in the Evaluation of New Treatments. *Ann Intern Med*. 2000;133:455-463
11. PRISMA. Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) website. Available (<http://www.prisma-statement.org/>), Access: 08.13.2019
12. da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007 May-Jun;15(3):508-11.
13. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
14. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
15. Brazil. Methodological Guidelines: Elaboration of a systematic review and meta-analysis of comparative observational studies on risk factors and prognosis. Brasilia: Ministry of health; 2014.
16. Rodrigues CL, Ziegelmann PK. Meta-analysis: A Practical Guide. *Rev HCPA*. 2010; 30 (4): 436-47.
17. Sterne JAC, Kirkwood BR. *Essential Medical Statistics*. 2Ed. ed2003.
18. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34.
19. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4002.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097.
21. Csortan E, Jones J, Haan M, Brown M. Efficacy of pseudoephedrine for the prevention of barotrauma during air travel. *Ann Emerg Med*. 1994 Jun;23(6):1324-7.

22. Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, Potvin JH, Holman S. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. The Fluoxetine Collaborative Study Group. *Int Psychogeriatr*. 1995 Spring;7(1):89-104.
23. Loo H, Poirier-Littre MF, Theron M, Rein W, Fleurot O. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1997 Jan;170:18-22.
24. Odom RB, et al. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study of intermittent therapy with itraconazole for the treatment of onychomycosis of the fingernail. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Feb;36(2 Pt 1):231-5.
25. Gotoh F et al. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2000 Jul-Aug;9(4):147-57.
26. Appolinario J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Nov;60(11):1109-16.
27. Millard RJ et al. Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. *BJU Int*. 2004 Feb;93(3):311-8.
28. Hund M, Sinkgraven R, Rzany B. Randomized, placebo-controlled, double blind clinical trial for the evaluation of the efficacy and safety of oral methantheliniumbromide (Vagantin) in the treatment of focal hyperhidrosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004 May;2(5):343-9.
29. Kochar DK et al. Divalproex sodium in the management of post-herpetic neuralgia: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM*. 2005 Jan;98(1):29-34.
30. Hubacher D et al. Pain from copper intrauterine device insertion: randomized trial of prophylactic ibuprofen. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Nov;195(5):1272-7.
31. Menéndez C et al. A randomized placebo-controlled trial of intermittent preventive treatment in pregnant women in the context of insecticide treated nets delivered through the antenatal clinic. *PLoS One*. 2008 Apr 9;3(4):e1934.
32. Nduba VN, Mwachari CW, Magaret AS, Park DR, Kigo A, Hooton TM, Cohen CR. Placebo found equivalent to amoxicillin for treatment of acute bronchitis in Nairobi, Kenya: a triple blind, randomised, equivalence trial. *Thorax*. 2008 Nov;63(11):999-1005.
33. Walsh JK, Soubrane C, Roth T. Efficacy and safety of zolpidem extended release in elderly primary insomnia patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008 Jan;16(1):44-57.
34. Castro, LA; Laranjeira, R. A double blind, randomized and placebo-controlled clinical trial with naltrexone and brief intervention in outpatient treatment of alcohol dependence. *J. bras. psiquiatr*. 2009, vol.58, n.2, pp.79-85.
35. Mayer G, Wang-Weigand S, Roth-Schechter B, Lehmann R, Staner C, Partinen M. Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia. *Sleep*. 2009 Mar;32(3):351-60.
36. Peltola J et al. Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2009 Mar;50(3):406-14.
37. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation*. 2010 Jan 19;121(2):221-9.
38. Wolf E. et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Jul 30;25(10):1357-63.
39. Lee SM et al. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Nov;13(11):1161-70.
40. Sand PK, Dmochowski RR, Reddy J, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol*. 2013 Sep;190(3):958-64.
41. Kirkpatrick PJ et al. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):666-75.

42. Wiegand J et al. Treatment of severe, nonfulminant acute hepatitis B with lamivudine vs placebo: a prospective randomized double-blinded multicentre trial. *J Viral Hepat.* 2014 Oct;21(10):744-50.
43. Zheng L et al. Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jul;13(7):1285-1292.e1.
44. Bold KW et al. Daily relations among affect, urge, targeted naltrexone, and alcohol use in young adults. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2016 Oct;24(5):367-375.
45. Li J et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients With Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *J Clin Oncol.* 2016 May 1;34(13):1448-54.
46. Alexander J et al. Montelukast Does not Maintain Symptom Remission After Topical Steroid Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Feb;15(2):214-221.e2.
47. Liu DY et al. Effect and safety of roflumilast for chronic obstructive pulmonary disease in Chinese patients. *Medicine (Baltimore).* 2018 Feb;97(7):e9864.
48. Kahlenberg C et al. Efficacy of Celecoxib for Early Postoperative Pain Management in Hip Arthroscopy: A Prospective Randomized Placebo-Controlled Study. *Arthroscopy.* 2017 Jun;33(6):1180-1185.
49. Zethraeus N et al. A first-choice combined oral contraceptive influences general well-being in healthy women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2017 May;107(5):1238-1245.
50. Watanabe S, Tsubouchi I, Okubo A. Efficacy and safety of fosravuconazole L-lysine ethanolate, a novel oral triazole antifungal agent, for the treatment of onychomycosis: A multicenter, double-blind, randomized phase III study. *J Dermatol.* 2018 Oct;45(10):1151-1159.
51. Hidaka H et al. Lusutrombopag Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 May;17(6):1192-1200.
52. Bothwell LE, Greene JA, Podolsky SH, Jones DS. Assessing the Gold Standard--Lessons from the History of RCTs. *N Engl J Med.* 2016 Jun 2;374(22):2175-81.
53. Fregnani J et al. Ethics of the use of placebos in clinical research: a proposal for decision-making algorithms. *Rev. bioét. (Impr.).* 2015; 23 (3): 456-66
54. National Institutes of Health. Protecting Human Research Participants. Guideline. [access 08 Jun 2019]. Available: https://grants.nih.gov/sites/default/files/PHRP_Archived_Course_Materials_English.pdf
55. Daugherty CK, Ratain MJ, Emanuel EJ, Farrell AT, Schilsky RL. Ethical, scientific, and regulatory perspectives regarding the use of placebos in cancer clinical trials. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 10;26(8):1371-8.
56. Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci.* 2015 Jul;16(7):403-18.
57. Lichtenberg P, Heresco-Levy U, Nitzan U. The ethics of the placebo in clinical practice. *J Med Ethics* 2004;30:551-554.
58. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ.* 2003;326:1167

ANEXO 1.1

Estratégia de busca da Revisão Sistemática completa.

DATABASE	SEARCH (DATE) 09/05/2018 AND 20/05/2019
-----------------	--

<p>PubMed</p>	<p>(((((("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "randomized"[tiab] OR "clinical trials as topic"[mesh:noexp] OR "randomly"[tiab] OR "trial"[ti]) NOT ("animals"[mh] NOT "humans"[mh])) AND ("Treatment Outcome"[All Fields] OR "Outcome, Treatment"[All Fields] OR "Clinical Effectiveness"[All Fields] AND ("treatment outcome"[MeSH Terms] OR ("treatment"[All Fields] AND "outcome"[All Fields]) OR "treatment outcome"[All Fields] OR ("clinical"[All Fields] AND "effectivenesses"[All Fields])) OR "Effectiveness, Clinical"[All Fields] OR ("treatment outcome"[MeSH Terms] OR ("treatment"[All Fields] AND "outcome"[All Fields]) OR "treatment outcome"[All Fields] OR ("effectivenesses"[All Fields] AND "clinical"[All Fields])) OR "Patient-Relevant Outcome"[All Fields] OR ("treatment outcome"[MeSH Terms] OR ("treatment"[All Fields] AND "outcome"[All Fields]) OR "treatment outcome"[All Fields] OR ("outcome"[All Fields] AND "patient"[All Fields] AND "relevant"[All Fields])) OR ("treatment outcome"[MeSH Terms] OR ("treatment"[All Fields] AND "outcome"[All Fields]) OR "treatment outcome"[All Fields] OR ("outcomes"[All Fields] AND "patient"[All Fields] AND "relevant"[All Fields])) OR "Patient Relevant Outcome"[All Fields] OR "Patient-Relevant Outcomes"[All Fields] OR "Clinical Efficacy"[All Fields] OR "Efficacy, Clinical"[All Fields] OR "Treatment Effectiveness"[All Fields] OR "Effectiveness, Treatment"[All Fields] OR "Treatment Efficacy"[All Fields] OR "Efficacy, Treatment"[All Fields] OR "Rehabilitation Outcome"[All Fields] OR "Outcome, Rehabilitation"[All Fields] AND "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions"[All Fields] OR "Side Effects of Drugs"[All Fields] OR "Drug Side Effects"[All Fields] OR "Drug Side Effect"[All Fields] OR ("drug-related side effects and adverse reactions"[MeSH Terms] OR ("drug-related"[All Fields] AND "side"[All Fields] AND "effects"[All Fields] AND "adverse"[All Fields] AND "reactions"[All Fields]) OR "drug-related side effects and adverse reactions"[All Fields] OR ("effects"[All Fields] AND "drug"[All Fields] AND "side"[All Fields])) OR ("drug-related side effects and adverse reactions"[MeSH Terms] OR ("drug-related"[All Fields] AND "side"[All Fields] AND "effects"[All Fields] AND "adverse"[All Fields] AND "reactions"[All Fields]) OR "drug-related side effects and adverse reactions"[All Fields] OR ("side"[All Fields] AND "effect"[All Fields] AND "drug"[All Fields])) OR "Side Effects, Drug"[All Fields])) AND ("Adverse Drug Reaction"[All Fields] OR "Adverse Drug Reactions"[All Fields] OR "Drug Reaction, Adverse"[All Fields] OR "Drug Reactions, Adverse"[All Fields] OR ("drug-related side effects and adverse reactions"[MeSH Terms] OR ("drug-related"[All Fields] AND "side"[All Fields] AND "effects"[All Fields] AND "adverse"[All Fields] AND "reactions"[All Fields]) OR "drug-related side effects and adverse reactions"[All Fields] OR ("reactions"[All Fields] AND "adverse"[All Fields] AND "drug"[All Fields])) OR "Adverse Drug Event"[All Fields] OR "Adverse Drug Events"[All Fields] OR ("drug-related side effects and adverse reactions"[MeSH Terms] OR ("drug-related"[All Fields] AND "side"[All Fields] AND "effects"[All Fields] AND "adverse"[All Fields] AND "reactions"[All Fields]) OR "drug-related side effects and adverse reactions"[All Fields] OR ("drug"[All Fields] AND "event"[All Fields] AND "adverse"[All Fields])) OR ("drug-related side effects and adverse reactions"[MeSH Terms] OR ("drug-related"[All Fields] AND "side"[All Fields] AND "effects"[All Fields] AND "adverse"[All Fields] AND "reactions"[All Fields]) OR "drug-related side effects and adverse reactions"[All Fields] OR ("drug"[All Fields] AND "events"[All Fields] AND "adverse"[All Fields] AND "events"[All Fields] AND "adverse"[All Fields])) OR "Drug Toxicity"[All Fields] OR "Toxicity, Drug"[All Fields] OR "Drug Toxicities"[All Fields] OR ("drug-related side effects and adverse reactions"[MeSH Terms] OR ("drug-related"[All Fields] AND "side"[All Fields] AND "effects"[All Fields] AND "adverse"[All Fields] AND "reactions"[All Fields]) OR "drug-related side effects and adverse reactions"[All Fields] OR ("toxicities"[All Fields] AND "drug"[All Fields]))) AND ("medicine"[MeSH Terms] OR "medicine"[All Fields])) AND "placebo"[tiab]</p>
----------------------	--

Embase	('medicine'/exp OR medicine) AND ('treatment outcome'/exp OR 'treatment outcome' OR (('treatment'/exp OR treatment) AND ('outcome'/exp OR outcome))) AND ('placebo'/exp OR placebo) AND (2019:py OR 2020:py) AND ('phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND oral AND drugs AND ('phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de)
Cochrane	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial") NOT ("animals" NOT "humans") in Title Abstract Keyword AND "treatment outcome" OR "Treatment Outcome" OR "Outcome, Treatment" OR "Clinical Effectiveness" OR "clinical effectivenesses" OR "Effectiveness, Clinical" OR "effectivenesses, clinical" OR "Patient-Relevant Outcome" OR "outcome, patient-relevant" OR "outcomes, patient-relevant" OR "Patient Relevant Outcome" OR "Patient-Relevant Outcomes" OR "Clinical Efficacy" OR "Efficacy, Clinical" OR "Treatment Effectiveness" OR "Effectiveness, Treatment" OR "Treatment Efficacy" OR "Efficacy, Treatment" OR "Rehabilitation Outcome" OR "Outcome, Rehabilitation" in Title Abstract Keyword AND "Drug-Related Side Effects" OR "Drug Toxicities" OR "Adverse Reactions" OR "Drug Events, Adverse" in Title Abstract Keyword AND "Drug" OR " Drugs" in Title Abstract Keyword AND "placebo" OR "Placebos" OR "Sham Treatment" in Title Abstract Keyword AND "oral administration" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched

<p>Scopus</p>	<p>TITLE-ABS-KEY ("randomized controlled trial") AND TITLE-ABS-KEY ("treatment outcome" OR "Treatment Outcome" OR "Outcome, Treatment" OR "Clinical Effectiveness" OR "clinical effectivenesses" OR "Effectiveness, Clinical" OR "effectivenesses, clinical" OR "Patient-Relevant Outcome" OR "outcome, patient-relevant" OR "outcomes, patient-relevant" OR "Patient Relevant Outcome" OR "Patient-Relevant Outcomes" OR "Clinical Efficacy" OR "Efficacy, Clinical" OR "Treatment Effectiveness" OR "Effectiveness, Treatment" OR "Treatment Efficacy" OR "Efficacy, Treatment" OR "Rehabilitation Outcome" OR "Outcome, Rehabilitation") AND TITLE-ABS-KEY ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Side Effects of Drugs" OR "Drug Side Effects" OR "Drug Side Effect" OR "effects, drug side" OR "side effect, drug" OR "Side Effects, Drug" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "reactions, adverse drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Drug Toxicity" OR "Toxicity, Drug" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug") AND TITLE-ABS-KEY ("Drug") AND TITLE-ABS-KEY ("placebo" OR "Placebos" OR "Sham Treatment")</p>
----------------------	--

<p>Web of Science</p>	<p>TÓPICO: (((("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial") NOT ("animals" NOT "humans")))) AND TÓPICO: ("treatment outcome" OR "Treatment Outcome" OR "Outcome, Treatment" OR "Clinical Effectiveness" OR "clinical effectivenesses" OR "Effectiveness, Clinical" OR "effectivenesses, clinical" OR "Patient-Relevant Outcome" OR "outcome, patient-relevant" OR "outcomes, patient-relevant" OR "Patient Relevant Outcome" OR "Patient-Relevant Outcomes" OR "Clinical Efficacy" OR "Efficacy, Clinical" OR "Treatment Effectiveness" OR "Effectiveness, Treatment" OR "Treatment Efficacy" OR "Efficacy, Treatment" OR "Rehabilitation Outcome" OR "Outcome, Rehabilitation") AND TÓPICO: ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Side Effects of Drugs" OR "Drug Side Effects" OR "Drug Side Effect" OR "effects, drug side" OR "side effect, drug" OR "Side Effects, Drug" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "reactions, adverse drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Drug Toxicity" OR "Toxicity, Drug" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug") AND TÓPICO: ("placebo")</p>
<p>BVS (Portuguese and Spanish)</p>	<p>("Ensaio Clínico Controlado Randomizado" OR "Ensayo Clínico Controlado Randomizado") AND ("Resultado do Tratamento" OR "Resultado del Tratamiento" OR "Avaliação de Eficácia-Efetividade de Intervenções" OR "Evaluación de Eficacia-Efectividad de Intervenciones" OR "Eficacia" OR "Eficácia" OR "Efetividade" OR "Efectividad") AND ("Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos" OR "Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos" OR "toxicidade" OR "toxicidad") AND ("Preparações Farmacêuticas" OR "Preparaciones Farmacéuticas" OR "Medicamento" OR "medicamentos") AND ("Placebo" OR "Placebos")</p>

ANEXO 1.2

Estudios excluidos.

Number	Author	Year	Title	Exclusion Reason
1	Roy M. Gulick et al	2008	Maraviroc for Previously Treated Patients with R5 HIV-1 Infection	Other therapies concomitant with placebo.
2	Başoğlu M. et al	1994	Pre-treatment predictors of treatment outcome in panic disorder and agoraphobia treated with alprazolam and exposure.	Other therapies concomitant with placebo.
3	Devillier P. et al	2006	House dust mite sublingual immunotherapy is safe in patients with mild-to-moderate, persistent asthma: a clinical trial	Sublingual via.
4	Nomura M. et al	2013	Irsogladine maleate reduces the incidence of fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositi.	Phase II.
5	Ment L. et al	1994	Low-Dose Indomethacin and Prevention of Intraventricular Hemorrhage: A Multicenter Randomized Trial.	Dose ranging.
6	Motte J. et al	1997	Lamotrigine for generalized seizures associated with the lennox-gastaut syndrome.	Other therapies concomitant with placebo.
7	Hollenberg N. et al	2000	Medical therapy, symptoms, and distress.	More than two arms.
8	Bergamasco B. et al	2000	Alpha-dihydroergocryptine in the treatment of de novo parkinsonian patients: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled	Dose ranging.

9	Oberbaum M. et al	2001	A Randomized, Controlled Clinical Trial of the Homeopathic Medication TRAUMEEL ST in the Treatment of Chemotherapy-Induced Stomatitis in Children Undergoing Stem Cell Transplantation.	Not synthetic drug.
10	Ruah S. et al	2001	Efficacy of a Polyvalent Bacterial Lysate in Children With Recurrent Respiratory Tract Infections.	Other therapies concomitant with placebo.
11	Dahlén S. et al	2002	Improvement of Aspirin-Intolerant Asthma by monteukast, a Leukotriene Antagonist.	Other therapies concomitant with placebo.
12	Haddad A. et al	2003	A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melisma.	The intervention and placebo are given for the same patient.
13	Richardson M. et al	2003	Efficacy of the Branched-Chain Amino Acids in the Treatment of Tardive Dyskinesia in Men.	Not a medicine.
14	Zi M. et al	2003	The Effect of Quinapril on Functional Status of Elderly Patients with Diastolic Heart Failure.	Other therapies concomitant with placebo.
15	Kjeldsen E. et al	2014	Nifedipine GITS - Candesartan Therapy) aimed to determine the dose-response and tolerability of nifedipine GITS and/or candesartan cilexetil therapy in participants with hypertension.	Other therapies concomitant with placebo.
16	Sirimai S. et al	2003	Efficacy of artesunate plus chloroquine for the treatment of uncomplicated malaria in children in Faso: a double-blind, randomized, controlled trial	Dose ranging.
17	Koll R. et al	2004	Efficacy and tolerance of a comfrey root extract (Extr. Rad. Symphyti) in the treatment of ankle distorsions: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study).	Dose ranging.
18	Katz T. et al	2005	The feasibility of a randomised, placebocontrolled clinical trial of homeopathic treatment of depression in general practice.	Other therapies concomitant with placebo.
19	Silva-Júnior F. et al	2005	Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Other therapies concomitant with placebo.

20	Burtness B. et al	2005	Phase III Randomized Trial of Cisplatin Plus Placebo Compared With Cisplatin Plus Cetuximab in Metastatic/ Recurrent Head and Neck Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study.	Other therapies concomitant with placebo.
21	Feo C. et al	2006	Randomized clinical trial of the effect of preoperative dexamethasone on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy.	Other therapies concomitant with placebo.
22	Usami M. et al	2007	Bicalutamide 80 mg combined with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH-A) versus LHRH-A monotherapy in advanced prostate cancer: findings from a phase III randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients.	Other therapies concomitant with placebo.
23	Osorio L. et al	2007	Artemisinin-based combination therapy for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Colombia.	Other therapies concomitant with placebo.
24	Bachert C et al.	2009	Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients.	More than two arms.
25	Kennard B. et al	2009	Assessment of Safety and Long-Term Outcomes of Initial Treatment With Placebo in TADS.	Other therapies concomitant with placebo.
26	Peltola J. et al	2009	Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial.	Other therapies concomitant with placebo.
27	Scope A. et al	2009	A prospective randomized pimecrolimus for cetuximab-associated eruption.	The intervention and placebo are given for the same patient.
28	Aggarwal S. et al	2010	Safety and efficacy of lithium in combination with riluzole for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	Dose ranging.
29	Shirasugi Y. et al	2011	Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial.	Dose ranging.

30	Jacobsen D. et al	2012	Raloxifene and Tibolone in Elderly Women: A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Trial.	More than two arms.
31	Taylor P. et al	2011	Ofatumumab, a fully human anti-CD20 monoclonal antibody, in biological-naive, rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial.	Not oral.
32	Miyasaka N. et al	2012	Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial.	Not oral.
33	Speich B. et al	2012	Efficacy and Safety of Nitazoxanide, Albendazole, and Nitazoxanide-Albendazole against Trichuris trichiura Infection: A Randomized Controlled Trial	More than two arms.
34	Rabe K. et al	2013	Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Other therapies concomitant with placebo.
35	Rauck R. et al	2013	Once-Daily Gastroretentive Gabapentin for Postherpetic Neuralgia: Integrated Efficacy, Time to Onset of Pain Relief and Safety Analyses of Data From Two Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies.	Dose ranging.
36	Soto J. et al	2016	Intralesional Pentamidine: A Novel Therapy for Single Lesions of Bolivian Cutaneous Leishmaniasis.	Placebo was not used.
37	Fruth K. et al	2013	Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease.	Other therapies concomitant with placebo.
38	Bourreille A. et al	2013	Saccharomyces boulardii Does Not Prevent Relapse of Crohn's Disease.	Not synthetic drug.
	Tscheikuna J. et al,	2002	Tranexamic acid in patients with hemoptysis.	Methodology not available.

39	Firstenberg M. et al	2013	Safety and Efficacy of Cangrelor, an Intravenous, Short-Acting Platelet Inhibitor in Patients Requiring Coronary Artery Bypass Surgery.	Dose ranging.
40	Li R. et al	2014	Human rotavirus vaccine (RIX4414) efficacy in the first two years of life.	Not oral.
41	Hatamkhani S. et al	2014	Carnitine for prevention of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: A randomized, clinical trial.	Other therapies concomitant with placebo.
42	Templeton A. et al	2014	Prevention of palmareplantar erythrodysesthesia with an antiperspirant in breast cancer patients treated with pegylated liposomal doxorubicin (SAKK 92/08).	The intervention and placebo are given for the same patient.
43	Rhee F. et al	2014	Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	Dose ranging.
44	Fattom A. et al	2015	Efficacy profile of a bivalent Staphylococcus aureus glycoconjugated vaccine in adults on hemodialysis: Phase III randomized study.	Dose ranging.
45	Xi H. et al	2015	Controlled Study of Alprostadil Liposomal Preparation in the Treatment of Blue Toe Syndrome.	Other therapies concomitant with placebo.
46	Sabatine M et al	2005	Angiographic and Clinical Outcomes in Patients Receiving Low-Molecular-Weight Heparin Versus Unfractionated Heparin in ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial.	Dose ranging.
47	Edmonds M. et al	2012	Early use of inhaled nedocromil sodium in children following an acute episode of asthma.	Not oral.
48	Stone R. et al	2001	Postremission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: a randomized trial comparing mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine with standard-dose cytarabine.	Other therapies concomitant with placebo.

49	Bush S. et al	2015	Comparison of F(ab') ₂ versus Fab antivenom for pit viper envenomation: A prospective, blinded, multicenter, randomized clinical trial.	Other therapies concomitant with placebo.
50	Shohrati M. et al	2008	Therapeutics effect of N-acetyl cysteine on mustard gas exposed patients: Evaluating clinical aspect in patients with impaired pulmonary function test.	Other therapies concomitant with placebo.
51	Armitage J. et al	2009	Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people.	Methodology not available.
52	Reith C. et al	2017	Effect on non-vascular outcomes of lowering LDL cholesterol in patients with chronic kidney disease: results from the Study of Heart and Renal Protection.	More than two arms.
53	McQuay H. et al	2016	Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty.	Other therapies concomitant with placebo.
54	Robinson L. et al	2015	Strategies for Understanding and Reducing the Plasmodium vivax and Plasmodium ovale Hypnozoite Reservoir in Papua New Guinean Children: A Randomised Placebo-Controlled Trial and Mathematical Model.	Dose ranging.
55	Reck M. et al	2015	Anti-angiogenic-specific adverse events in patients with non-small cell lung cancer treated with intedanib and docetaxel.	Dose ranging.
56	Menter A. et al	2010	Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis.	Dose ranging.
57	Schäper C. et al	2011	Anti-inflammatory Properties of Montelukast, a Leukotriene Receptor Antagonist in Patients With Asthma and Nasal Polyposis.	Not double blind.
58	Pillai S. et al	2003	Evaluation of nimodipine in the treatment of severe diffuse head injury: A double-blind placebo-controlled trial.	Dose ranging.

59	Vélez I. et al	2005	Failure of a killed <i>Leishmania amazonensis</i> vaccine against American cutaneous leishmaniasis in Colombia.	Not oral.
60	Almeida O. et al	2006	A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: Effect on mood, cognition and quality of life.	Dose ranging.
61	Rong-hua Z. et al	2005	A Clinical Study of Yigu Capsule in Treating Postmenopausal Osteoporosis.	More than two arms.
63	Rinne U. et al,	1998	Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. Parkinson Study Group.	Methodology not available.
64	Ataei S. et al	2015	A double-blind, randomized, controlled trial on N-acetylcysteine for the prevention of acute kidney injury in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Dose ranging.
65	Welling A. et al	2007	A randomised controlled trial to test the analgesic efficacy of topical morphine on minor superficial and partial thickness burns in accident and emergency departments.	More than two arms.
66	Hogg R. et al	2015	A randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in patients with IgA nephropathy.	Other therapies concomitant with placebo.
67	Krane L. et al	2016	Randomized Double Blinded Placebo Controlled Trial of Sildenafil for Renoprotection Prior to Hilar Clamping in Patients Undergoing Robotic Assisted Laparoscopic Partial Nephrectomy.	Surgery associate.
68	Dunyo S. et al	2000	A randomized double-blind placebo-controlled field trial of ivermectin and albendazole alone and in combination for the treatment of lymphatic filariasis in Ghana.	More than two arms.
69	Menéndez C. et al	2008	A Randomized Placebo-Controlled Trial of Intermittent Preventive Treatment in Pregnant Women in the Context of	Other therapies concomitant with placebo.

			Insecticide Treated Nets Delivered through the Antenatal Clinic.	
70	Turner J. et al	2006	A Randomized, Double-Blind Clinical Trial of a 3-Week Course of Doxycycline plus Albendazole and Ivermectin for the Treatment of Wuchereria bancrofti Infection.	More than two arms.
71	Murki S. et al	2005	A Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Trial of Prophylactic Oral Phenobarbital to Reduce the Need for Phototherapy in G6PD-Deficient Neonates.	Dose ranging.
72	Taberner J. et al	2014	Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: Prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial.	Other therapies concomitant with placebo.
73	Nolte H. et al	2016	Allergic rhinitis due to house dust mites: evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy.	Not oral.
74	Hancock M. et al	2007	Assessment of diclofenac or spinal manipulative therapy, or both, in addition to recommended first-line treatment for acute low back pain: a randomised controlled trial.	More than two arms.
75	Johnston S.	2016	Azithromycin for Acute Exacerbations of Asthma The AZALEA Randomized Clinical Trial.	Other therapies concomitant with placebo.
76	Morillo C. et al	2017	Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic T. Cruzi Carriers.	More than two arms.
77	Neal B. et al	2017	Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes.	Not a clinical trial.
78	Ferry S. et al	2007	Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: The LUTIW project.	Dose ranging.

79	Sawitzke A. et al	2010	Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT.	More than two arms.
80	Shohrati M. et al	2017	Clinical Efficacy of Topical Avena sativa Versus Betamethasone in Chronic Pruritus due to Sulfur Mustard Exposure.	More than two arms.
81	Noda K. et al	2002	Clinical Evaluation of Ramosetron Injections in the Treatment of Cisplatin induced Nausea and Vomiting.	Not oral.
82	Van Vugt J. et al	1997	Clozapine versus placebo in Huntington's disease: a double blind randomised comparative study.	Other therapies concomitant with placebo.
83	Baltieri D. et al	2008	Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence.	More than two arms.
84	Clegg D. et al	1996	Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis.	Other therapies concomitant with placebo.
85	Swift G. et al	1994	Controlled trial of anti-tuberculous chemotherapy for two years in Crohn's disease.	Other therapies concomitant with placebo.
86	Gotoh M. et al	2011	Delay of Onset of Symptoms of Japanese Cedar Pollinosis by Treatment with a Leukotriene Receptor Antagonist.	Not synthetic drug.
87	Klassen T. et al	1997	Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: A randomized, controlled trial.	Dose ranging.
88	Elmenesy T. et al	2011	Dextromethorphan reduced fentanyl induced cough and stress hormones release. A randomized double blind controlled study.	Dose ranging.
89	Chen S. et al	2015	Dihydromyricetin improves glucose and lipid metabolism and exerts anti-inflammatory effects in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial.	Dose ranging.
90	Whitehorn J. et al	2016	Lovastatin for the Treatment of Adult Patients With Dengue: A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Trial	Phase II.
91	Datau E. et al	2010	Efficacy of Nigella Sativa on Serum Free Testosterone and Metabolic Disturbances in Central Obese Male.	Not synthetic drug.

92	Danby F. et al	1993	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole 20/0 shampoo versus selenium sulfide 2.5% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff.	Not oral.
93	Supali T. et al	2008	Doxycycline Treatment of Brugia malayi–Infected Persons Reduces Microfilaria emia and Adverse Reactions after Diethylcarbamazine and Albendazole Treatment.	Other therapies concomitant with placebo.
94	Eizadi-Mood N. et al	2016	Effect of intravenous midazolam on cardiac parameters in acute tricyclic antidepressants poisoning.	Not oral.
95	Benkouiten S. et al	2014	Effect of Permethrin–Impregnated Underwear Body Lice in Sheltered Homeless Persons A Randomized Controlled Trial.	Not oral.
96	Xing F. et al	2012	Effects of Chinese herbal cataplasm Xiaozhang Tie on cirrhotic ascites.	Not synthetic drug.
97	Mease P. et al	2005	Effects of Prasterone on Bone Mineral Density in Women with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Chronic Glucocorticoid Therapy.	Other therapies concomitant with placebo.
98	O'Rourke B. et al	2004	Efficacy and safety of fluvastatin therapy for hypercholesterolemia after heart transplantation. Abstract Results of a randomised double blind placebo controlled study.	Other therapies concomitant with placebo.
99	Lin Y. et al	2014	Efficacy and Safety of Huxin Formula in Patients after CABG: A Multicenter, Double-Blind, Randomized Clinical Trial.	Other therapies concomitant with placebo.
100	Shimoyama N. et al	2015	Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined from oral morphine rescue doses in the treatment of breakthrough cancer pain.	Dose ranging.
101	Peyro S. et al	2016	Efficacy and safety profile of memantine in patients with cognitive	Other therapies concomitant with placebo.

			impairment in multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled study.	
102	Ahmad H. et al	2015	Medical expulsive treatment of distal ureteral stone using tamsulosin.	Not double blind.
103	Armitage J. et al	2009	Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people.	Not double blind.
104	Lee H. et al	2017	A Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and the Tolerability of a Triple Combination of Amlodipine/Losartan/Rosuvastatin in Patients With Comorbid Essential Hypertension and Hyperlipidemia	Other therapies concomitant with placebo.
105	Yap Y. et al	2017	Predictors of Hand-Foot Syndrome and Pyridoxine for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized Clinical Trial.	Other therapies concomitant with placebo.
106	Pahwa R. et al	2017	ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study): A Randomized Clinical Trial.	Other therapies concomitant with placebo.
107	Reith C. et al	2017	Effect on non-vascular outcomes of lowering LDL cholesterol in patients with chronic kidney disease: results from the Study of Heart and Renal Protection	More than two arms.
108	Levin D. et al	2017	A randomized-controlled trial of nabilone for the prevention of acute postoperative nausea and vomiting in elective surgery	Other therapies concomitant with placebo.
109	Archer D. et al	2013	Cardiovascular, cerebrovascular, and hepatic safety of desvenlafaxine for 1 year in women with vasomotor symptoms associated with menopause	Methodology not available.

110	Schäper C. et al	2011	Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis.	Different placebo phases.
111	Ancoli-Israel S. et al	2010	A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia.	Different placebo phases.
112	Goldfine A. et al	2010	Long-term Safety and Tolerability of Colesevelam HCl in Subjects with Type 2 Diabetes.	Not double blind.
113	Peltola J. et al	2009	Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.	Other therapies concomitant with placebo.
114	Peltola J. et al	2008	Are recommended doses of acetaminophen hepatotoxic for recently abstinent alcoholics? A randomized trial	Methodology not available.
115	Soni S. et al	1996	Oxypertine in tardive dyskinesia: a long-term controlled study.	Not phase III.
116	Mat C. et al	2005	A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome.	Not oral via.
117	Silva-Junior F. et al	2005	Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Other therapies concomitant with placebo.
118	Durif F. et al	2005	Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study.	Other therapies concomitant with placebo.
119	Lynn A. et al	1997	Oral terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis: North American multicenter trial	More than two arms.
120	Pillai S. et al	2003	Evaluation of nimodipine in the treatment of severe diffuse head injury: a double-blind placebo-controlled trial.	Other therapies concomitant with placebo.

121	Assadi S. et al	2003	Baclofen for maintenance treatment of opioid dependence: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial [ISRCTN32121581]	Other therapies concomitant with placebo.
122	Mwinga et al	1998	Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia	More than two arms.
123	Tohen M. et al	1999	Olanzapine Versus Placebo in the Treatment of Acute Mania	Dose ranging.
124	Gane E. et al	1997	Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients	Other therapies concomitant with placebo.
125	Basoglu M. et al,	1997	Double-blindness Procedures, Rater Blindness, and Ratings of Outcome.	Dose ranging.
126	Wolkowitz O. et al	2003	DHEA treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Not phase III.
127	Yao G. et al	2003	[The long-term efficacy of lamivudine in chronic hepatitis B: interim analysis of 3-year's clinical course].	Article in chinese.
128	Lawson B. et al	2009	Pregabalin and Fibromyalgia Syndrome: A Treatment Option	Dose ranging.
129	Inoue Y. et al	2013	Efficacy and Safety of Adjunctive Modafinil Treatment on Residual Excessive Daytime Sleepiness among Nasal Continuous Positive Airway Pressure-Treated Japanese Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Double-Blind Placebo-Controlled Study.	Dose ranging
130	Archer D. et al,	2013	Cardiovascular, cerebrovascular, and hepatic safety of desvenlafaxine for 1 year in women with vasomotor symptoms associated with menopause.	Not phase III.
131	Menon V. et al,	2018	Fasiglifam-Induced Liver Injury in Patients With Type 2 Diabetes:	Other therapies concomitant with placebo.

			Results of a Randomized Controlled Cardiovascular Outcomes Safety Trial	
132	Murphy S. et al,	2018	A Randomized Trial Evaluating the Prophylactic Activity of DSM265 Against Preerythrocytic Plasmodium falciparum Infection During Controlled Human Malarial Infection by Mosquito Bites and Direct Venous Inoculation.	Not phase III.
133	Edmund J. et al,	2009	Adverse Reactions to Methylphenidate Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Structure and Associations with Clinical Characteristics and Symptom Control	More than two arms.
134	Engel S. et al,	2017	Safety of Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Outcomes from TECOS	Not phase III.
135	Winther L. et al,	2018	The SQ tree SLIT-tablet induces clinically relevant treatment effect on moderate to severe allergic rhinoconjunctivitis (ARC)	Sublingual via.
136	Li C. et al,	2018	Effects of Lipid - lowering Therapy on Blood Pressure and Arteriosclerosis in Elderly Patients with Obese Hypertension	More than two arms.
137	Thwaites G. et al,	2017	A randomised, placebo controlled trial of rifampicin for the treatment of Staphylococcus aureus bacteraemia	More than two arms.
138	Yang N. et al,	2016	Efficacy and safety of Choudongning capsule (CDN)in children with Tourette's syndrome of spleen deficiency and phlegm accumulation	Article in chinese.
139	Cudkowicz M. et al,	2018	Oral levosimendan in ALS: the REFALS phase 3 study design	Other therapies concomitant with placebo.

140	Cotton S. et al,	2019	Bisoprolol in COPD Study (BICS)	Dosing range.
-----	------------------	------	---------------------------------	---------------

ANEXO 1.3

Protocolo para essa Revisão Sistemática (Publicado na Revista Medicine de Baltimore)

PLACEBO USE AT CLINICAL TRIALS AND OUTCOME QUALITY: A PROTOCOL FOR SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Background: The Pharmaceutical industry sponsorship, research outcome and quality has been already evaluated for clinical trials in order to analyze if this kind of sponsorship affects the results of clinical trials. In this sense, this study has the aim to investigate whether placebo use allows positive outcomes regarding efficacy and safety compared to synthetic medicines.

Methods: We designed and registered a study protocol for a systematic review for methodology data. We will only randomized clinical trials that use placebo as comparator. The main outcome will be the evaluation of placebo use regarding the tendency for positive results (efficacy and security) when comparing to synthetic medicines. PubMed, Cochrane, LILACS (BVS), Web of Science, Scopus and Excerpta Medica dataBASE (EMBASE) databases will be searched. Gray literature will be identified through the databases Proquest (Dissertation and Theses), OpenGrey and Google Scholar. Two review authors will independently assess trial quality and will extract data in accordance with standard Cochrane methodology. If necessary, we will also contact authors for additional information. The Cochrane Collaboration's risk of bias tool will be used. If feasible, it means homogenous data, we will conduct random effects meta-analysis. Subgroup analyses will be conducted for different justifications for placebo use and for studies sponsored/not sponsored by the pharmaceutical industry.

Discussion: This systematic review will identify, summarize and analyze if there is a trend for positive efficacy and safety results for synthetic medicines in clinical trials when compared with placebo and if the justification for placebo use is considered ethically acceptable.

Systematic review registration: PROSPERO CRD42018110829

Keywords: Clinical trials; Placebo; New drugs; New pharmaceutical products; Systematic review.

1. INTRODUCTION

To introduce a drug product on the market, it must first be established that this product is safe and effective for the treatment of the disease to which it has been proposed. Besides, to verify these requirements, clinical studies in humans are carried out in several phases ¹.

The safety assessment is related to the understanding that every medicine use presents risks, therefore, it is necessary to evaluate the risk-benefits of its use. The efficacy, however, considers the medicine's ability to achieve the expected diagnostic, prophylaxis and / or cure results for that particular molecule. In this sense, the safety and efficacy profile is based on a detailed assessment of the benefits related to the risks ¹⁻².

The word placebo was first used, in the early 1960s, to refer to a product that had no activity to treat a certain condition. This product could be any therapeutic procedure that has an effect on the patient, symptom, syndrome or disease ³.

In addition to the product considered to be placebo itself, there is what is called the "placebo effect", this phenomenon occurs when a clinical result is obtained from the use of a product without an active ingredient. This phenomenon is still a mystery to modern medicine. This manifestation can be observed in several studies, mainly in those where symptoms such as pain are treated ⁴.

Many authors explain the "placebo effect" associating it with psychological manifestations of the individual. Placebo has shown during the years activity in order to modulate some responses to the active treatments in conditions as pain, some surgeries, anxiety, Parkinson's disease. Thus, it is possible to verify the psychological factor that the placebo can have to the people who use this product ⁵.

Although there is an improvement effect observed in some of the research participants with the use of placebo, it remains an inert product, without the addition of active principle, so its "action" is bound to psychological manifestations. Thus, the "placebo effect" does not

justify the use placebo product as a comparator in a clinical study because it has no proven pharmacological activity that can interfere with the progression of the disease ⁶.

However, the use of placebo in clinical studies is still a widely used methodological tool since they have a negative control function during medical research. Placebos are generally products with the same physical characteristics of medicines that will be tested and administered, without, however, the natural therapeutic effect thereof. The fact that this product is "identical" to the tested medicine is of fundamental importance to enable the study to be blinded ⁶.

A comparison between the new and existing medicines or a placebo is imperative to assess the unique treatment benefits to the patient and knowledge of its risks.

Those individuals in the negative control group, that is, those to whom a placebo is administered, are treated as a mere object of research. This practice demonstrates that there is not the least concern for the health of those subjects who are willing to help in that clinical study for the development of a new treatment, contrary to all ethical issues outlined in Good Clinical Practice ⁷.

Regarding the Declaration of Helsinki of the World Health Organization (WHO), the use of placebo is accepted in some situations. Except when there is no proven intervention, the use of placebo, or non-intervention, is acceptable; or when the use of placebo will not submit the subject to additional risks of serious or irreversible effects as a result of not receiving the best-proven intervention. Extreme care should be taken to avoid abuse of this option ⁸.

Even with the ethical restriction, some studies are performed using placebo as the comparator. In this sense, justifications of placebo use must be discussed and only accepted if the patients will not be exposed to unnecessary risks. For some authors, the only ethical arguments for placebo use is the inexistence of comparator, and there was doubt about the benefits of placebo use in prophylaxis studies ⁹.

The authors of some placebo-controlled trials do not uniformly agree that the use of placebo when a possible comparator is available is unethical. They believe that if patients are not harmed, such tests can ethically be carried out. Also, some studies with active control can

present not reliable evidence of the effectiveness of a new therapy ¹⁰. In this sense, the focus should be on the benefits for the patients.

In this sense, it is essential to investigate if placebo use allows positive outcomes regarding efficacy and security compared to synthetic drug products. Besides, it is crucial to evaluate the relation of its use and pharmaceutical industry sponsorship and if the justification of use is considered ethically acceptable.

2. METHODS

2.1 Protocol and registration

This review protocol was registered at the PROSPERO platform under the number CRD42018110829. This systematic review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses, following the PRISMA checklist ¹¹.

The present study protocol is being reported in accordance with the reporting guidance provided in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses Protocols (PRISMA-P) statement ¹² (see PRISMA-P checklist in Additional file 1).

2.2 Eligibility criteria

The acronym used for this question was PICO – participants, intervention, comparator, and outcomes ¹³. For this study, the population was the subjects of clinical trials, the intervention was the synthetic oral drug products, the comparison was placebo, and the outcomes were positive efficacy and safety tendencies when testing synthetic drug products.

Inclusion criteria: studies that had only two arms (placebo and synthetic drug) administered orally. Only phase III, randomized, double-blind studies were included in this systematic review. Primary outcome: The results of interest were drug efficacy, adverse effects, placebo effect and ethical implications.

Exclusion criteria: studies published in non-Latin alphabet, clinical trials with medical devices and diagnostic methods, clinical trials with non-synthetic drug products, non-randomized or observational clinical trials, studies with only one intervention arm or

more than two arms, clinical trials with non-oral medicines, sublingually, more than one clinical trial per article, studies that present medicines with other pharmaceutical forms than tablets and use of other medicines concomitant with placebo.

Studies that used concomitant medicines with placebo were included if the authors expressly mentioned that these medicines did not affect the outcome of the study.

2.3 Information sources and search strategy

PubMed, Cochrane, LILACS (BVS), Web of Science, Scopus and Excerpta Medica dataBASE (EMBASE) databases will be searched. Gray literature will be identified through the databases Proquest (Dissertation and Theses), OpenGrey and Google Scholar. Headings (MeSH) will be used in order to ensure uniform search terms. The search strategy will be piloted to ensure sufficient specificity and sensitivity. A draft search strategy for PubMed/MEDLINE is provided in Additional file 2.

2.4 Screening and selection of studies

The Rayyan system was used to evaluate abstracts and remove duplicates¹⁴. Randomized clinical trials that met all the inclusion criteria and passed the analysis of the exclusion criteria were evaluated in two phases. Phase 1: reading of all abstracts and selection of studies; phase 2: reading the full text and preparing the systematic review. Two independent reviewers (JA-S and CF) evaluated the quality of the trials and extracted the data following the standard Cochrane methodology, discrepancies resolved by a third participant (DM). Whenever necessary, they contacted the authors of the articles for additional information.

2.5 Data extraction

From each study, we extracted study design, arms used at the study, medicine or medicine class, disease, number of industry and non-industry funded articles, location, inclusion and exclusion criteria and the primary purpose of the study. Since many studies have the design mentioned above, that is, the use of placebo as a comparator considering another pharmaceutical product, the intended analysis of this study design was stratified

regarding all the inclusion criteria. The initial flowchart about this data extraction is present at Figure 1.

2.6 Evaluation of study quality

The analysis of the included clinical studies was performed according to the Cochrane bias risk assessment ¹⁵.

2.7 Synthesis of included studies

The data will be aggregate considering the different placebo use strategies across the different types of sponsorship and the different justifications for this use. Quantitative positive results for oral medicines when comparing to the placebo will also be included and interpreted.

If data permits, the potential bias of publication, that is, the effect of the small sample studies and will be analyzed by the funnel chart and the Egger test ¹⁶⁻¹⁷.

The heterogeneity between the studies will be assessed by inspection of the funnel plots for asymmetry and with Egger's test, with small study effects when P values < 0.10. The heterogeneity between the studies was considered high if $I^2 > 75\%$, moderate if $75\% < I^2 < 25\%$ and low if $I^2 < 25\%$ ¹⁸⁻²¹.

Discussion:

Regarding the design of clinical trials, it is clear that randomized controlled clinical trials (RCTs) are the gold standards for interventional results. There are some limitations, such as bureaucracy and high costs, to carry out these studies. However, it is undeniable that RCTs revolutionized medical research and improved the quality of healthcare, clarifying the benefits and disadvantages of numerous interventions, so only this type of study was included in this systematic review ²².

Study designs that use the placebo as a control are also accepted in some cases, although it is essential to assess the reason behind its use. There was widespread adoption of the use of placebo in clinical trials after World War II. This type of design was chosen considering that a large number of new treatments were emerging at the time, so the use of placebos was readily accepted in relation to ethical rules. However, currently the use of

placebo may raise some questions, mainly because it is possible to have another study design with less risk for the research subjects ²³.

The unethical use of placebo is a very critical issue that must be debated to avoid this type of design altogether. According to the Declaration of Helsinki: “In any medical study, all patients, including those in the control group, must be sure of the best proven diagnostic and therapeutic methods and no patient should suffer from unnecessary pain” ⁸.

In this sense, if treatment for a given disease already exists, it is unethical to choose placebo as the control group, since the patient deserves to receive the best possible therapy. Considering the guideline published by the National Institutes of Health, with the theme Protecting Research Participants in Humans, some justifications for the use of the placebo were presented. These justifications are 1- When there are no approved and effective treatments for the condition. 2- If there is disagreement whether the standard treatment is better than the placebo. 3- When the additional risk represented by the use of placebo is lower and the suspension of current standard therapy would not lead to serious or permanent damage. 4- If the study is expected to result in generalized or significant benefits, and the receipt of placebo by individuals represents a minimal risk ²⁴.

Regarding the justification that there are no approved and effective treatments for the condition, for anti-cancer drugs trials, it is possible to justify the placebo use when no approved therapy exists or the available treatment has only minimal effects and/or presents serious adverse effects ²⁵.

In some cases, the physicians claimed that placebo might be quite effective and, frequently, produce less undesirable side effects. Therefore, the ethical problem with its use is when it is useless or even harmful, and when there is an alternative treatment. Placebo is considered nowadays not a pill absolutely inert; it can cause psychophysiological effects and benefits, mainly in pain, Parkinson disease, depression and emotion ²⁶⁻²⁷. These psychological effects can affect the results of clinical trials. Considering all this information, the researches should have a caution to choose placebo as the comparator in order to not bring risks to the subjects of the trial.

Lexchin et al. (2003) treated about pharmaceutical industry sponsorship in clinical trials and research outcome and quality of the product of interest, it was concluded that research sponsored by the drug industry presented better results for the tested drug than studies funded by other sources. It shows that pharmaceutical industry intentions of having positive outcomes for their products, to it registered and available in the marketing, are more frequently reached when they sponsor the trial ²⁸.

Regarding all these critical points, it means; ethical issues, pharmaceutical industry interests, justification of placebo use, marketing authorization approval for regulatory authorities, positive results for new drug products; this systematic review was developed to try to link them and give a robust effect about this scenario. In this sense, it is important to evaluate the use of placebo at RCTs designs and its justification. Besides, the role of pharmaceutical industry sponsorship relation to it.

Supplementary information

Additional file 1: PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Additional file 2: Search strategy for PubMed/MEDLINE

Acknowledgements

Not applicable

Financing

The research was funded by the Federal University of Rio Grande do Norte, through the Postgraduate Pro-rectory, and the Postgraduate Program in Public Health. In addition, we thanks the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001, for the incentive by granting PhD scholarships.

References

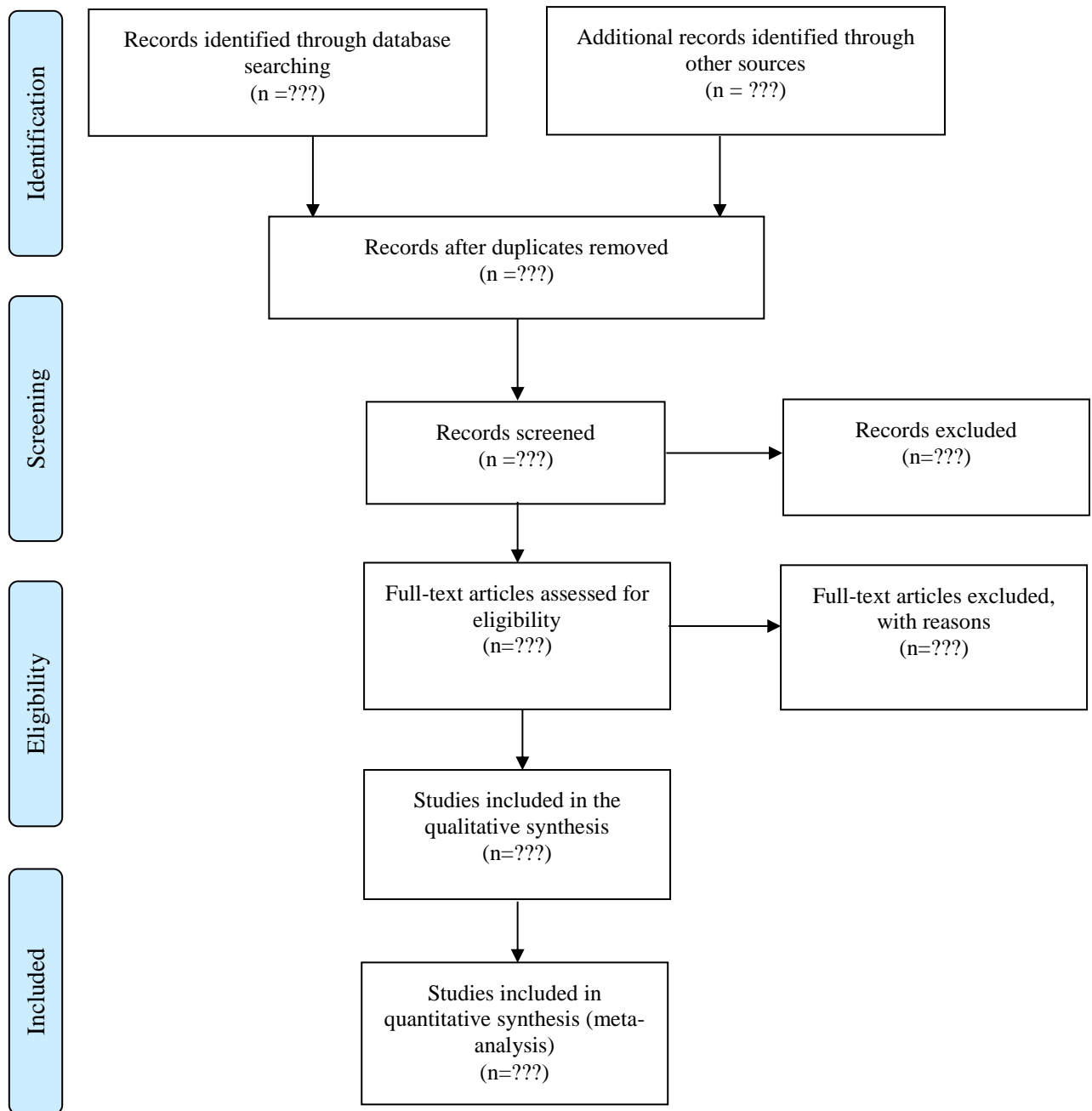
1. UNITED STATES. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 (FDAMA) (Pub. L. 105–115).

2. BRAZIL. National Health Surveillance Agency. Glossary. [access May 22, 2019]. Available:
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializaca o+-+Pos+-+Uso/Farmacovigilancia/Assunto+de+Interesse/Glossario>
3. Manchikanti L, Boswell MV, Kaye AD, Ii SH, Hirsch JA. Therapeutic Role of Placebo: Evolution of a New Paradigm in Understanding Research and Clinical Practice. *Pain Physician*. 2017 Jul;20(5):363-386.
4. Amaral, JR; Sabbatini, RME. Placebo Effect: The Power of the Sugar Pill. [access 06 Jun 2019]. Available: <<http://www.epub.org.br/cm/n09/mente/placebo1.htm>>
5. Colagiuri B, Schenk LA, Kessler MD, Dorsey SG, Colloca L. The placebo effect: From concepts to genes. *Neuroscience*. 2015;307:171-190.
6. Benedetti, F. Placebo effects. Second edition. Oxford University Press, 2014. [Access 22 May 2019]. Available: books.google.com
7. Greco DB and Parizi R. Bioética e uso de placebo em pesquisas clínicas. *Brasília Med* 2014;51(1):1-3
8. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Approved at the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland (1964) [Online] [access 22 May 2019]. Available at: <URL: <http://www.ufrgs.br/bioetica/helsin1.htm>>.
9. Bothwell LE, Greene JA, Podolsky SH, Jones DS. Assessing the Gold Standard-- Lessons from the History of RCTs. *N Engl J Med*. 2016 Jun 2;374(22):2175-81
10. Franklin JM, Glynn RJ, Martin D, Schneeweiss S. Evaluating the Use of Nonrandomized Real-World Data Analyses for Regulatory Decision Making. *Clin Pharmacol Ther* . 2019 Apr;105(4):867-877.
11. PRISMA. Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) website. Available (<http://www.prisma-statement.org/>), Access: 08.13.2019
12. Moher D, et al. Preferred reporting items for systematic review and metaanalysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1.
13. Eriksen MB, Frandsen TF. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. *J Med Libr Assoc*. 2018 Oct;106(4):420-431.

14. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
15. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
16. Sterne JAC, Kirkwood BR. *Essential Medical Statistics.* 2Ed. ed2003.
17. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315(7109):629-34.
18. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60.
19. Brazil. *Methodological Guidelines: Elaboration of a systematic review and meta-analysis of comparative observational studies on risk factors and prognosis.* Brasilia: Ministry of health; 2014.
20. Cheung MW, Vijayakumar R. A Guide to Conducting a Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2016;26(2):121-128.
21. Furuya-Kanamori L, Xu C, Lin L, et al. P value-driven methods were underpowered to detect publication bias: analysis of Cochrane review meta-analyses. *J Clin Epidemiol.* 2020;118:86-92.
22. Bothwell LE, Greene JA, Podolsky SH, Jones DS. Assessing the Gold Standard--Lessons from the History of RCTs. *N Engl J Med.* 2016 Jun 2;374(22):2175-81.
23. Fregnani J et al. Ethics of the use of placebos in clinical research: a proposal for decision-making algorithms. *Rev. bioét. (Impr.).* 2015; 23 (3): 456-66
24. National Institutes of Health. *Protecting Human Research Participants. Guideline.* [access 08 Jun 2019]. Available: https://grants.nih.gov/sites/default/files/PHRP_Archived_Course_Materials_English.pdf
25. Požgain I, Požgain Z, Degmečić D. Placebo and nocebo effect: a mini-review. *Psychiatr Danub.* 2014;26(2):100-107.

26. Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Jul;16(7):403-18.
27. Finniss DG. Placebo Effects: Historical and Modern Evaluation. *Int Rev Neurobiol*. 2018;139:1-27.
28. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003;326:1167.

Figura 1.8 – Fluxograma de triagem de artigos



PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item No	Checklist item	Reported on Page #
ADMINISTRATIVE INFORMATION			
Title:			
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review	Page 1
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such	N/A
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number	Page 2
Authors:			
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author	Page 1
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review	Page 10
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments	N/A
Support:			
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review	Page 10
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor	Page 10
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol	Page 10
INTRODUCTION			
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known	Page 3-4
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)	Pages 4-5
METHODS			
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review	Page 5
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage	Pages 5-6
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated	Page 6
Study records:			
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review	Page 6
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)	Page 6

Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators	Page 6
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications	Page 6
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale	Page 6
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis	Page 6
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised	Page 7
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)	Page 7
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)	Page 7
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned	Page 7
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)	Page 7
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)	N/A

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.

CAPÍTULO 2: USO DE E-TCLE EM PESQUISAS CLÍNICAS NO BRASIL

Resumo

Tendo em vista a necessidade de aplicação de termos de consentimento livre e esclarecido - TCLE em as pesquisas clínicas envolvendo humanos, de acordo com as normas brasileiras de ética, ou seja, Resolução CNS nº 466/2012, é necessário avaliar se essa prática está sendo verdadeiramente eficaz e se pode ser aprimorada. A Resolução CNS nº 466/2012 traz que o TCLE é o documento no qual deve ser explicitado o consentimento livre e esclarecido do participante de pesquisa e/ou de seu responsável legal, de forma escrita, devendo conter todas as informações necessárias, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa a qual o indivíduo se propõe participar. Em um país classificado como em desenvolvimento, como o Brasil, por ser considerado pobre, pouco industrializado, com produção primária, de economia instável e com grande incidência de crises, a população, muitas vezes, não tem acesso a serviços básicos de saúde e educação. Nesse sentido, a aplicação de novas tecnologias pode ser de grande valia para a população brasileira que participará de estudos em pesquisas clínicas e que, muitas vezes, encontra-se em situação de vulnerabilidade. Objetivo: O objetivo desse estudo é avaliar o uso do TCLE em formato eletrônico, quanto à sua viabilidade e adequabilidade, de forma complementar ao TCLE escrito/físico. Métodos: Pesquisa quali-quantitativa com instrumento de questionário. Resultados: Foram observadas maior retenção de informação e menos respostas erradas, após aplicação do e-TCLE. Conclusão: O uso do e-TCLE é de grande valia para os participantes de pesquisa no Brasil.

2.1 Introdução

A primeira vez, na história mundial, que surgiu a necessidade de os participantes de pesquisa autorizassem voluntariamente suas participações em ensaios clínicos foi no código de ética de Nuremberg. Nesse documento foi apresentado, na forma de primeiro princípio, o consentimento do voluntário como sendo absolutamente essencial.

Isso significa que a pessoa afetada deve ter capacidade legal para consentir; deve estar em uma situação em que ela possa exercer plena liberdade de escolha, sem qualquer impedimento força, fraude, engano, intimidação, promessa ou qualquer outra forma de coerção ou ameaça; e deve ter informações e conhecimentos suficientes sobre os elementos dos correspondentes experimentos, para que ela possa entender sobre o que ela deve decidir. Este último elemento requer que, antes de aceitar uma resposta afirmativa de um sujeito experimental, o pesquisador deve ter dado a conhecer a natureza, duração e finalidade do experimento; os métodos de acordo com o qual será realizado; os inconvenientes e riscos que razoavelmente que podem ser esperados; e os efeitos que, para sua saúde ou personalidade, podem derivar de sua participação no experimento. O dever e a responsabilidade de avaliar a qualidade do consentimento

são de todos e cada um dos indivíduos que iniciam ou dirigem o experimento ou colaboram com ele. É um dever e uma responsabilidade pessoal que não pode ser delegada para outro (NUREMBERG, 1947).

Contudo, a nomenclatura *termo consentimento livre e esclarecido - TCLE* ainda não havia sido citada, como documento formal de consentimento. Esse termo surge em 1964, com a Declaração de Helsinque. Nessa declaração, é descrito que em qualquer pesquisa com seres humanos, cada participante em potencial deve ser adequadamente informado sobre os objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos do estudo e o incômodo que o estudo possa acarretar. O participante deve ser informado que ele é livre para retirar seu consentimento a qualquer momento, durante a realização do estudo. O médico deve, então, obter o consentimento pós-informação do participante, de preferência, por escrito (HELSINQUE, 1964).

A normativa no Brasil, que tratou pela primeira vez sobre a obrigatoriedade do TCLE, foi na Resolução nº 196/1996. Essa resolução trouxe as competências dos Comitês de Ética em Pesquisa - CEP, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep e essa necessidade do TCLE nas pesquisas no Brasil (MS, 1996). Contudo, não se pode dizer que esse termo não existia no Brasil antes disso, tendo em vista que pesquisas internacionais, que aconteciam em centros de diversos países, como o Brasil, já apresentavam essa obrigatoriedade.

Atualmente, no Brasil, a legislação que trata sobre os detalhes a respeito desse tema é a Resolução nº 466/2012. Nesse documento o TCLE é definido como:

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - documento no qual é explicitado o consentimento livre e esclarecido do participante e/ou de seu responsável legal, de forma escrita, devendo conter todas as informações necessárias, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa a qual se propõe participar (MS, 2012);

Essa resolução ainda traz todas as obrigatoriedades de informações que precisam estar presentes de forma clara no TCLE. Além disso, também informa situações em que não é possível aplicar a o TCLE no formato padrão para algumas populações. Esses casos abrangem crianças, adolescentes, pacientes com incapacidades psicológicas e de morte encefálica. Considerando esses casos, um outro documento precisa ser aplicado, o Termo de Assentimento Livre E Esclarecido, que é definido como:

Termo de Assentimento - documento elaborado em linguagem acessível para os menores ou para os legalmente incapazes, por meio do qual, após os participantes da pesquisa serem devidamente esclarecidos, explicitarão sua anuência em participar da pesquisa, sem prejuízo do consentimento de seus responsáveis legais (MS, 2012);

Dessa forma, independente da capacidade de compreensão dos indivíduos, ainda assim, se mantém extremamente necessário que haja um aceite dessas pessoas, antes do início do estudo. Lembrando que, mesmo com a entrega do termo assentimento para essas populações, o TCLE precisa ser entregue aos responsáveis legais.

Zappe e colaboradores (2013) realizam um estudo com uma população de alta vulnerabilidade: adolescentes privados de liberdade. Nesse estudo, fica claro que não é possível apenas a apresentação de TCLE para o participante vulnerável na pesquisa clínica, pois ele pode se sentir pressionado a participar. Dessa forma, é preciso que a assinatura do TCLE não seja só um fato isolado, mas seja decorrente de um processo de conscientização para que o participante possa estar munido de todas as informações, de forma clara, e para que possa tomar a decisão da forma mais autônoma e esclarecida possível (ZAPPE et al., 2013).

A sigla TCLE pode ser desmembrada para que seja possível avaliar o seu verdadeiro significado na pesquisa clínica. A palavra “termo” refere-se ao um documento formal escrito que será entregue ao participante para que ele possa realizar sua leitura. O termo “consentimento” remete a necessidade do participante em identificar e compreender todas as informações disponíveis no documento e aceitar, de forma clara, fazer parte desse estudo. Já a palavra “livre” apresenta a necessidade de o participante não ser coagido, de forma alguma, a participar do estudo. Sua decisão deve ser baseada apenas em sua vontade e dependendo do seu aceite ou não, a conduta e tratamento social médico não poderá ser diferente. A palavra “esclarecido” refere-se ao fato que todas as dúvidas e anseios desse participante devem ser solucionados pela equipe responsável pela pesquisa.

Toda pesquisa envolvendo seres humanos precisa da aplicação do TCLE, essa pesquisa pode ser direta ou indireta. A pesquisa clínica é considerada direta, uma vez que o participante é submetido a uma intervenção, durante o estudo, já a indireta ocorre quando o participante participa da pesquisa por meio da coleta de dados, questionários ou formulários,

mas não recebe nenhum tipo de intervenção que altere, de alguma forma, seu estado atual (LIMA et al., 2010).

As principais informações que devem estar presentes no termo são: descrição completa da pesquisa, seu período de duração, benefícios aos participantes, riscos envolvidos, contato do pesquisador e equipe, análise ética do projeto pelo CEP, entre outras. É preciso que o participante de pesquisa tenha tempo suficiente para entender o termo, inclusive com a possibilidade de levá-lo para casa (MS, 2012).

Existem, principalmente, quatro passos para a realização do convite para a participação na pesquisa. Primeiro, o convite inicia-se de forma verbal, explicando de forma geral o objetivo da pesquisa e breve descrição. Depois disso, é apresentado ao paciente o TCLE no formato impresso para que ele possa ler, durante o tempo que julgar necessário. Após esse período de leitura e compreensão, o participante esclarece suas dúvidas, caso existam, e ele e o pesquisador assinam o documento (MS, 2012).

Mesmo após todos esses cuidados, ainda nos dias de hoje, discute-se se esse termo é realmente compreendido pelos participantes da pesquisa de forma satisfatória. Diante disso, Souza et al., realizam um estudo para avaliar a legibilidade dos TCLEs no Brasil com o objetivo de correlacionar a aceitação do participante da pesquisa com estado demográfico, fatores sociais, relação risco-benefício e nível de instrução. Foi observado que os TCLEs apresentaram altos graus de dificuldade para leitura. Apesar da aceitação pelo paciente não estar relacionada com fatores sociais ou demográficos, foi influenciado pela relação risco-benefício (SOUZA et al., 2013).

Com essa mesma abordagem, Campos e Romualdo realizaram um estudo que analisou diversas pesquisas realizadas no Brasil e, analisando seus TCLEs, foram levantadas as principais falhas na elaboração desse documento. Como conclusão, foi verificado que a principal falha se deu na redação do documento que, na maioria das vezes, apresenta linguagem de difícil compreensão (CAMPOS; ROMUALDO, 2010).

Dessa forma, mesmo com toda essa preocupação expressa nas normativas brasileiras, é possível observar que ainda existem problemas com a aplicação desses termos na prática clínica.

Além disso, a forma de aplicação do TCLE precisa ser aprimorada e isso ficou claro com o advento da pandemia mundial relacionada à COVID-19, uma doença altamente contagiosa e é causada pelo novo corona vírus (SARS-CoV-2), que apareceu pela primeira vez em Wuhan, China, espalhando-se rapidamente pelo mundo em apenas dois meses (Mingzhang Zuo et al., 2019). Com medidas protetivas de quarentena e distanciamento social o uso d e-TCLE no Brasil pode configurar um ganho para a pesquisa clínica brasileira.

Pelo exposto, esse trabalho visa avaliar a aplicabilidade de um TCLE eletrônico, no Brasil, avaliando a viabilidade e preferência dos voluntários, considerando esse novo formato. É importante citar que este não é um estudo excludente, ou seja, o e-TCLE não é um instrumento para substituir o TCLE em formato escrito, mas sim, será utilizado, como em outros países, de forma complementar. Nesse sentido, o estudo tem o objetivo de avaliar se o uso do e-TCLE será efetivo para maior entendimento e retenção de informações, após a aplicação do TCLE escrito, no Brasil.

2.2 Metodologia

Esse estudo é uma pesquisa qualitativa, aprovada pelo Comitê de ética da Universidade de Brasília (CAAE 26314719.1.0000.0030), com coleta de informações por meio de formulários aplicados aos voluntários, que aceitaram participar dessa análise. Esses voluntários foram informados que fariam parte de uma simulação de participação em pesquisa clínica hipotética e que ajudariam a equipe de pesquisa com informações relevantes para a melhoria dessa prática no Brasil.

A amostra para essa pesquisa foi convidada a participar, por meio eletrônico, como mensagens por celular ou e-mail. O recrutamento foi por meio de e-mail e contatos telefônicos, principalmente, em contatos via Universidade de Brasília. Foram incluídos 60 voluntários para essa pesquisa. O perfil escolhido para a pesquisa hipotética foi de fase 1, ou seja, estudo com um número reduzido de participantes, com foco na segurança de um novo produto, normalmente, com participantes saudáveis, uma vez que os voluntários para o estudo hipotético também seriam voluntários saudáveis. Esse número de participantes foi

definido com base na mediana aceita para ensaios clínicos fase I (20-100), ou seja, 60 participantes de pesquisa (QUENTAL; FILHO, 2006).

O critério de inclusão foi o de ter mais de 18 anos. Os critérios de exclusão foram: não ter o português brasileiro como língua nativa, apresentar algum tipo de deficiência cognitiva que comprometa o entendimento do material e/ou apresentar analfabetismo completo ou funcional.

Todos os voluntários foram informados que estariam participando de uma pesquisa para avaliar o instrumento e-TCLE em uma simulação de pesquisa clínica para um, esse TCLE foi apresentado e deveria ser assinado pelos que tiverem interesse em participar (Anexo 2.1). Além disso, esses voluntários receberam um TCLE simulando uma participação em pesquisa clínica para um medicamento novo hipotético para dor (Anexo 2.2).

Em relação ao estudo fase I hipotético, todos os participantes receberam o TCLE escrito para a leitura desse documento. Após a leitura, foi aplicado um questionário sobre o entendimento deles em relação ao estudo e, após o preenchimento desse formulário, foi apresentado também um TCLE eletrônico, na forma de vídeo com duração de menos de 5 minutos, contendo todas as informações disponíveis no TCLE escrito e, após o término da exibição do vídeo, o mesmo questionário foi aplicado novamente ao grupo. Esse formato foi escolhido, para avaliar se haveria uma retenção maior de informações, sobre o estudo, após a aplicação do e-TCLE. Respondidos os dois questionários, um terceiro foi aplicado para avaliar preferências, adequabilidade e viabilidade da aplicação dessa nova ferramenta no Brasil.

O vídeo foi gravado utilizando um ator, para melhor performance frente às câmeras, que abordou todos os pontos presentes no TCLE escrito, de forma verbalizada, no vídeo.

O guia de entrevista qualitativa/quantitativa, aplicado após a leitura do TCLE e após a apresentação do vídeo, foi desenvolvido tendo como base estudo semelhante feito nos Estados Unidos (ROTHWELL et al., 2014) e com base nos conhecimentos da equipe de pesquisa sobre ética, assuntos regulatórios e segurança do paciente. As Tabelas 2.1 e 2.2 listam as perguntas que foram utilizadas nas entrevistas. A pesquisa e as entrevistas neste

estudo foram projetadas, propositadamente, para serem breves para diminuir o ônus da pesquisa nos indivíduos.

Tabela 2.1 – Questionário pós leitura do TCLE e pós e-TCLE.

ENTREVISTA		
Identificação da amostra		
Perguntas	Opção de resposta	Tipo de análise e dado gerado
Iniciais do seu nome	Resposta aberta.	Identificação da amostra.
Data de nascimento	Data.	Identificação da amostra.
Perfil sociodemográfico;		
Pergunta	Opção de resposta	Tipo de análise e dado gerado
Sexo;	F; M; Não declarado	Perfil dos participantes de pesquisa.
Escolaridade;	Alfabetização; Ensino Fundamental; Ensino Médio; Ensino Superior; Pós-graduado lato sensu; Mestrado; Doutorado; PhD	Perfil dos participantes de pesquisa.
Possui plano de saúde?	Sim; Não	Perfil dos participantes de pesquisa.
Possui redes sociais?	Sim; Não	Perfil dos participantes de pesquisa.
Já participou de pesquisa clínica anterior?	Sim; Não	Perfil dos participantes de pesquisa.
Questionário sobre o TCLE pós leitura e pós vídeo;		
O que você lembra de relevante em relação aos procedimentos da pesquisa apresentada no TCLE?	Resposta aberta.	Avaliar o a quantidade de informação retida para cada participante.
Você pode dizer qual era o objetivo da pesquisa?	Resposta aberta.	Avaliar o a quantidade de informação retida para cada participante.
Você pode me explicar quem não deve participar do estudo?	Resposta aberta.	Avaliar o a quantidade de informação retida para cada participante.
Você pode me dizer quais são os riscos para este estudo?	Resposta aberta.	Avaliar o a quantidade de informação retida para cada participante.
Você pode me dizer quais são os benefícios deste estudo?	Resposta aberta.	Avaliar o a quantidade de informação retida para cada participante.
Você pode me dizer qual o tipo de assistência oferecido ao final do estudo?	Resposta aberta.	Avaliar o a quantidade de informação retida para cada participante.

Tabela 2.2 – Questionário objetivo sobre as impressões sobre a pesquisa.

ENTREVISTA
Identificação da amostra

Perguntas	Opção de resposta – só uma opção poderia ser escolhida	Tipo de análise e dado gerado
O e-TCLE foi relevante para o melhor entendimento da pesquisa?	Sim; Não	Objetivo.
Você acha que o e-TCLE deve ser implementado em todas as pesquisas?	Sim; Não	Objetivo.
Você acha que o e-TCLE é suficiente para o entendimento da pesquisa ou o atendimento presencial com o médico é fundamental?	O e-TCLE é suficiente; Ainda preciso do atendimento presencial.	Objetivo.
Você acha que o e-TCLE deve ser implementado em todas as pesquisas?	Sim; Não	Objetivo.
Em uma escala de 1 a 5, quanto você achou que o e-TCLE foi importante para o entendimento da pesquisa? Sendo 1, nada relevante, e 5, fundamental para o entendimento.	1; 2; 3; 4 e 5	Objetivo.

2.3 Resultados e 2.4 Discussão

O n previsto para esse estudo foi de 60 voluntários e os 60 foram incluídos. O perfil da população incluída nesse estudo foi avaliado, demonstrando que a maioria era do sexo feminino 55%, possuía pós-graduação *latu sensu* 43,31%. 73,3% dos participantes possuíam plano de saúde, 96,7% tinham acesso a alguma rede social e 83,3% nunca haviam participado de pesquisa clínica anterior. A tabela 2.3 apresenta um resumo do perfil populacional dos participantes dessa pesquisa.

Tabela 2.3 – perfil populacional dos participantes dessa pesquisa

Variável		Resultado
Sexo	Feminino	33
	Masculino	27
Formação acadêmica	Alfabetização	0
	Ensino Fundamental	0
	Ensino Médio	4
	Ensino Superior	22
	Pós-graduado <i>latu sensu</i>	26

	Mestrado	4
	Doutorado	3
	PhD	1
Possui plano de saúde?	Sim	44
	Não	16
Possui redes sociais?	Sim	58
	Não	2
Já participou de pesquisa clínica anterior?	Sim	10
	Não	50

Os resultados, dessa pesquisa qualitativa, foram avaliados da seguinte forma: as respostas após, apenas a leitura do TCLE, e as respostas, após leitura mais a aplicação do vídeo, foram, para todos os participantes, lidas e enquadradas como “corretas”, quando estavam de acordo com o descrito no texto ou no vídeo do TCLE do medicamento curadorzil e como “erradas”, quando não correspondiam ao que foi apresentado. As respostas corretas, para a mesma pergunta, também foram comparadas nos questionários pós TCLE escrito e pós TCLE eletrônico e, foi classificada como “correta +”, a resposta mais completa em quantidade de informações relevantes, comparativamente.

Considerando a classificação apresentada acima, seguem resultados das entrevistas e questionários feitos.

Tabela 2.4 – respostas aos questionários pós TCLE e pós TCLE mais e-TCLE.

	TCLE			e- TCLE		
	Correta +	Correta	Errada	Correta +	Correta	Errada
Pergunta 1	4	40	16	23	27	10
Pergunta 2	1	54	5	48	11	1
Pergunta 3	2	52	6	19	35	6
Pergunta 4	1	49	10	1	50	9
Pergunta 5	0	56	4	10	46	4
Pergunta 6	6	46	8	16	43	1
Total	14	297	49	117	212	31

De acordo com o quadro acima, é possível perceber que, após a apresentação do e-TCLE, ocorreu um número mais expressivo de respostas corretas, mais completas, do que só TCLE,

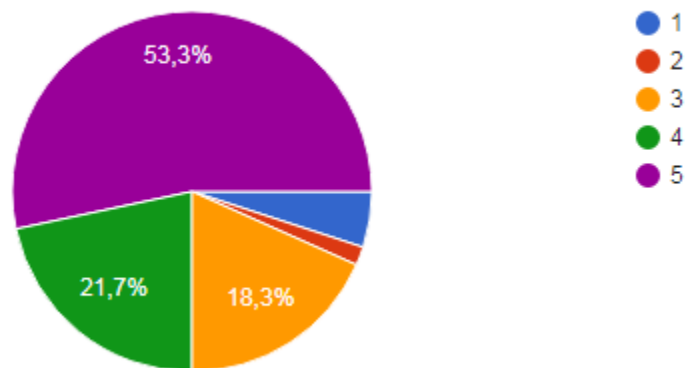
a apresentação do TCLE, de forma isolada. Além disso, o número de respostas consideradas “erradas” foi menor após os voluntários assistirem o e-TCLE. Dessa forma, é possível observar que, realmente, após a apresentação do e-TCLE houve um aumento no entendimento e retenção de informações sobre o estudo.

Além da retenção e entendimento das informações apresentadas no TCLE e no e-TCLE, foi avaliada, de forma quantitativa, a preferência dos voluntários que participaram desse estudo.

A primeira pergunta feita, foi em relação à relevância da apresentação do e-TCLE para o entendimento da pesquisa. Dos 60 voluntários, que responderam o questionário, 50 (83,3%) julgaram o e-TCLE como relevante para o melhor entendimento da pesquisa. Outro questionamento feito foi em relação à opinião dos voluntários se eles achavam que o e-TCLE deveria ser implementado em todas as pesquisas clínicas. 49 (81,7%) julgaram que o e-TCLE deveria fazer parte de todas as pesquisas no Brasil. Quanto à facilidade de entendimento da pesquisa, 33 (55%) julgaram que o TCLE escrito era mais fácil para entender o conteúdo da pesquisa. Sobre o questionamento, *você acha que o e-TCLE é suficiente para o entendimento da pesquisa ou o atendimento presencial com o médico é fundamental?*, 50 (83,3%) responderam que o e-TCLE seria suficiente, já 10 participante responderam que ainda precisariam de atendimento médico presencial.

Aos voluntários, também foi solicitado que eles classificassem, em uma escala de 1 a 5, quanto que eles acharam que o e-TCLE foi importante para o entendimento da pesquisa. Sendo 1, nada relevante, e 5, fundamental para o entendimento. Mais da metade dos voluntários, 32 (53,3%), marcaram o item referente a máxima relevância desse instrumento para o entendimento da pesquisa (item 5). O resultado segue na Figura 2.1.

Figura 2.1 – classificação quanto à relevância de adicionar o e-TCLE nas pesquisas no Brasil, sendo 1, nada relevante e 5 fundamental para o entendimento.



Considerando os resultados anteriormente apresentados, foi possível verificar, de forma qualitativa e quantitativa, que o e-TCLE apresentou impacto positivo para o entendimento do estudo hipotético de pesquisa clínica.

Apresentar um vídeo, após ter acesso ao TCLE escrito, possibilitou um maior entendimento da pesquisa, maior retenção da informação e, de acordo com a opinião dos voluntários, o e-TCLE deveria ser implementado em todas as pesquisas. Esse formato foi escolhido de forma intencional, pois a apresentação do e-TCLE após o TCLE escrito é a metodologia utilizada internacionalmente para a aplicação desse instrumento.

Além disso, um resultado que chama atenção está relacionado com o entendimento de que o e-TCLE poderia substituir o atendimento presencial. Isso é importante, tendo em vista que a implementação dessa ferramenta pode auxiliar em momentos críticos de distanciamento social, como a pandemia de COVID-19.

A constante atualização do TCLE se faz necessária e esforços recentes estão sendo realizados no Brasil para a cobertura de pacientes com deficiência visual, no Brasil (LÍBERA & JURBERG, 2020). Nesse sentido, esse trabalho tem o benefício de extrapolar o entendimento do TCLE para diferentes grupos populacionais.

Como limitação do estudo, o principal ponto foi no número reduzida da amostra e o recrutamento prejudicado pela situação de pandemia COVID-19, dessa forma, a população estudada foi aquela com acesso à internet e com maior nível de escolaridade.

2.5 Conclusão

Diante do exposto, a implementação do e-TCLE, nas pesquisas brasileiras, caracteriza-se como procedimento de grande valia para aumentar o entendimento e retenção de informações dos voluntários e, em casos de necessidade de distanciamento social, esse recurso poderá ser utilizado como estratégia nas pesquisas clínicas no Brasil.

Cabe ressaltar que mais estudos são necessários, incluindo a análise da aplicabilidade dessa ferramenta em outras fases da pesquisa clínica.

2.6 Referências

1. Nuremberg Code (1947). Ethical directives for human research. In: Encyclopedia of bioethics. Post S G Editor in Chief. 3^a ed. New York: Thomson Gale. 2004. p. 2817-8.
2. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinki. Aprovada na 18^a Assembléia Médica Mundial, Helsinki, Finlândia (1964) [Online] Available from: URL:<http://www.ufrgs.br/bioetica/helsin1.htm>.
3. CNS. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 196, de 10 de outubro de 1996. Diretrizes e Normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília: Diário Oficial da União, 1996. p. 21082-21085.
4. CNS. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 13 de junho de 2013, Seção I, p. 59
5. Zappe JG, Santos CR, Ferrão IS, Dias ACG. Vulnerabilidade e Autonomia na Pesquisa com Adolescentes Privados de Liberdade. *Psicologia: Ciência E Profissão*, 2013, 33 (1), 234-247
6. Lima SG, et al. Ética em Pesquisas com Seres Humanos: do Conhecimento à Prática Ethics in Research with Human Beings: from Knowledge to Practice. - *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(3): 289-294
7. Jacob CE, et al. The written informed consent form (WICF): Factors that interfere with acceptance. *ABCD Arq Bras Cir Dig Artigo Original* 2013;26(3):200-205.
8. Campos GR, Romualdo VA. Principais falhas na elaboração do TCLE dos projetos tramitados no CEP-FHEMIG nos últimos 24 meses. *Rev Med Minas Gerais* 2010; 20 (3 Supl 4): S89-S93.
8. Mingzhang Zuo; Yuguang Huang, Wuhua Ma; Zhanggang Xue; Jiaqiang Zhang; Yahong Gong; Lu Che. Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically ill Patients with Noval Coronavirus Disease 2019. *Chinese Medical Sciences Journal*. ISSN 1001-9294; CN 11-2752/R. doi:10.24920/003724
9. Líbera & Jurberg. Compreender para atuar: o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participantes de pesquisa com deficiência visual. *Benjamin Constant*, Rio de Janeiro, ano 24, n. 61, v. 1, p. 55-69. 2020

Anexo 2.1 – TCLE para participação na pesquisa de aplicação do e-TCLE.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar voluntariamente do projeto de pesquisa Uso de e-TCLE em pesquisas clínicas realizadas no Brasil, sob a responsabilidade do pesquisador Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva. O projeto apresenta como objetivos e justificativas avaliar se a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) nas pesquisas brasileiras, conforme as normas éticas, ou seja, por meio de leitura do documento junto ao médico e com discussão para a retirada de dúvidas, é eficaz para entender a pesquisa clínica e reter informações. Essa abordagem será comparada com a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido eletrônico (e-TCLE), no formato de vídeo.

O objetivo desta pesquisa será avaliar dois momentos. No primeiro será considerado o questionário preenchido após apenas a leitura do TCLE e, no segundo, será avaliado o questionário após a apresentação do TCLE, de forma adicional.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação se dará por meio de aceitar participar de uma pesquisa clínica hipotética para um medicamento novo, também hipotético, para dor: o Curadorzil. Nessa pesquisa, não será necessário tomar o medicamento, apenas ler o TCLE sobre essa pesquisa. Após a leitura, será solicitado que seja respondido um questionário sobre o TCLE. Após isso, um vídeo será apresentado, o e-TCLE, e outro questionário será aplicado. O tempo estimado total da pesquisa será de 30 minutos.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são apenas em relação a sua disponibilidade de tempo para a participação nessa pesquisa. Se o(a) senhor(a) aceitar participar, estará contribuindo para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa clínica no Brasil, no que diz respeito à segurança do paciente.

O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Todas as despesas que o(a) senhor(a) (o(a) senhor(a) e seu acompanhante, quando necessário) tiver (tiverem) relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (tais como, passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, o(a) senhor(a) deverá buscar ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Faculdade de Saúde – Universidade de Brasília podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva e Helaine Carneiro Capucho (61) 98521-5806 (Juliana) e (61) 98146-5501 (Helaine), na Faculdade de Saúde – Universidade de Brasília no telefone (61) 3107-1734, disponível inclusive para ligação a cobrar. E-mail para contato: Juliana_alves13@msn.com

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1947 ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FS se localiza na Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o(a) Senhor(a).

Nome e assinatura do Participante de Pesquisa

Nome e assinatura do Pesquisador Responsável

Brasília, ____ de _____ de _____.

Anexo 2.2 – TCLE para participação de pesquisa clínica hipotética do medicamento Curadorzil.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Análise de segurança do medicamento Curadorzil

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos e deveres como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos:

O objetivo desse estudo é avaliar a segurança do medicamento produzido pela empresa Indústria Farmacêutica Brasil chamado Curadorzil. Esse medicamento foi produzido com uma nova molécula a Curador que, nos estudos em animais, se mostrou extremamente promissora para curar dor de cabeça em apenas 10 minutos. Esse estudo vai avaliar qualquer desconforto que o paciente pode apresentar após a utilização desse medicamento.

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado a: preenchimento de questionário sobre o que você sentiu ao usar esse medicamento e coleta de sangue.

Observações:

- Será necessário o deslocamento para o lugar do estudo – Laboratório de Farmacologia, Universidade de Brasília, apenas uma vez, para tomar o medicamento. Após

a administração do medicamento, é necessário que participante de pesquisa fique 3 horas no laboratório em observação.

- Após as 3 horas, será necessário responder o questionário sobre o uso desse medicamento.
- Todos os participantes farão parte do grupo que tomará o Curadorzil.
- No período de observação acontecerá a coleta de sangue.
- Após uma semana do dia da administração do medicamento, uma ligação do médico responsável pelo estudo será realizada para averiguação do quadro geral do paciente.
- No caso de qualquer situação de mal-estar ou evento adverso, o participante de pesquisa deve reportar a pelo menos um dos pesquisadores.

Desconfortos e riscos:

Você não deve participar deste estudo se tiver menos de 18 anos, fizer uso de outro medicamento de forma crônica ou tenha tomado qualquer o medicamento para dor nas 48h que antecederem a administração do Curadorzil, apresentar alguma doença crônica, ter consumido álcool nas 48h que antecederem a administração do Curadorzil e/ou já ter apresentado qualquer alergia a outros medicamentos.

A administração de qualquer medicamento pode levar a efeitos adversos, dessa forma, você pode sentir desconforto de leve a grave com o uso do Curadorzil. Para minimizar esses desconfortos e riscos, o paciente ficará em observação durante 3 horas após a administração do medicamento no laboratório de farmacologia e, caso ocorra algum evento adverso grave, será encaminhado de ambulância para o Hospital Universitário de Brasília.

Benefícios:

O voluntário receberá o valor de 1000 reais, caso aceite participar dessa pesquisa. Além disso, fornecerá informações relevantes para esse novo medicamento.

Acompanhamento e assistência:

A equipe de pesquisa fornecerá acompanhamento e assistência aos participantes, por meio de contato telefônico, por e-mail ou solicitação de contato presencial. Caso sejam

detectadas situações que indiquem a necessidade de uma intervenção médica, ela será integralmente oferecida ao participante, por conta dos pesquisadores.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Ressarcimento:

Caso você tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento mediante depósito em conta corrente. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da minha participação no estudo, serei devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Métodos alternativos:

Métodos alternativos não serão necessários nessa pesquisa.

Armazenamento de material:

Não haverá armazenamento de material biológico. Após a análise do sangue coletado, ele será descartado pelo laboratório, conforme rege a Resolução nº 222, de 28 de março de 2018.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva e Helaine Carneiro Capucho e com eles poderei manter contato pelos telefones (61) 98521-5806 (Juliana) e (61) 98146-5501 (Helaine).

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da

pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1947 ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FS se localiza na Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante:

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do responsável)

Data: ____/____/____.

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução nº 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

(Assinatura do pesquisador)

Data: ____/____/____.

CAPÍTULO 3: ENSAIOS CLÍNICOS COM MEDICAMENTOS NO BRASIL: UMA ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS.

Resumo

Introdução: Os resultados de ensaios clínicos são utilizados pelas agências regulatórias de todo o mundo para fins de registro e comercialização de medicamentos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é a responsável pelos registros de tecnologias em saúde no Brasil e regras para análise técnicas de ensaios clínicos. A Anvisa vem atuando para atualizar seu arcabouço regulatório a respeito de ensaios clínicos com medicamentos no país, para reduzir tempo de análise e harmonizar conforme regras internacionais. Objetivo: Caracterizar os ensaios clínicos de fase III, com medicamentos, realizados no Brasil a partir da publicação da Resolução nº 9, de 20 de fevereiro de 2015 da Anvisa. Método: Estudo exploratório e descritivo realizado em três etapas: (1) análise quantitativa pré e pós Resolução nº 9/2015; (2) análise da população participante de ensaio clínico que embasou registros de medicamentos; (3) caracterização dos ensaios clínicos realizados no Brasil. Resultados: Houve redução em 20% de ensaios clínicos realizados no Brasil quando se compara o período anterior e posterior a publicação da Resolução nº 9/2015 da Anvisa; apenas 33% dos ensaios clínicos que embasaram registros de medicamentos no país foram realizados com população brasileira; os medicamentos sintéticos e biológicos somam 96% da intervenção estudada nos ensaios clínicos; placebo ainda é muito utilizado como comparador (37%); a indústria farmacêutica é majoritariamente o patrocinador dos ensaios clínicos (86%). Conclusões: Diante deste cenário, é imperativo que se fortaleçam as ações de farmacovigilância no Brasil, a fim de conhecer os perfis de efetividade e segurança dos medicamentos após exposição da população brasileira.

3.1 Introdução

No Brasil o marco regulatório para registro de medicamentos e outros produtos sujeitos à vigilância sanitária é a Lei federal nº 6360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos. Essa lei determina que nenhum desses produtos, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado. Além disso,

principalmente nos casos dos medicamentos, devem ser comprovadas a eficácia e a segurança por meio de ensaios clínicos, devidamente estruturados e aprovados (BRASIL, 1976).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) define ensaio clínico como “pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia” (ANVISA, 2015).

O arcabouço legislativo brasileiro a respeito de pesquisa clínica divide-se em duas principais vertentes: ética e técnica.

As informações éticas foram as primeiras que surgiram no cenário brasileiro, tendo em vista todo o cenário mundial que se construiu após a segunda guerra. Dessa forma, era necessário que o Brasil tivesse suas próprias regras éticas para evitar que sua população ficasse exposta a possíveis danos recorrentes da pesquisa clínica. A primeira vez que a figura do comitê de ética foi citada na legislação brasileira ocorreu em 1988, quando o Conselho Nacional de Saúde publicou a Resolução nº 1, de 13 de junho (CNS, 1988). A Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, também de natureza bioética, revogou a anterior e aprovou diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Essa resolução trouxe termos e definições relacionados à pesquisa clínica e citou, pela primeira vez, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); estabeleceu a composição; as competências e a formação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) e dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP); os protocolos de pesquisa e as considerações sobre o risco e o benefício em ensaios clínicos (CNS, 1996). Em 2012, essa resolução foi substituída pela nº 466 de 12 de dezembro, que é a resolução sobre bioética atualmente vigente no Brasil (CNS, 2012).

Nesse cenário ético, surgem duas instâncias fundamentais: CEP e Conep. As instituições de pesquisa podem ter seu próprio CEP, desde que sigam as regras da Conep. Os CEP avaliam os projetos de pesquisa e, em alguns casos, esses protocolos seguem para análise complementar da Conep. O objetivo principal dessa análise é proteger o participante da pesquisa, a equipe, a instituição, a sociedade e o meio ambiente (ALVARENGA, 2011).

A Conep é uma instância colegiada de natureza consultiva, deliberativa, normativa e educativa (WERNER, 2008). Os projetos das seguintes áreas temáticas necessitam da avaliação da Conep: genética humana, reprodução humana, equipamentos ou dispositivos terapêuticos novos ou não registrados no Brasil, novos procedimentos terapêuticos invasivos, estudo com população indígena, organismos geneticamente modificados ou células-tronco ou organismos que representem alto risco coletivo e coordenação e/ou patrocínio de fora do país, exceto os de copatrocínio do governo brasileiro. Também são encaminhados para a Conep aqueles protocolos que os CEP julgarem necessários; cuja a instituição proponente seja o Ministério da Saúde ou projetos que não tenham instituição proponente (Conep escolhe um CEP para avaliar) (CNS, 2012).

Para encaminhar o projeto de pesquisa para o sistema CEP/Conep é necessário cadastrar os documentos por meio da Plataforma Brasil, que é um sistema computadorizado que integra todos esses participantes de análise ética. Essa submissão via plataforma Brasil pode ser paralela com a submissão do ensaio clínico para a Anvisa.

A Anvisa, é a responsável, desde sua criação, em 1999, pelos registros de tecnologias em saúde no Brasil e também as regras para análise das questões técnicas de ensaios clínicos. A primeira resolução da diretoria colegiada (RDC) que versava sobre esse tema foi a Resolução nº 219, de 20 de setembro de 2004, que apresentava o regulamento para elaboração do dossiê de pesquisa clínica para a obtenção de um comunicado especial (CE), que é o documento necessário para a importação de produtos com a finalidade de serem utilizados na pesquisa clínica (ANVISA, 2004).

A Resolução nº 39, de 5 de junho de 2008 revogou a Resolução nº 219/2004. Essa normativa que dispunha das regras para aprovar a realização de pesquisas clínicas no Brasil, trazia informações sobre o tipo de documentação que deveria ser apresentada à Agência, regras para elaboração de dossiês de pesquisa clínica e obtenção do CE (ANVISA, 2008).

Essa resolução foi revogada pela atual regra de pesquisa clínica com medicamentos no Brasil, elaborada pela Anvisa, a Resolução nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Nesse mesmo ano, foi publicada a Resolução nº 10, de 20 fevereiro de 2015 que também versa sobre pesquisa clínica no Brasil, no entanto, o foco são os produtos para saúde (ANVISA, 2015).

A Resolução nº 9/2015 atualizou o arcabouço regulatório a respeito de ensaios clínicos com medicamentos no país (ANVISA, 2015), com o objetivo de reduzir o tempo de análise dos pleitos por ensaios clínicos e ter uma abordagem mais parecida com o que é aplicado por outras agências regulatórias, visando atrair ensaios clínicos para o país (FAGUNDES, 2018). Essa legislação tem como escopo os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro. Além disso, os ensaios clínicos com medicamentos registrados no Brasil devem seguir todas as disposições desta Resolução quando fornecerem subsídios para: nova indicação terapêutica; nova via de administração; nova concentração; nova forma farmacêutica; ampliação de uso; nova posologia; novas associações; ou qualquer alteração pós-registro que requeira dados clínicos, incluindo renovação de registro.

Atrair mais estudos para o Brasil permite que existam dados disponíveis sobre eficácia e segurança de medicamentos específicos para essa população (CNS, 1988). Embora tenha adotado essa medida, a Anvisa em suas normas que regulamentam o registro de medicamentos, possibilita a apresentação de estudos clínicos realizados em outros países, conforme norma específica (ANVISA, 2010; ANVISA, 2011; ANVISA, 20147; ANVISA, 2014; ANVISA, 2017). A validade externa do ensaio clínico, que é a capacidade de generalização dos dados para a população geral, pode ficar comprometida, considerando as características da população estudada, tais como diferenças farmacogenômicas, diferentes doenças-base, perfil farmacoepidemiológico e esquemas nutricionais (REBELO, 2013).

Como exemplo, dessas diferenças farmacogenômicas, pode-se citar o fato de os afroamericanos têm maior hepatotoxicidade quando expostos ao paracetamol; caucasianos menor toxicidade hepática no uso de isonazida, maior toxicidade com o uso de varfarina e maior risco de hipoglicemia com uso de glibenclamida; judeus ocidentais têm prolongamento de paralisia muscular com suxametônio (WEBER, 2001). Além disso, a eficácia clínica relacionada ao uso de anti-hipertensivos e a resposta inicial a anticoagulantes orais foi menor entre a população negra (NADRUZ, 2017; ESSIEN, 2020).

As respostas aos medicamentos também podem ser afetadas por fatores extrínsecos, como clima, poluição, cultura, práticas médicas e uso de medicamentos que diferem entre países. De acordo com o guia E5 - Ethnic Factors In The Acceptability of Foreign Clinical Data do

International Conference on Harmonisation (ICH), organização que trata sobre harmonização de práticas regulatórias entre os países signatários, os fatores intrínsecos precisam ser avaliados entre as populações, pois, a partir deles, é que será possível ou não determinar generalizações dos estudos clínicos, enquanto que os extrínsecos afetam o desenho e a conduta na pesquisa clínica (ICH, 1998). Outro guia relevante, também emitido pela ICH, o qual o Brasil é signatário, é o E17 - General Principles For Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials. Esse documento traz as recomendações básicas que precisam ser seguidas para a condução de ensaios clínicos multi-regionais, ou seja, em diferentes países (ICH, 2017).

Outro ponto relevante, nesse contexto, é a migração atual da realização de ensaios clínicos de países desenvolvidos para países de renda baixa e média, com economias emergentes. Drain et al., publicaram um estudo em 2018, apresentando os 20 países que tiveram as maiores taxas de crescimento no número de ensaios clínicos, realizados localmente, entre 2006-2012. O Brasil não se encontra nesse ranking, mas países da América Latina como Colômbia, Venezuela e Panamá estão listados. Essa falta de crescimento expressivo no Brasil, quando comparado com outros países latino-americanos, precisa ser discutida e os motivos levantados (DRAIN, 2018).

Neste sentido, incluir no arcabouço da legislação sanitária brasileira medidas para atrair o interesse para a realização de ensaios clínicos com nossa população favorece a tomada de decisão para o registro de produtos e colabora para a elaboração do plano de gestão de riscos associados. Esse plano elenca os principais riscos e pontos críticos da pesquisa e apresenta sugestões para a sua minimização.

Todas essas atualizações normativas, éticas e técnicas refletem um esforço brasileiro para que o país se torne mais participativo no cenário mundial de realização de pesquisas clínicas. A publicação da Resolução nº 9/2015 foi um marco legal importante e, por isso, marca o desenvolvimento do presente estudo, que teve como objetivo caracterizar os ensaios clínicos de fase 3 realizados no Brasil a partir da publicação da referida norma, avaliando esse progresso no país na perspectiva mundial.

3.2 Metodologia

Trata-se de estudo exploratório e descritivo, realizado em três etapas. Na primeira, a fim de identificar mudanças no número de ensaios clínicos com medicamentos realizados no Brasil a partir da publicação da Resolução nº 9/2015, realizou-se análise quantitativa comparando dois momentos: antes e depois da vigência da atual norma que trata sobre pesquisa clínica com medicamentos no Brasil. A fim de determinar o período de avaliação, calculou-se o número de dias entre o início de vigência da norma (03/03/2015) até a data de fechamento dessa pesquisa (25/11/2019), ou seja, 1.728 dias. Desta forma, a fim de avaliar iguais períodos em dias, a avaliação pré-resolução foi compreendida entre 09/06/2010 e 02/03/2015. Além do período de avaliação, foram utilizados os seguintes filtros na busca, na base: *Clinicaltrials.gov Interventional Studies | Brazil | Phase 3*.

Na segunda etapa, realizou-se análise de todos os registros deferidos pela Anvisa e que tinham Parecer Público de Avaliação do Medicamento (PPAM) desde a instauração do banco de dados em 2015 até a data de finalização da primeira fase deste estudo (25/11/2019), com a finalidade de verificar se as aprovações estavam amparadas em estudos realizados com população brasileira. A escolha da análise dos PPAM para esse trabalho foi realizada, uma vez que esse documento apresenta informações detalhadas sobre o registro do medicamento, o que possibilita a verificação se o registro foi com base em estudos internacionais, por exemplo. Além disso, a data de implementação do PPAM foi contemporânea com a da Resolução nº 09/2015, alvo desse estudo.

Na terceira e última etapa, realizou-se análise completa das características dos ensaios clínicos que foram realizados após a vigência da Resolução nº 9/2015, registrados na base de dados internacional *Clinicaltrials.gov* e no banco de dados brasileiro de ensaios clínicos, Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC).

A base de dados *Clinicaltrials.gov* foi escolhida para essa análise, pois ela está entre os maiores repositórios de estudo clínicos e possui campos de pesquisa bastante abrangentes. Embora esse não seja o banco de dados mais abrangente de ensaios clínicos (em comparação com Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos - ICTRP), é uma base bem completa e de fácil pesquisa (JAFFE, 2019).

Os estudos encontrados em ambas as bases foram considerados apenas uma vez para esse estudo. Foram aplicados para tanto, os filtros: Recruiting, Active, not recruiting, Completed,

Enrolling by invitation, Suspended, Terminated, Withdrawn Studies | Interventional Studies | Brazil | Phase 3 | Start date from 03/03/2015 to 11/25/2019. Dessa forma, ao aplicar os filtros anteriormente citados, apenas estudos com braço no Brasil, fase III, no período de tempo definido e com as situações descritas foram encontrados na plataforma. Não foram aplicados os filtros de “recrutamento não iniciado”, pois não era possível saber se o recrutamento seria autorizado e “estado indefinido”, uma vez que estudos sem estado definido poderiam causar confundimento em relação aos dados encontrados. Apenas estudos fase III foram incluídos, pois, normalmente, eles são a fase final de análise clínica obrigatória, antes do registro (ANVISA, 2010; ANVISA, 2011; ANVISA, 20147; ANVISA, 2014; ANVISA, 2017). Como o objetivo é fazer uma avaliação da situação dos registros associados aos ensaios clínicos, o foco foi direcionado para essa fase. Desses estudos, foram avaliadas suas principais características como: intervenção, comparador, classificação da intervenção (sintético, biológico, específico, fitoterápico, entre outros), patrocinador e tipo do patrocinador (indústria farmacêutica, filantropia, pesquisa por meio de universidades e agências de fomento). Para a classificação do patrocinador, foi realizada busca no site da instituição citada como patrocinadora.

A base de cálculo para essas análises foi o uso de proporções numéricas. O universo amostral era considerado como 100% e o somatório para cada uma das análises foi calculada em relação ao total.

Como o estudo utiliza dados de acesso público e sem identificação de participantes, não foi necessária a submissão do projeto do estudo à apreciação de Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos.

3.3 Resultados e 3.4 Discussão

A Resolução nº 9/2015, marco regulatório objeto deste estudo, desburocratizou alguns aspectos da análise de pesquisas clínicas, tais como a diminuição do tempo de análise do protocolo do estudo para 90 dias, salvo exceções; análise paralela com órgãos reguladores éticos, novo formato de documento a ser apresentado para a Anvisa - o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), que se assemelha aos formatos utilizados por outros países (ANVISA, 2015).

Na primeira etapa do estudo, foi observado que o total de ensaios clínicos de fase III realizados no Brasil no período pré-RDC foi de 653 ensaios clínicos e no período pós vigência de 525, representando uma redução de 20%, o que sugere que apenas a publicação da norma não foi suficiente para atrair pesquisas para o país. O desenvolvimento clínico de um medicamento se divide em quatro fases, principalmente. Na fase I o medicamento é testado em voluntários saudáveis para avaliação de sua segurança, a fase II é um estudo piloto de eficácia e segurança, já com a população alvo do tratamento. A fase III é um estudo com um número bem maior de participantes e é considerada como o padrão-ouro dos estudos intervencionais. A fase IV abrange a análise do medicamento, após o registro, na vida real (BARBOZA, 2012).

O Brasil apresenta pontos positivos e negativos para a realização de ensaios clínicos localmente. Como principal ponto forte, existe a facilidade de recrutamento e como ponto negativo a demora regulatória para aprovação dos estudos. Essa burocracia afeta a realização de estudos no país, incentivando a estratégia de registro de produtos sem a realização de pesquisa clínica no Brasil (GOMES, 2012). Assim, mesmo com mudança no arcabouço legislativo, o Brasil ainda enfrenta dificuldades em se inserir como polo de pesquisa clínica mundial, demonstrando que a nova legislação ainda não teve os impactos esperados no cenário brasileiro.

Existem diversas implicações para a realização de ensaios clínicos em países em desenvolvimento em detrimento de países desenvolvidos. Entre elas, pode-se citar que a população com um menor nível econômico e educacional acaba sendo mais suscetível ao aceite na participação desses ensaios; falta de assistência médica no local gerando expectativa de tratamento para a população; possibilidade de captação e amostras maiores para o estudo; oportunidade de novo mercado para a indústria farmacêutica (CABRAL, 2006). Entretanto, os resultados sugerem que ainda há outros entraves para o Brasil ser incluído na rota preferencial de realização de ensaios clínicos pelos patrocinadores.

A ausência de um guia brasileiro de Boas Práticas Clínicas, por exemplo, foi uma lacuna na legislação brasileira até 2008, quando a Anvisa incorporou o Documento das Américas de Boas Práticas Clínicas (ANVISA; 2008). E, em novembro de 2019, a Agência traduziu para o português “Guia Harmonizado do ICH - Adendo integrado ao ICH e6(r1): Guia De Boas

Práticas Clínicas E6(r2)” (ANVISA, 2019), definido como um padrão internacional de ética e qualidade científica para desenhar, conduzir, registrar e reportar ensaios que envolvam a participação de seres humanos. Segundo a publicação, o cumprimento desse padrão oferece uma garantia pública de que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes do ensaio estão protegidos, de forma consistente com os princípios que têm sua origem na Declaração de Helsinque, e que os dados do ensaio clínico têm credibilidade.

Shenoy avaliou as regras globais para estudos multicêntricos e seus achados reforçaram a definição de requisitos mínimos de qualidade mundiais para que um estudo clínico possa ser realizado. Esses requisitos mínimos incluíam: análise de diferenças intrínsecas e extrínsecas, análise de diferenças de terapias base, harmonização das boas práticas clínicas, randomizações considerando a variabilidade populacional, entre outros (SHENOY, 2016). A definição desses critérios de qualidade podem ajudar não só em uma realização multicêntrica de pesquisa clínica mais harmônica, tornando mais previsível e menos oneroso todo o processo e, por consequência, atrair mais estudos para o Brasil. Por outro lado, tende a harmonizar o processo entre países, incentivando que estudos clínicos realizados em diferentes nações sirvam de base para o registro de medicamentos em outras localidades, devido à inviabilidade financeira e temporal de se realizar os estudos em todos os países de interesse comercial (THIERS, 2006).

Pelo exposto, a segunda etapa deste estudo analisou os registros de medicamentos no Brasil no período pós-Resolução nº 9/2015, publicados via PPAM. Dos 295 registros encontrados no período de busca, 115 eram genéricos, 86 biológicos, 74 novos, seis similares, 13 específicos e um fitoterápico. É importante citar que os medicamentos classificados como genéricos e similares (n = 121) são isentos de pesquisa clínica para o registro, uma vez que sua segurança e eficácia são comprovadas por meio de estudos de bioequivalência (ANVISA, 2017). Além disso, medicamentos específicos e fitoterápicos também podem ter sua segurança e eficácia comprovadas por outros meios como tradicionalidade de uso ou literatura científica (ANVISA, 2011; ANVISA, 2014). Neste estudo, foi verificado que três medicamentos da classe de medicamentos específicos e o fitoterápico (um) foram registrados sem condução de pesquisa clínicas e, para três produtos biológicos, a informação não estava disponível.

Desta forma, foram avaliadas as populações que embasaram o registro de 167 medicamentos restantes, sendo que apenas 56 (34%) deles foram registrados no Brasil com base em pesquisas clínicas realizadas com brasileiros (Figura 3.1). Para dois medicamentos a informação não estava disponível.

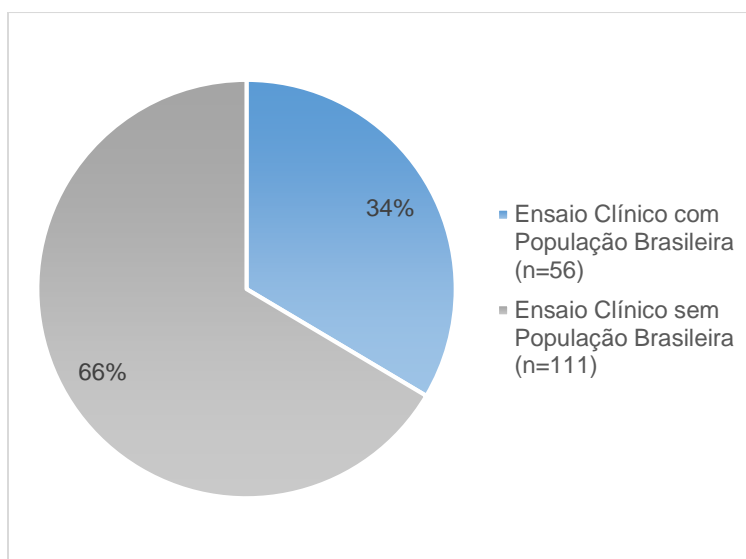


Figura 3.1. Comparação dos registros de medicamentos no Brasil quanto à realização de ensaios clínicos no Brasil (n = 167).

Este resultado pode estar relacionado com a baixa atratividade do Brasil para sediar ensaios clínicos, conforme verificado na primeira etapa, uma vez que a maior parte dos medicamentos registrados no Brasil apresentam estudos clínicos realizados fora no país. Se o Brasil fosse um país atrativo para a realização de ensaios clínicos, seria esperado que a maior parte dos medicamentos registrados no país estivessem embasados em estudos na população brasileira, visto que a chance do registro não ser aceito no país, por problemas de farmacogenômica, seriam eliminadas. Alvarenga et al. verificaram que os países emergentes eram o principal destino para ensaios clínicos. Adobor reforçou esse achado, afirmando que países emergentes, com seus mercados também emergentes, são considerados como referência para o recebimento de novos ensaios clínicos (ALVARENGA, 2010; ABODOR, 2012). Foi observado que não existe uma preferência específica por alguns países como sede

de estudos e que o Brasil poderia ser incluído em estudos multicêntricos, pela facilidade de recrutamento.

Em um estudo realizado pelo Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), foram apresentadas informações sobre os principais desafios e atrativos dos estudos clínicos no Brasil. Nesse trabalho, foi abordada a questão de registro de medicamentos com ensaios clínicos internacionais em outros países e no Brasil. No país, essa prática é comum e não existe uma recomendação específica de que os estudos precisam ser realizados em uma parcela da população brasileira, conforme é recomendado em outros países (GOMES, 2012), o que pode explicar os achados desta etapa do presente estudo.

Relatório de pesquisa de mercado publicado pela Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma), intitulado “A Importância da Pesquisa Clínica para o Brasil”, afirmou que o Brasil figura na 24ª colocação no ranking mundial de pesquisa clínica, com apenas 2,1% dos estudos. Segundo os autores, esse dado representa uma queda de sete posições em dez anos. Afirmaram, ainda, que o melhor aproveitamento do potencial brasileiro, poderia saltar para a 10ª colocação, atraindo um investimento estimado de R\$ 2 bilhões, com efeitos na economia de cerca de R\$ 5 bilhões. Essa queda no ranking mundial é sinônimo de baixo investimento do governo em desenvolvimento de tecnologias e reduzido número de contratações de pessoal qualificado para os órgãos reguladores. Além disso, a falta de harmonização nas exigências éticas, continua sendo um entrave (INTERFARMA, 2020).

Realizar estudos clínicos em países diferentes daqueles que se pretende registrar o produto é uma discussão muito ampla. Gorski afirmou que muitos pacientes são prejudicados diariamente por não possuírem no mercado de seus países um medicamento novo, eficaz e seguro, já disponível em outras localidades, para suas enfermidades. Uma das razões para isso é que as agências reguladoras que se deparam com estudos clínicos realizados em outros países tendem a ser mais rigorosas e, algumas vezes, até demandam novos estudos locais. Contudo, o não aceite arbitrário desses estudos é criticado, uma vez que isso acaba desabastecendo o mercado e é considerada uma ótima oportunidade de aumentar a comunicação entre as diferentes agências regulatórias do mundo (GORSKI, 1990).

Na União Europeia, a European Medicines Agency (EMA) publicou, em 2009, uma reflexão sobre a extrapolação de dados clínicos internacionais para a população europeia. Nesse

documento foi informado que estudos internacionais podem ser aceitos no pedido de registro, contudo, é necessária uma análise caso a caso com a finalidade de avaliar se o estudo abrange características intrínsecas e extrínsecas que possam corresponder aos europeus (EMA, 2009). Na tentativa de melhorar essas análises dos estudos feitos em outros países, a agência sanitária norte-americana, o Food and Drug Administration (FDA), tem implementado escritórios em outros países e aumentado as inspeções internacionais (WECHSLER, 2010). A alta variabilidade entre as populações gera inseguranças nas agências reguladoras. Agências reguladoras internacionais como as da Coreia do Sul, Índia e Taiwan solicitam que o medicamento tenha sido testado em pelo menos uma parcela de sua população antes que ele seja registrado no país (GOMES, 2012).

O Brasil apresenta uma situação muito específica, pois sua população é considerada tri-híbrida, ou seja, descendente de africanos, europeus e índios americanos. Nesse sentido, selecionar uma parcela de determinada etnia pode não ser representativo, geneticamente, à população como um todo, o que torna necessários mecanismos adicionais de acompanhamento do uso do medicamento no país (KURTZ, 2012a). Estudos vêm sendo feitos para aplicar programas de análise genômica associada à estatística aplicada para avaliar a heterogeneidade da população brasileira e suas possíveis implicações nas decisões que tangem o controle regulatório (KURTZ, 2012b).

Ademais, existe uma diferença entre genética e etnicidade, a genética está relacionada com características físicas das pessoas como cor da pele, caminhos metabólicos, aspectos faciais, entre outros e etnicidade refere-se mais aos aspectos culturais como religião, nível educacional e dieta. Dessa forma, na pesquisa clínica, a genética influencia aspectos farmacogenômicos de resposta a medicamentos, enquanto a etnicidade influencia na participação ou não no estudo. Diante disso, fica clara a necessidade de inclusão de população de vários países em estudos que visam o registro de novos medicamentos no mundo (DAINESI, 2012).

Para identificar as principais características dos ensaios clínicos realizados no Brasil após a vigência da Resolução nº 9/2015, foi realizada uma triagem completa referente a esses estudos (etapa 3). Entre a vigência da referida RDC até a data de fechamento dessa pesquisa, foram encontrados 525 estudos conduzidos no Brasil, dos quais 33 foram excluídos: três por

serem duplicados, 29 não tinham como intervenção medicamento e um era estudo de fase 2. Desta forma, foram analisadas as características de 492 estudos.

Em relação as classes de medicamentos utilizados nesses ensaios clínicos, foi possível verificar que as classes mais estudadas eram a de sintéticos (n = 269; 55%) e de biológicos (n = 203; 41%), totalizando 479 estudos dos 492 avaliados (97%) (Figura 3.2).

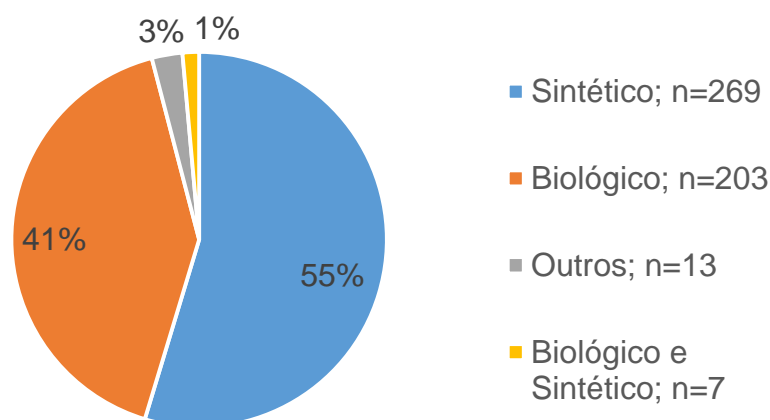


Figura 3.2. Comparação dos ensaios clínicos realizados no Brasil por classificação de medicamento (n = 492).

Os resultados acima expostos são esperados, tendo em vista que a Anvisa exige comprovação de eficácia e segurança, de forma insubstituível, para os medicamentos enquadrados nas categorias de medicamentos sintéticos (novos/inovadores) e biológicos. Ademais, as áreas para as quais há mais investimento em pesquisa clínica no mundo são oncologia e sistema nervoso central, os quais possuem grande quantidade de biológicos e sintéticos, respectivamente, além de estar em plena ascensão as terapias genéticas (INTERFARMA, 2020).

Outra característica analisada relacionada aos estudos clínicos realizados no Brasil, foi o comparador escolhido para o desenho: se as terapias estudadas eram comparadas com o placebo ou com outro medicamento indicado para a mesma enfermidade. Foi possível perceber que ainda existe um grande uso exclusivo de placebo como comparador (n = 182;

37%) (Figura 3.3), fato que deve ser avaliado com cautela, principalmente, focando na justificativa de uso exclusivo de placebo no estudo.

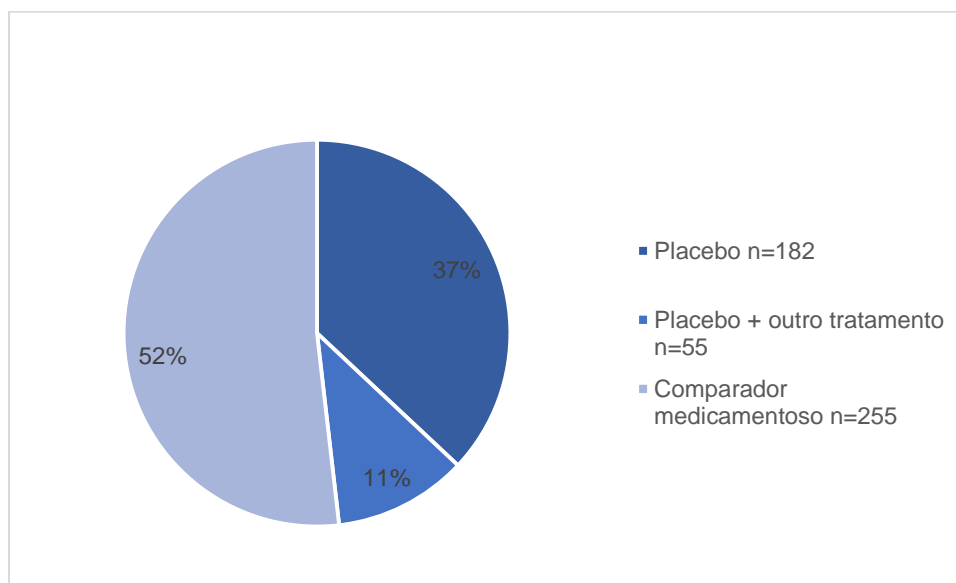


Figura 3.3. Comparação dos ensaios clínicos realizados no Brasil em relação ao comparador escolhido (n = 492).

Por fim, deve haver extremo rigor na análise ética para aprovação de desenhos de ensaios clínicos que utilizam como comparador o placebo, a fim de proteger os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes da pesquisa. No Brasil, essa análise é de competência do sistema CEP/Conep, com norma base a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) (GOUY, 2018).

O tipo de financiamento de ensaios clínicos também é um dado importante a ser analisado, uma vez que os estudos podem ser financiados pelas indústrias farmacêuticas que fabricam os medicamentos ou por instituições de pesquisa e fomento, sem os devidos fins lucrativos. Considerando a situação brasileira, foi possível identificar que a grande maioria dos estudos são patrocinados pelas indústrias farmacêuticas (n = 431; 88%) (Figura 3.4).

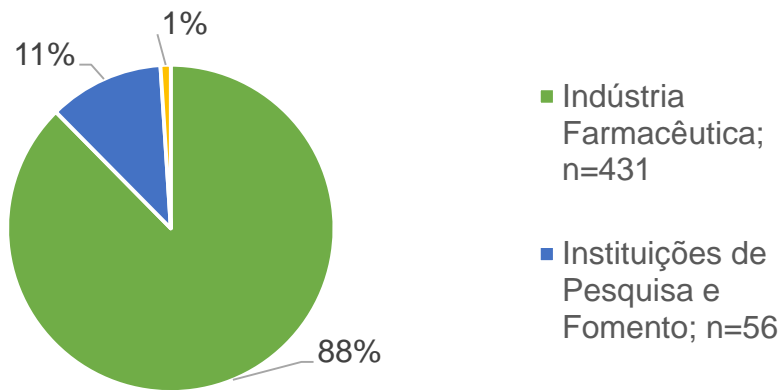


Figura 3.4. Comparação dos ensaios clínicos realizados no Brasil em relação ao financiador (n = 492).

Diante da análise das demais características dos estudos realizados no Brasil, foi possível observar que a indústria farmacêutica é o maior patrocinador dos estudos. Estudo brasileiro corrobora com esses achados (SANTANA, 2016). Os autores concluíram que, em geral, os ensaios clínicos conduzidos no Brasil estão marcados pela grande influência mercadológica, com financiamento privado e com projetos que são apenas extensões de pesquisas originadas em outros países.

Diante da análise das três etapas deste estudo, verificou-se que expressivo número de medicamentos tem sido registrados no Brasil ainda com estudos em população estrangeira, utilizando placebo como comparador e como principal patrocinador do estudos a indústria farmacêutica, nos resultados apurados, o que torna imprescindível a priorização e o fortalecimento de ações de farmacovigilância no país, a fim de garantir que a monitorização do uso em vida real dos produtos registrados gerem dados de segurança e eficácia aplicados à população brasileira, baseando análise em seus fatores intrínsecos e extrínsecos.

Essa aparenta ser a melhor solução porque não parece interessante que sejam aplicadas regras para exigência de estudos clínicos nacionais para registro de produtos farmacêuticos no Brasil, pois, provavelmente, tornaria o mercado brasileiro ainda menos atrativo para realização de ensaios, e, por sua vez, registro de produtos, uma vez que a escolha do local pela indústria farmacêutica ou empresa interessada no ensaio clínico, está relacionada a um

país que tenha como características importantes a velocidade de recrutamento, melhor infraestrutura, menores custos, maior capacitação de pessoal e ambiente ético-regulatório adequados (GOMES, 2012).

Os estudos clínicos continuam sendo concentrados em países desenvolvidos. Isso acontece pela alta capacitação e maior quantitativo de pessoal capacitado e contratado para atuar no cenário da pesquisa clínica, que demanda grande envolvimento intelectual (DRAIN, 2014). Dessa forma, alterar o arcabouço regulatório, trazendo facilidades de prazos e harmonização com entes internacionais, se faz necessário, mas pode não ser suficiente. É preciso que um maior investimento seja feito nessa área, com o objetivo de criar uma boa base de conhecimento e mão de obra qualificada, que culminará em uma melhoria geral desse cenário brasileiro.

Se faz importante salientar que esse trabalho apresenta como limitação a não utilização da base de dados ICTRP, devido a inviabilidade de buscas nessa base e, com isso, alguns estudos realizados no Brasil podem ter sido desconsiderados na pesquisa, devido a utilização apenas do ClinicalTrials.gov e Rebec.

Como esse trabalho focou em pesquisa relacionada apenas a datas, nenhum termo Mesh ou descritor Decs foi utilizado, uma vez que todos os estudos encontrados na busca por data foram considerados para a análise.

Os ensaios clínicos incluídos no presente artigo não foram categorizados segundo à Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID). Isso se deve, pois a classificação dos tratamentos foi realizada com o foco no enquadramento regulatório do medicamento estudado. Foi dada preferência a esse tipo de classificação, considerando o foco regulatório desse trabalho.

3.5 Conclusão

Esse estudo verificou que a tentativa de tornar a regulação para ensaios clínicos mais atraentes no Brasil parece não ter sido suficiente, uma vez que houve redução de ensaios clínicos quando se compara o período anterior e posterior da publicação da Resolução nº

9/2015 da Anvisa. Dentre os ensaios clínicos registrados e realizados, placebo ainda é muito utilizado como comparador e a população brasileira está presente na minoria dos estudos.

Por fim, diante deste cenário, é imperativo que se fortaleçam as medidas regulatórias cabíveis.

3.6 Referências

1. Brasil. (1976, 23 de setembro). Lei no 6.360. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm
2. Anvisa. Agência de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 9, de 20 de fevereiro de 2015a. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.
3. CNS. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 001, de 10 de outubro de 1988. Aprovar as normas de pesquisa em saúde. Brasília: Diário Oficial da União, 1988.
4. CNS. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 196, de 10 de outubro de 1996. Diretrizes e Normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília: Diário Oficial da União, 1996. p. 21082-21085.
5. CNS. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 13 de junho de 2013, Seção I, p. 59
6. Alvarenga L. Princípios e diretrizes das Boas Práticas Clínicas – GCP, ICH e Documento das Américas em II curso de capacitação em pesquisa clínica. São Paulo: Hospital Alemão Oswaldo Cruz; Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
7. Werner JAT, Velho MTC. O sistema CEP/CONEP no Brasil: discurso e realidade. Rev Direito. 2008 jan.-jun. 29:166-80.
8. Anvisa. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 219 de setembro de 2004 da Anvisa. Aprova o regulamento para elaboração de dossiê para a obtenção de comunicado especial (CE) para realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde. Diário Oficial da União; 21 de setembro de 2004.
9. ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Resolução RDC no. 39, de 05 de junho de 2008. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília, 01 ago. 2008a. Seção 1, p.75-80.
10. Fagundes P, Dresel P and Miler E. “Brazil’s Regulatory Environment Offers Positive Changes for Clinical Trials.” Regulatory Focus. June 2018. Regulatory Affairs Professionals Society.
11. Anvisa. Resolução RDC Nº 55, de 10 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 17 de dezembro de 2010, Seção I, p. 110.
12. Anvisa. Resolução RDC Nº 24, DE 14 de junho de 2011. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 17 de junho de 2011, Seção I, p. 79.
13. Anvisa. Resolução RDC Nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 14 de maio de 2014, Seção I, p. 52.
14. Anvisa. Resolução RDC Nº 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e

- semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 14 de outubro de 2014, Seção I, p. 46.
15. Anvisa. Resolução RDC N° 200, de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 26 de dezembro de 2017, Seção I, p. 28.
16. Rebelo Neto MJ. Farmacogenética/Farmacogenômica. Porto. Dissertação [Mestrado em Ciências Farmacêuticas] - Universidade Fernando Pessoa; 2013
17. Weber, WW. The legacy of pharmacogenetics and potential applications. *Mutat Res*, 479, pp. 1-18, 2001.
18. Nadruz W et al. Racial Disparities in Risks of Stroke. *N Engl J Med* . 2017 May 25; 376(21): 2089–2090.
19. Essien UR et al. Race/Ethnicity and Sex-Related Differences in Direct Oral Anticoagulant Initiation in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation: A Retrospective Study of Medicare Data. *J Natl Med Assoc*. 2020 Feb;112(1):103-108.
20. ICH E5(R1): Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. 1998 Feb
21. ICH E17: Guideline on General Principles for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trial. 2017 Set.
22. Drain PK, Parker RA, Robine M, Holmes KK (2018) Global migration of clinical research during the era of trial registration. *PLoS ONE* 13(2): e0192413. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192413>
23. Jaffe IS, Chiswell K, Tsalik EL. A Decade On: Systematic Review of ClinicalTrials.gov Infectious Disease Trials, 2007-2017. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(6):ofz189. Published 2019 Apr 15. doi:10.1093/ofid/ofz189
24. Barboza MFS. Manual Básico para realização de Ensaios Clínicos conduzidos por um “Investigador-Patrocinador”: Abordagem dos Procedimentos por Gestão de Processos. Fiocruz – Rio de Janeiro, 2015.
25. Gomes RP et al. Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. *BNDES Setorial* 2012 36, p. 45-84
26. Cabral MML et al. Regulations, conflicts and ethics of medical research in developing countries. *Rev Saúde Pública* 2006;40(3):521-7.
27. Anvisa. Guia Harmonizado do ICH - Adendo integrado ao ich e6(r1): guia de boas práticas clínicas E6(r2). Nov, 2019.
28. Shenoy P. Multi-regional clinical trials and global drug development. *Perspect Clin Res*. 2016 Apr-Jun; 7(2): 62–67.
29. Thiers FA. The Globalization of Clinical Drug Development. [Mestrado em Health Science and Technology] - Harvard-MIT Division of Health Sciences & Technology; 2006.
30. Alvarenga LS; Martins EM. Biopharmaceutical industry-sponsor global clinical trials in emerging countries. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(4): 428-33.
31. Abodor H. Ethical Issues in Outsourcing: The Case of Contract Medical Research and the Global Pharmaceutical Industry. *J Bus Ethics* (2012) 105:239–255.
32. Interfarma. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. A Importância da Pesquisa Clínica para o Brasil. 2020, 52 p. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/a-importancia-da-pesquisa-clinica-para-o-brasil-interfarma2.pdf>
33. Gorski JJ. An FDA-EEC perspective on the international acceptance of foreign clinical data. *Cal. W. Int'l LJ*, 1990 – HeinOnline.
34. European Medicines Agency. Reflection paper on the extrapolation of results from clinical studies conducted outside the EU to the EU-population. 2009.
35. Wechsler J. Research Faces Challagens in 2010. 2010. *Applied clinical trials*.

- 36.Kurtz GS et al. Pharmacogenomic diversity among Brazilians: influence of ancestry, self-reported color, and geographical origin. *Frontiers in Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2012.; 13:191.
- 37.Kurtz GS et al. Application of the F statistics to explore pharmacogenomic diversity in the Brazilian population. *Pharmacogenomics*. 2012; 13: 7.
- 38.Dainesi CM; Goldbaum M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58(1):2-6.
- 39.Gouy, C. M. L., Porto, T. F. & Penido, C. Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades. *Revista Bioética* 26, 350–359 (2018).
- 40.Santana RS, Leite SN. Prioridades da pesquisa clínica com medicamentos no Brasil e as doenças da pobreza. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;40(5)356–62.
- 41.Drain PK, Robine M, Holmes KK, Bassett IV (2014) Global migration of clinical trials in the era of trial registration. *Nat Rev Drug Discov* 13(3):166–167.

CAPÍTULO 4: ACESSO A MEDICAMENTOS DECORRENTE DE PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL: NORMAS E REVISÃO DA LITERATURA.

Resumo

Objetivo do estudo: Fazer um levantamento da situação atual brasileira quanto ao acesso de medicamentos investigacionais durante e após a realização de pesquisas clínicas no país. Metodologia: revisão narrativa. As bases de dados usadas serão: arcabouço legal brasileiro; normas da ANVISA; SciELO; Medline via Pubmed; Google Acadêmico, entre outras. Resultados principais: Foram encontrados 17 artigos relevantes sobre o tema que foram divididos em duas categorias: estudos com base nesses programas, no Brasil, e interesses e questões éticas envolvidas nesse cenário. Conclusão: A base legal sobre esse tipo de acesso no Brasil evoluiu muito, possibilitando a existência desses programas no país, contudo, alguns pontos ainda precisam de esclarecimentos, principalmente, no que tange a pessoa do fornecedor do acesso.

4.1 Introdução

A acessibilidade a medicamentos, de uma forma geral, pode acontecer de três principais maneiras. A primeira é o acesso convencional de medicamentos já registrados pela Anvisa e que se encontram disponíveis no mercado brasileiro, podendo ser adquiridos via particular, nas farmácias, ou por meio do Sistema Único de Saúde – SUS. Outra alternativa é o acesso de medicamentos não registrados no país decorrentes de demandas judiciais e a terceira é por meio de pesquisas clínicas.

O acesso de medicamentos durante e após os ensaios clínicos realizados no Brasil é um tema que é recorrente em discussões éticas e é regulado por normativas específicas relacionadas a esse tema. De forma geral, existem quatro principais vias de acesso a medicamentos que tem suas pesquisas clínicas realizadas no país: 1- o participante de pesquisa atende a todos os critérios de inclusão definidos para o ensaio clínico e sua elegibilidade para tal é comprovada; 2- acesso expandido, 3- uso compassivo e 4- fornecimento de medicamento pós-estudo (ANVISA, 2013).

Os critérios de inclusão e exclusão são definidos durante a fase de protocolo da pesquisa clínica. Esses critérios possibilitam a elegibilidade de voluntários à realização de um ensaio clínico. Esses critérios devem ser bem definidos, justificados e serem coerentes com aquilo que deve ser estudado. Na fase de análise do protocolo de pesquisa que será realizada no Brasil, esses critérios são avaliados de acordo com seus aspectos éticos e técnicos pelos órgãos regulatórios correspondentes.

O acesso expandido caracteriza-se como um programa de disponibilização de medicamento novo, ainda sem registro na Anvisa ou não disponível comercialmente no país, que esteja em estudo de fase III em desenvolvimento ou concluído, destinado a um grupo de pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados (ANVISA, 2013). Normalmente, esse acesso destina-se a pacientes que possuem a enfermidade a ser tratada por essa nova droga, mas que não atenderam os critérios de inclusão para serem abrangidos pelo ensaio clínico ou se o ensaio clínico não estiver nenhum braço de performance no Brasil.

O uso compassivo, no Brasil, baseia-se na disponibilização de medicamento novo para uso individualizado de não participantes de programa de acesso expandido ou de pesquisa clínica, ainda sem registro na Anvisa, que esteja em processo de desenvolvimento clínico, destinado a pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país (ANVISA, 2013). Dessa forma, a diferença principal é que o uso compassivo é direcionado para participantes específicos, de forma individualizada, e o programa de acesso expandido destina-se a grupos de pacientes que apresentam a mesma enfermidade e não tem alternativa terapêutica no país.

Outra diferença marcante entre essas duas formas de acesso é o nível de evidência existente para o medicamento sob investigação. No caso do acesso expandido, é mandatório que exista pelo menos um estudo de fase III em desenvolvimento ou concluído para a mesma indicação solicitada para os pacientes. Já para o uso compassivo, o nível de evidência pode ser mais baixo. É solicitado apenas que exista evidência científica para a indicação solicitada ou estar em qualquer fase de desenvolvimento clínico, desde que os dados iniciais observados sejam promissores e que se comprove a gravidade da doença e a ausência de tratamentos disponíveis.

No programa de fornecimento de medicamento pós-estudo ocorre a disponibilização gratuita de medicamento aos participantes de pesquisa, aplicável nos casos de encerramento do estudo ou quando finalizada sua participação (ANVISA, 2013). Essa finalização precoce da participação pode estar relacionada ao fato de o indivíduo deixar de cumprir os critérios de inclusão durante o período de estudo.

O fornecimento do medicamento autorizado nos programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo, nos casos de doenças crônicas, só ocorrerá enquanto houver benefício ao paciente, a critério médico (ANVISA, 2013).

Em 2017, a Anvisa publicou a Resolução nº 563 que regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras. Nessa normativa é descrito que esses participantes terão acesso a esses medicamentos desde o final do estudo até cinco anos após o registro do produto, contado a partir da definição do preço em reais na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (ANVISA, 2017).

Diante do exposto, é preciso analisar as implicações éticas e legais envolvidas no acesso a medicamentos sem registro no Brasil.

4.2 Metodologia

A metodologia aplicada foi a revisão narrativa. Esse tipo de revisão permite revisar, criticar e sintetizar a literatura sobre a temática pretendida no atual cenário, gerando resultados relevantes que ajudaram na discussão e geração de novas perspectivas. Esse tipo de estudo permite a inclusão de artigos com diversas metodologias que ajudem a construir o cenário para um determinado fenômeno (ROTHER, 2007).

As bases de dados pesquisas foram SciELO Citation Index (Web of Science); Medline via Pubmed; Google Acadêmico; Scopus; LILACS. O DeCS/MeSH termo “Ensaio de Uso Compassivo” e as palavras chaves “acesso expandido”, “uso compassivo” e “fornecimento pós-estudo” em português, inglês e espanhol foram utilizadas nesse trabalho. Além disso, foi

avaliado todo o arcabouço legal brasileiro sobre o tema, utilizando o site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária em sua aba de resoluções.

Para a seleção final dos artigos, foi realizada análise dos títulos e resumos segundo os critérios de inclusão: artigos sobre assunto acesso a medicamentos sem registro no Brasil publicados de 1996 a junho de 2019. A data de limite inicial da pesquisa baseou-se no ano de publicação da primeira legislação (Resolução nº 196/96 - Conselho Nacional de Saúde) que tratou sobre esse tema. Foram excluídos os estudos que não abrangiam essa temática.

Além da revisão narrativa, foi realizado um levantamento de estudos realizados no Brasil, considerando os diferentes programas de acesso, com base em *Clinical Trials.gov*. Os filtros utilizados foram Acesso expandido: *Disponível, Não mais disponível, Temporariamente indisponível, Aprovado para estudos de marketing | Brasil*. Essa busca resultou na compilação de 23 estudos, sem período de tempo definido. Assim, todo o banco de dados foi explorado para este tópico.

4.3 Resultados e Discussão

Considerando todas as bases de dados, foram encontrados um total de 219 artigos. Após a retirada de duplicadas restaram 204 trabalhos e, depois de análise do resumo e textos completos, foram incluídos nessa revisão narrativa 16 estudos.

Arcabouço Legal Brasileiro

Em 1976, foi publicada a lei 6360 que limitava o acesso, na população brasileira, a medicamentos que não tivessem o mínimo de evidência técnico científica apresentada. No texto, é citado que:

Art.11 - As drogas, os medicamentos e quaisquer insumos farmacêuticos correlatos, produtos de higiene, cosméticos e saneantes domissanitários, importados ou não, somente serão entregues ao consumo nas embalagens originais ou em outras previamente autorizadas pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 1976).

Nesse sentido, é preciso que o medicamento para chegar ao mercado deve ter o seu registro aprovado pela autoridade regulatória que, a partir de 1999, passou a ser a Anvisa. Dessa

forma, é ilegal o comércio de produtos farmacêuticos que não tenham sido aprovados pelo governo brasileiro.

Dessa forma, o acesso só é possível, de forma assistencial, após aprovação da Anvisa, ou por meio de pesquisa clínica ou demanda judicial. Em relação ao acesso durante e após o período do estudo clínico, a primeira legislação que surgiu no arcabouço brasileiro sobre esse tema foi a Resolução nº 196/96. Essa norma trouxe uma atualização para o Brasil sobre determinações éticas para a prática de ensaios clínicos e pela primeira vez foi citada a possibilidade de acesso a medicamentos no pós-estudo (MS, 1996).

Em 1997, foi publicada a resolução nº 251 que dispõe sobre normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos (MS, 1997). Em relação ao acesso aos medicamentos experimentais, essa normativa traz, claramente, que o acesso ao medicamento em teste, caso comprove sua superioridade em relação ao tratamento convencional, deve ser assegurado.

As legislações de 2004 e 2008, publicadas pela Anvisa foram as primeiras a tratarem da avaliação técnica, por parte dessa agência, em conjunto com a avaliação ética dos órgãos específicos. Contudo, atualmente, elas estão revogadas e foram substituídas pela Resolução nº 09/2015.

A Resolução nº 466 de 2012 é um marco regulatório no que tange os aspectos éticos de avaliação de pesquisas clínicas. Essa resolução, publicada pelo Conselho Nacional de Saúde, revogou a Resolução nº 196 de 1996. Em seu conteúdo, é possível notar grandes inovações de análise de protocolo clínico como atuações específicas da CONEP, novas informações sobre o consentimento dos participantes de pesquisa, uso de placebo, entre outros aspectos, inclusive, o tipo de acesso a medicamentos experimentais.

III.3 - d) assegurar a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes:

d.1) o acesso também será garantido no intervalo entre o término da participação individual e o final do estudo, podendo, nesse caso, esta garantia ser dada por meio de estudo de extensão, de acordo com análise devidamente justificada do médico assistente do participante (MS, 2012).

Essa é a resolução mais atualizada que abrange a necessidade de garantia que os participantes de pesquisa continuem recebendo o medicamento teste, caso haja benefício para esses pacientes, segundo recomendação médica. Dessa forma, fica claro que a legislação brasileira apresenta pontos importantes reguladores da necessidade de segurança aos participantes de pesquisa tanto durante o ensaio clínico, como depois.

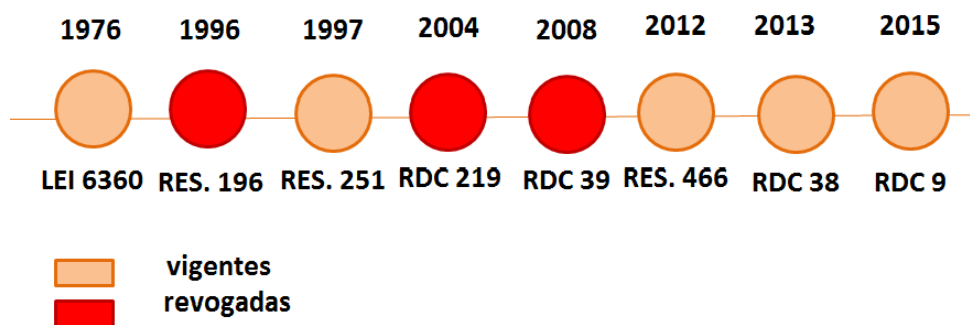
A Resolução nº 38/2013 traz os regulamentos específicos para os três principais programas de acesso a medicamentos experimentais, quando o paciente não pode ser incluído na pesquisa clínica. Essa não inclusão pode ser por motivos de localização do ensaio clínico ou pelo paciente não atender aos critérios de inclusão, previamente estabelecidos. Os programas são acesso expandido, uso compassivo e fornecimento pós-estudo (ANVISA, 2013).

A normativa mais recente que trata sobre pesquisa clínica com medicamentos é a Resolução nº 09/2015. Ela traz requisitos para submissão do dossiê de desenvolvimento clínico de medicamento - DDCM. Esse documento é similar a outros formatos utilizados mundialmente, como o *Investigational New Drug Application* – IND, que é exigido pela agência reguladora americana *Food and Drug Administration* – FDA. Nesse documento, são apresentados os principais dados sobre a pesquisa clínica completa com a finalidade de análise técnica, por parte da Anvisa. São avaliados aspectos como características de qualidade do produto a ser testado, modo de produção, riscos associados ao seu uso, protocolo do ensaio clínico, brochura do investigador, assim como outros aspectos (ANVISA, 2015).

Ante ao exposto, fica claro que houve uma mudança na legislação brasileira considerando aspectos de acesso a medicamento que não possuem registro no país. A análise de ensaios clínicos é bem estruturada no Brasil e conta com instâncias como os comitês de ética, CONEP e Anvisa. Lembrando que toda essa análise e preocupação com esses tipos de produtos vão

ao encontro da necessidade de proteção, em primeiro lugar, dos participantes de pesquisa e constante análise risco-benefício para esses acessos.

Figura 4.1 - Evolução cronológica das legislações a respeito de pesquisa clínica. Análise dos dados bibliográficos disponíveis no site da ANVISA. Última atualização 14/09/2015.



A Anvisa publicou a Resolução nº 563/2017, que dispõe sobre o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras (ANVISA, 2017). Essa resolução surge em um contexto de muita discussão sobre doenças raras no Brasil. Essa normativa trata, especificamente de doenças ultrarraras (1 caso a cada 50 mil habitantes), nesse sentido, a Anvisa publica uma norma especial para poder atender essa população que, normalmente, não possui um tratamento específico para sua enfermidade ou, caso tenha, o medicamento é altamente caro. Dessa forma, a Agência especifica esse período de 5 anos para o fornecimento pós estudo.

Literatura disponível

De acordo com o tema, foi realizada uma revisão da literatura para compilar todos os artigos que forneceram informações sobre o acesso a medicamentos não registrados no país e cuja população estudada não fazia parte de ensaio clínico específico no Brasil. Assim, programas de acesso expandido, uso compassivo e acesso pós-estudo foram abrangidos.

Considerando todas as bases de dados, foram encontrados 219 artigos. Após a retirada das duplicatas, restaram 204 artigos e, após a análise do resumo e dos textos completos, 10 estudos foram incluídos nesta revisão narrativa. Esses estudos trataram da parte ética relacionada a esses desenhos clínicos.

Discussão técnica e ética sobre os três principais programas de acesso a medicamentos sem registro

Goldim JR. traz em seu trabalho sobre o uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. Nessa revisão narrativa é apresentado que o fornecimento pós-estudo iniciou-se por meio de demanda da população de portadores do vírus da imunodeficiência adquirida – HIV e de seus familiares para que essas pessoas pudessem ter acesso aos medicamentos experimentais após o término dos estudos. Além disso, nesse artigo são apresentados pontos conflitantes importantes sobre a questão de obrigatoriedade de acesso pós estudo. O primeiro ponto é que, algumas vezes, o benefício observado pelo paciente não tem o respaldo dos resultados obtidos no estudo com toda a população, o indivíduo pode ter uma boa resposta inicial ao tratamento, mas esse produto pode não se apresentar seguro e/ou eficaz na população estudada. Outra questão importante é que uso continuado pode ainda não estar devidamente estabelecido em estudos de fases iniciais, devido ao curto período de estudo, mesmo havendo monitoramento futuro. Dessa forma, só existem dados clínicos para o produto para um período de tempo limitado. Contudo, esse tipo de suporte pós-estudo é benéfico no sentido de não deixar o paciente sem tratamento e isso acaba gerando informações adicionais sobre a droga, especialmente sobre a sua segurança (GOLDIM *et al.*, 2008).

Em 2013, foi publicado um artigo proveniente da Universidade de São Paulo – USP apresentando a necessidade de existir uma legislação brasileira que tratasse, especificamente, dos programas de uso compassivo. Essa demanda foi motivada, pois foi requerido dessa universidade fornecer células-tronco esteromais mesenquimatosas embrionárias para pacientes com doença aguda refratária a doença de enxerto versus hospedeiro secundária ao transplante halogênico de células-tronco hematopoiéticas. A universidade não concordou com essa solicitação e defendeu a necessidade de esse tipo de solicitação ser, primeiramente, aprovada por um comitê de ética, antes de chegar à instituição (SANTIS; UBIALI; COVAS, 2013).

Dainesi, SM. et al., defenderam que a continuidade do medicamento investigacional após a pesquisa clínica é necessária em algumas situações, mas pode não ser apropriada em outras. Nesse artigo é citado que uma revisão da norma brasileira sobre esses programas se fazia

extremamente necessária para melhor esclarecer as situações em que é necessário realizar o fornecimento pós-estudo ou não. Como esse artigo é datado de 2011, a Resolução nº 58/2018 ainda não havia sido publicada (DAINESI; GOLDBAUM, 2011).

Foi realizada uma revisão focando nos aspectos éticos do uso compassivo. Nesse artigo, Borysowski J, et al. defendem que a aprovação de um comitê de ética em pesquisa deve ser obrigatória para esse programa. Segundo esse artigo, o uso compassivo não pode ser equiparado com uma pesquisa clínica, os pacientes submetidos a esse programa precisam de proteção específica de sua segurança. Considerando, que eles fazem uso de drogas não aprovadas e não estão submetidos a um ambiente controlado, como no ensaio clínico. É descrito que o comitê de ética que avaliará o uso compassivo deverá avaliar protocolos (em casos de programas envolvendo grupos de pacientes), evidências disponíveis de segurança e eficácia do medicamento, formulários de consentimento, justificativas médicas para um medicamento não aprovado e qualificações da equipe (BORYSOWSKI *et al.*, 2017).

O estudo Obi, EC. levanta questionamento sobre a ética para o acesso pós-estudo de drogas anti-retrovirais em países em desenvolvimento. No texto, o autor cita o Brasil como país em desenvolvimento cuja políticas públicas e normativas possibilitaram um maior acesso desses pacientes aos medicamentos pós-estudo e pós-registro com preços mais acessíveis. Esse acesso resultou em um declínio significativo de cerca de 50% na taxa de mortalidade no país, fato não observado em outros países em desenvolvimento, demonstrando, de forma quantitativa, a importância desse tipo de acesso (OBI, 2014).

Bender C. dispõe de críticas quanto a forma como esses três programas são regulados no Brasil. De acordo com seu texto, algumas divergências entre a Resolução nº 38/13 e seus anexos são evidentes. Uma delas é referente a responsabilidade de assistência para os casos de danos possivelmente gerados pelo tratamento do programa, de acordo com a RDC, o médico responsável e o patrocinador são responsáveis pela assistência aos pacientes de todos os programas, já no anexo da RDC é apenas o médico responsável que deve prestar assistência a esses danos. Outro ponto conflitante é que segundo a RDC, os eventos adversos sérios devem ser reportados pelo médico responsável ao patrocinador e, de acordo com o anexo, os eventos adversos não sérios também devem ser reportados. Além disso, esse trabalho tem como objetivo apresentar formas para melhorar o fluxo de acesso a esses

programas, como: associar a um acompanhamento assistencial, tratamento jurídico diferenciado, participação mais ativa do médico responsável, entre outros aspectos (BENDER, 2018).

Doval, DC. et al. colocam que, em suas opiniões, o acesso pós-pesquisa ao tratamento deve ser cuidadosamente avaliado caso a caso, dependendo da área terapêutica, bem como a gravidade da condição. A provisão de acesso pós-pesquisa ao tratamento deve limitar-se ao uso compassivo de medicamentos por razões humanitárias, especialmente, em casos de drogas experimentais que ofereceram benefícios significativos aos pacientes e cuja terminação levaria à deterioração do estado geral do paciente. Dessa forma, deve existir cautela em se disseminar o uso compassivo, considerando, também, que, muitas vezes, não existem informações suficientes sobre a eficácia e segurança do tratamento e pelo fato desses programas são altamente custosos (DOVAL; SHIRALI; SINHA, 2015).

Wang, DWL e Ferraz, OLM levantaram um outro ponto extremamente importante. Quem é o responsável por fornecer medicamentos pós-estudo clínico ainda não aprovados pela autoridade regulatória, as indústrias farmacêuticas ou o Estado brasileiro? Não existe definição clara de quem seria o responsável por essa solicitação, considerando o arcabouço legal do país. Segundo jurisprudência atual, quem for solicitado judicialmente para oferecer o tratamento, será aquele que deverá fornecer. Dessa forma, essa decisão acaba ficando nas mãos do paciente ou de seu representante legal. Apesar de ser uma prática que beneficia muitos pacientes, ela vem sendo questionada por esses provedores de medicamentos. No caso do governo, os questionamentos decorrem dos altos gastos para uma população reduzida e pela entrega de medicamentos que não têm sua eficácia e segurança comprovada. Já para a indústria farmacêutica, esse tipo de ônus pode comprometer o futuro das pesquisas clínicas no Brasil, por falta de interesse nesse tipo de provimento pós-estudo. Dessa forma, é preciso avaliar a situação de forma crítica para determinar, da melhor forma, os responsáveis por esse fornecimento e o não desabastecimento de tratamento para os pacientes que verdadeiramente precisem (WANG; FERRAZ, 2012).

A legislação sanitária brasileira traz que o patrocinador é o responsável pelo fornecimento pós-estudo que, normalmente, é a indústria, mas não sempre. O patrocinador pode ser a universidade, instituições de fomento ou o governo. Contudo, algumas vezes, o patrocinador

do estudo não possui fundos suficientes para assumir um acesso pós-estudo, nesses casos, surge um conflito ético entre a obrigação legal de fornecimento, recursos insuficientes e falta de comprovação científica completa de benefício ao paciente. No Brasil, então, os participantes têm direito ao acesso a esses tratamentos como parte de seu direito à saúde, mas o dever fornecer, frequentemente, é decidido por meio de litígios judiciais (SOMO, 2015).

De acordo com a justiça brasileira alguns entendimentos sobre esse assunto já foram publicados.

Suprema Corte - Relatório do Ministro Gilmar Mendes apresentado na Suspensão de Proteção Judicial não. 244 de 18.09.2009 relata que: a participação nesses tratamentos é conduzida pelas normas que regulamentam a pesquisa e, portanto, o Estado não pode ser obrigado para fornecê-los. (...) No entanto, é necessário que o laboratório conduzindo a pesquisa continua a fornecer o tratamento para a clínica pacientes do estudo, mesmo após o término do estudo.

Diante disso, fica claro o entendimento do governo brasileiro de que as indústrias farmacêuticas que devem fornecer esses tratamentos, evitando uma maior judicialização da saúde (SCHLEMPER; ALBUQUERQUE, 2016).

Levantamento dos estudos de acesso expandido realizados no Brasil.

Em busca no *Clinical Trials* foram encontrados 23 estudos em andamento. Desses estudos, as principais características foram levantadas, como a doença a ser tratada, tipo de intervenção e seu enquadramento regulatório e a população estudada. As informações completas estão disponibilizadas na tabela 1.

Com esse levantamento, foi possível observar que todos os medicamentos tem registro no país, ou seja, são seguros e que o estudo teve como objetivo suprir uma população que não teve acesso ao medicamento para a indicação terapêutica específica. Além disso, 16 dos 23 estudos tinham como foco o tratamento de câncer, demonstrando que a demanda de estudos de acesso expandido abarcam, principalmente, esse tipo de enfermidade.

Tabela 4.1 – Artigos incluídos

Número	Ano	Status	Título do Estudo	Doença	Intervenção	Tipo do medicamento	Via de administração
1	2018	Aprovado para o mercado	Expanded Access Program With Lenvatinib for the Treatment of Differentiated Thyroid Cancer in Brazil	Cancer na Tireoide	Lenvatinibe	Sintético	Oral
2	2009	Não está mais disponível	A Local, Multi-Centre, Extension, Open Label Access Study, To Provide Sildenafil Therapy For Patients Who Completed A1481244 Study And Are Judged By The Investigator To Derive Clinical Benefit From Continued Treatment With Sildenafil , Prior To Reimbursement And Availability For Patients In Brazil.	Hipertensão Pulmonar Arterial	Sildenafil	Sintético	Oral
3	2017	Disponível	An Early Access Program for Ustekinumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease	Doença de Crohn	Ustequinumabe	Biológico	Injetável
4	2018	Disponível	An Open-Label Expanded Access Protocol for Apalutamide Treatment of Subjects With Non Metastatic	Cancer de Prostata	Apalutamida	Sintético	Oral

			Castration-Resistant Prostate Cancer				
5	2015	Não está mais disponível	Expanded Access Program With Nivolumab Monotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Squamous (Sq) or Non-Squamous (Non-Sq) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Received at Least One Prior Systemic Regimens for the Treatment of Stage IIIb/IV SqNSCLC	Cancer de Pulmão	Nivolumabe	Biológico	Injetável
6	2015	Aprovado para o mercado	An Early Access Program (EAP) for Ibrutinib (PCI-32765) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)	Leucemia linfocítica crônica de células B	Ibrutinibe	Sintético	Oral
7	2014	Não está mais disponível	Multi-center Open-label Expanded Access Program of Oral Nintedanib 150 mg Twice Daily in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis	Fibrose Pulmonar Idiopática	Nintedanibe	Sintético	Oral
8	2013	Não está mais disponível	Open-Label Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Subjects With Metastatic	Cancer de Prostata	Acetato de abiraterona	Sintético	Oral

			Castration-Resistant Prostate Cancer				
9	2002	Aprovado para o mercado	ALIMTA (Pemetrexed) Alone or in Combination With Cisplatin for Patients With Malignant Mesothelioma.	Mesotelioma	Pemetrexede	Sintético	Pó Liófilo Injetável
10	2009	Não está mais disponível	An Expanded Access Program for Decitabine in Patients With Myelodysplastic Syndrome (MDS)	Síndromes Mielodisplásicas	Decitabina	Sintético	Pó Liófilo Injetável
11	2007	Não está mais disponível	A Multicenter Treatment Protocol for Expanded Access Use of Ipilimumab (BMS-734016) Monotherapy in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma	Melanoma	Ipilimumabe	Biológico	Injetável
12	2014	Não está mais disponível	Expanded Access Program With Nivolumab for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Systemic Treatment Containing an Anti CTLA-4 Monoclonal Antibody (Checkmate 168: CHECKpoint Pathway for	Melanoma	Nivolumabe	Biológico	Injetável

			nivolumAb Clinical Trial Evaluation 168)				
13	2015	Aprovado para o mercado	An Open-Label Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent) or Are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent.	Mieloma Múltiplo	Daratumumabe	Biológico	Injetável
14	2013	Aprovado para o mercado	An Open-Label Treatment Use Protocol for Ibrutinib (PCI-32765) in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma	Linfoma de Células do Manto Recidivadas ou Refratárias	Ibrutinibe	Sintético	Oral
15	2015	Disponível	Multiple Patient Program to Ensure Access to LCZ696 Treatment to Patients Diagnosed With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HF-rEF)	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (HF-rEF)	Valsartana/sacubitril	Sintético	Oral
16	2016	Não está mais disponível	Multicenter, Open-label, Early Access Program of Telaprevir in	Hepatite C	Telaprevir + peginterferon alfa + ribavirina	Sintético	Oral

			Combination With Peginterferon Alfa and Ribavirin in Genotype 1 Chronic Hepatitis C Subjects With Severe Fibrosis and Compensated Cirrhosis				
17	2010	Aprovado para o mercado	An Open Label Study of Abiraterone Acetate in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Progressed After Taxane-Based Chemotherapy	Cancer de Prostata	Acetato de abiraterona	Sintético	Oral
18	2009	Aprovado para o mercado	An Open Label Safety Study of Tipranavir Co-administered With Low-dose Ritonavir (TPV/r) in Patients With Advanced HIV-1 Infection and Limited Treatment Options.	HIV	Tipranavir	Sintético	Oral
19	2008	Aprovado para o mercado	Multicentre, Open Label, Extension Study of Treatment With Gefitinib(IRESSA™) for Patients Completing Other Gefitinib Clinical Studies Who May Benefit From Gefitinib Treatment	Cancer de pulmão	Gefitinibe	Sintético	Oral
20	2006	Aprovado para o mercado	An Open-Label Expanded Access Study of Lapatinib and Capecitabine Therapy in Subjects With ErbB2	Cancer de mama	lapatiniba + capecitabina	Sintético	Oral

			Overexpressing Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer				
21	2006	Não está mais disponível	An Open-label, Multicenter, Expanded Access Study of Oral AMN107 in Adult Patients With Imatinib-resistant or Intolerant Chronic Myeloid Leukemia in Blast Crisis, Accelerated Phase, or Chronic Phase.	Leucemia Mielóide Crônica	Nilotinibe	Sintético	Oral
22	2005	Aprovado para o mercado	A SU011248 Expanded Access Protocol For Systemic Therapy Of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Are Ineligible For Participation In Other SU011248 Protocols But May Derive Benefit From Treatment With SU011248	Cancer Renal	Sunitinibe/Sutent	Sintético	Oral
23	2005	Não está mais disponível	A Facilitated Access Program to Provide Everolimus (RAD) Maintenance for Patients Completing Therapy in RAD Trials in Solid Organ Transplantation	Transplante de órgãos	Everolimo	Sintético	Oral

4.4 Conclusão

A legislação brasileira a respeito de pesquisa clínica evoluiu muito durante os anos, abordando, cada vez mais, aspectos relevantes para a segurança do paciente. Um ponto que começou a ser citado de forma tímida e hoje embasa grandes discussões éticas nos ensaios clínicos é o fornecimento de medicamentos sem registro por meio de programas como acesso expandido, usos compassivo e fornecimento pós estudo.

Diante do exposto, de forma resumida, o arcabouço legal brasileiro, quanto ao acesso de medicamentos ainda não registrados no Brasil, baseia-se, principalmente, na Resolução nº 38/2013 e sua descrição sobre os seus três principais programas de acesso. Já quanto a outras avaliações, o marco ético é a Resolução nº 466/2012, enquanto que o marco técnico é a Resolução nº 09/2015, para medicamentos.

Avaliando a literatura sobre esses tipos de acesso, foi possível avaliar que estudos com esses programas são, normalmente, case reports ou estudos retrospectivos, sem ambiente previamente controlado, diferentemente de ensaios clínicos. Dessa forma, esse tipo de análise pode ser de grande valia, pois acaba fornecendo mais dados clínicos de segurança e eficácia relativos ao tratamento em teste, mas é preciso ter cuidado quanto aos vieses do estudo.

Experiências brasileiras sobre esses tipos de acesso foram compiladas nesse trabalho, demonstraram que existem ainda muitas questões éticas envolvidas como a necessidade de acesso e, principalmente, os recursos necessários para esse provimento e sua origem.

4.5 Referências

- 1.ANVISA. Health Surveillance Agency. Resolution RDC n. 38, of August 12, 2013. Approves the regulation for the programs of expanded access, compassionate use and supply of post-study medication.
- 2.ANVISA. Health Surveillance Agency. Resolution RDC n. 563, of November 10, 2017. Regulates the research participant's right to post-study access in clinical research protocols for patients diagnosed with ultra rare diseases. Diário Oficial da União, n. 236, December 11, 2017, Section 1, page 109.
- 3.Rother ET. Systematic review vs. narrative review. Acta paul. Nurse 2007; 20 (2): v-vi.
- 4.ANVISA. Health Surveillance Agency. Available at: <<http://portal.anvisa.gov.br/>> Accessed on: 27 feb. 2020.
- 5.BRAZIL. Law 6360, of September 23, 1976. Provides for health surveillance to which medications, drugs, pharmaceutical and related supplies, cosmetics, sanitizing products and other products are subject, and other measures. Official Gazette [of] the Federative Republic of Brazil. 24.set., Page 012647 Section1

- 6.CNS. National Health Council. Resolution no. 251, of August 5, 1997. Research standards involving human beings for the thematic area of research with new drugs, medications, vaccines and diagnostic tests. Brasília: Diário Oficial da União, 1997.
- 7.CNS. National Health Council. Resolution no. 196, of October 10, 1996. Regulatory guidelines and standards for research involving human beings. Brasília: Diário Oficial da União, 1996. p. 21082-21085.
- 8.CNS. National Health Council. Resolution no. 466, of December 12, 2012. It deals with research and updates resolution 196. Diário Oficial da União, n. 12, section 1, p. 59, 2013.
- 9.ANVISA. Health Surveillance Agency. Resolution RDC n. 9, of February 20, 2015a. Provides for the Regulation for conducting clinical trials with medicines in Brazil.
- 10.Santana RS, Leite SN. Priorities of clinical research with medicines in Brazil and diseases of poverty. *Rev Panam Salud Publica*. 2016; 40 (5) 355–61.
- 11.Goldim JR. The use of experimental drugs in care: research extension, compassionate use and expanded access. *Rev Panam Salud Publica*. 2008; 23 (3): 198–206.
- 12.Santis GC, Ubiali EMA, Covas DT. Compassionate use of cell products. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013; 35 (2): 144-5
- 13.Dainesi SM, Goldbaum M. Provision of investigational medication after the end of clinical research - Review of literature and national and international guidelines. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57 (6): 710-716
- 14.Borysowski J, Ehni H, Górski A. Ethics review in compassionate use. *BMC Medicine* (2017) 15: 136
- 15.Obi, EC. An Ethical Justification for Post-Trial Access to Anti-Retroviral Drugs for Participants and Host Populations in Developing Countries: A Global Justice Perspective. 2014. (Doctoral dissertation, Duquesne University). Retrieved from <https://dsc.duq.edu/etd/989>
- 16.Bender C. Expanded access, compassionate use and supply of post-study medication: information flows and materials. [dissertation]. Hospital de Clínicas de Porto Alegre Professional Master's Graduate Program in Clinical Research. Porto Alegre, 2018.
- 17.Doval DC, Shirali R, Sinha R. Post-trial access to treatment for patients participating in clinical trials. *Perspect Clin Res*. 2015 Apr-Jun; 6(2): 82–85.
- 18.Wang DW, Ferraz OL. Pharmaceutical companies vs. the State: who is responsible for post-trial provision of drugs in Brazil? *J Law Med Ethics*. 2012 Summer;40(2):188-96.
- 19.SOMO paper. Post-Trial Access to Treatment Corporate - best practices. February 2015.
- 20.Schlemper Junior BR, Albuquerque A. Post-trial access to medication: an approach based on different knowledge. *O Mundo da Saúde, São Paulo* - 2016;40(4):498-508

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho baseou-se nas etapas que os participantes de pesquisa passam antes, durante e depois da realização de um ensaio clínico. Para isso, a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, marco regulatório ético da pesquisa, que traz os principais pontos para garantir a segurança dos participantes de pesquisa no Brasil, foi utilizada como base para nortear esse estudo.

A partir dessa análise, foi possível desenvolver quatro capítulos para discutir os principais pontos relacionados à segurança dos participantes brasileiros na pesquisa clínica: 1- o delineamento de ensaios clínicos, principalmente, no que tange o uso do placebo, 2- uso do e-TCLE, de forma adicional em pesquisas clínicas, para melhorar o nível de consentimento livre e esclarecido 3- panorama geral dos ensaios clínicos no Brasil e registro de medicamentos com esses dados e 4- fornecimento pós-estudo de medicamentos experimentais e outros programas de acesso.

Com o objetivo de analisar o tipo de desenho de um estudo clínico, principalmente, no que tange o uso de placebo em ensaios clínicos publicados quanto ao tipo de financiamento e resultados de qualidade, foi possível observar que, o uso de placebo injustificado está relacionado com resultados positivos de eficácia para o medicamento experimental, quando comparado com o placebo. Além disso, essa relação também foi observada em estudos patrocinados pela indústria farmacêutica.

Em relação a análise de viabilidade e relevância do uso do e-TCLE na pesquisa clínica, identificou-se que os participantes brasileiros apresentaram maior retenção de informação e entendimento da pesquisa, quando o e-TCLE foi aplicado após o TCLE escrito. Além disso, a maioria dos participantes apresentou como opinião que o e-TCLE deveria ser implementado em todas as pesquisas clínicas realizadas no Brasil.

Em relação ao cenário atual da pesquisa clínica no Brasil, foi possível verificar que a RDC nº 09/2015 não apresentou ainda os efeitos desejados na atratividade de estudos clínicos no Brasil. Ademais, a maioria dos registros de medicamentos no Brasil são realizados com base em ensaios clínicos internacionais, sem análise da população brasileira.

O cenário regulatório brasileiro ainda apresenta uma zona cinzenta em relação às implicações éticas e legais envolvidas no acesso a medicamentos, sem registro no Brasil, principalmente, no pós ensaio clínico.

Nessa análise geral e bem abrangente do passo a passo do participante de pesquisa, foi possível observar que existem diversos pontos que precisam ser detalhados para que o paciente alcance sua total segurança.

Essa segurança precisa ser garantida pelo governo brasileiro, com ações específicas e em conjunto dos órgãos responsáveis, diretamente, para a saúde da população. Ou seja, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Secretarias de Saúde.

A pergunta desse doutorado foi respondida estudando os principais pontos da trajetória do participante de pesquisa em uma pesquisa clínica no Brasil. Diante do exposto, os participantes estão seguros, de forma geral, mas pontos de melhoria ainda se fazem necessários.

7. REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 219 de setembro de 2004 da Anvisa. Aprova o regulamento para elaboração de dossiê para a obtenção de comunicado especial (CE) para realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde. Diário Oficial da União; 21 de setembro de 2004.

ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Resolução RDC no. 39, de 05 de junho de 2008. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília, 01 ago. 2008a. Seção 1, p.75-80.

ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 04, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 11 de fevereiro de 2009, Seção I p.42-43. .

ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 3 de março de 2015, Seção I, p. 69.

ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Instrução normativa nº 20, de 2 de outubro de 2017. Dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos. Diário Oficial da União. Brasília, 3 out. 2017 [acesso em 8 abr. 2019]; Seção 1. p. 46. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2961851/IN_20_2017_COMP.pdf/874de916-fddf-4878-a165-eae55502d0f2

ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 200, de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 28 de dezembro de 2017, Seção I.

ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 301, 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 22 de agosto de 2019, Seção I.

Albuquerque A, Barboza HH. Remuneração dos participantes de pesquisas clínicas: considerações à luz da Constituição. Rev bioét. 2016 [acesso em 8 abr. 2019];24(1):29-36. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/bioet/v24n1/1983-8034-bioet-24-1-0029.pdf>

Alvarenga L. Princípios e diretrizes das Boas Práticas Clínicas – GCP, ICH e Documento das Américas em II curso de capacitação em pesquisa clínica. São Paulo: Hospital Alemão Oswaldo Cruz; Brasília: Ministério da Saúde; 2011 (pdf).

Alves, SMC. Lei no 13.269/2016: a comoção da sociedade vence o método científico! Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2016, 32(6):e00070116.

Aran M, Peixoto Junior CA. Vulnerabilidade e vida nua: bioética e biopolítica na atualidade. Rev. Saúde Pública. 2007, vol.41, n.5, pp. 849-857.

Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinki. Aprovada na 18ª Assembléia Médica Mundial, Helsinki, Finlândia (1964) [Online] Available from: URL:<http://www.ufrgs.br/bioetica/helsin1.htm>.

Association of the British Pharmaceutical Industry. Guidelines for medical experiments in non-patient human volunteers. Cambridge: Cambridge University Press; 2003.

Brasil. Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e da outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 24.set., pág 012647 Seção 1.

Brasil, Ministério da Saúde. Plataforma Brasil [Internet]. [acesso em 02 jul 2019]. Disponível em: <http://plataformabrasil.saude.gov.br>

Brunton LL, Chabner BA, Krollman BC. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th edition. New York: McGraw-Hill Education, 2011.

CFM. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM n.º 1.885, de 23 de outubro de 2008. Brasília: Diário Oficial da União, n.º 208, p. 90, 22 out. 2008. Seção I. 2008. Disponível: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2008/1885_2008.htm

CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving humans subjects. Geneva: WHO, 1993.

CNS. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 001, de 10 de outubro de 1988. Aprovar as normas de pesquisa em saúde. Brasília: Diário Oficial da União, 1988.

CNS. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 196, de 10 de outubro de 1996. Diretrizes e Normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília: Diário Oficial da União, 1996. p. 21082-21085.

CNS. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 251, de 05 de agosto de 1997. Normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília: Diário Oficial da União, Brasília, 23 set. 1997. Seção 1, p. 33-35

CNS. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 13 de junho de 2013, Seção I, p. 59

CNS. Conselho Nacional de Saúde. Carta aberta à Sociedade. Projeto de Lei n.º 200/2015: um desserviço à sociedade brasileira. Disponível em http://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2015/docs/05mai14_CartaAbertaConep_ProjetoLei_200_2015.pdf Acessado em jul 2019.

Escosteguy CC Metodologia de ensaios clínicos randomizados Arq Bras Cardiol volume 72, (nº 2), 1999

FDA. Investigational New Drug (IND) Application. 2017 Disponível: <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application> Acesso: 22/07/2019

Feijó AGS, Pesquisa clínica sob a ótica da integridade. Rev. bioét. (Impr.). 2018; 26 (2): 172-82.

Ferreira FG et al., Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. Revista Eletrônica de Farmácia Vol 6(1), 2009, 14-24.

Gaffing J. Introduction to clinical trials. In: Gad SC, editor. Clinical trials handbook. New Jersey: Wiley publication; 2009.

Garcia AG, Gandía L, organizadores. El Ensayo Clínico en España. Madrid: Farmaindustria; 2001.

Gonçalves KR et al, Falsificação, corrupção, adulteração ou alteração de produtos terapêuticos ou medicinais, crimes hediondos e princípios do direito penal. 2011. Disponível: <http://www.conteudojuridico.com.br/artigo,falsificacao-de-medicamentos-e-o-crime-hediondo,32178.html> Acesso em: 18/05/2017

Guilhem D; Oliveira MLC, Carneiro MHS. Bioética, pesquisa envolvendo seres humanos. Revista Brasileira Ciência e Movimento. 2005; 13(1): 117-123

Hosne WS et al. Dos referenciais da Bioética – a Vulnerabilidade. Revista Bioethikos. 2009;3(1):451.

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice – E6(R1). ICH; 1996 [acesso em 01 jul. 2019]. Disponível em:https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf

Lima JS, Reza D, Teixeira S, Costa C. Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. Revista da SOCERJ - Out/Nov/Dez 2003

Lopes J. Bioética – uma breve história: de Nuremberg (1947) a Belmont (1979). Revista Médica de Minas Gerais 2014; 24(2): 262-273

Minayo MCS. & Sanches O. Quantitative and Qualitative Methods: Opposition or Complementarity? Cad. Saúde Públ., Rio de Janeiro, 9 (3): 239-262, jul/sep, 1993.

Morais IM. Vulnerabilidade do doente versus autonomia individual. Rev. Bras. Saude Mater. Infant., Recife , v. 10, supl. 2, p. s331-s336, Dec. 2010 .

Norfleel E, Gad SC. Phase 1 clinical trials. In: Gad SC, editor. Clinical Trials Handbook. New Jersey: Wiley publication; 2009.

Nuremberg Code (1947). Ethical directives for human research. In: Encyclopedia of bioethics. Post S G Editor in Chief. 3ª ed. New York: Thomson Gale. 2004. p. 2817-8.

Oliveira MA, Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 1999 15(1):99-112.

Pestana JOM, Castro MCR, Pereira, WA. Pesquisa Clínica e Farmacovigilância. Manual de orientação. Associação Brasileira de Transplante do Órgãos. 2006, São Paulo.

Organização Pan-Americana da Saúde. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. 2005 [acesso em 01 jul. 2019]. Disponível em:http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=353478&_101_type=document

- Parente R et al, What is the value of placebo in clinical research? *Femina*; 2011, vol 39 | nº 4
- Quental C et al., Ensaios clínicos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. *Rev Bras Epidemiol*; 2006, 9(4): 408-24
- Rother ET. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta paul. enferm.* vol.20 no.2 São Paulo Apr./June 2007.
- Salvans PF. La batalla legal entre Pfizer y Nigeria por el caso Trovan. *Bioética & debat* · 2009;15(56):20-22
- Senado Federal. Projeto de Lei do Senado nº 200/205. *Diário do Senado Federal*, Brasília, 8 de abril de 2015.
- Singh J. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 6.3 (July-September 2015): p185.
- Tan SB, Machin D. Phase II clinical trials. In: Gad SC, editor. *Clinical trials handbook*. New Jersey: Wiley Publication; 2009.
- The Belmont Report (1979): Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. In: Post SG, editor. *Encyclopedia of Bioethics*. 3th ed. New York: Macmillan; 2004. p. 2822-7.
- UNESCO. Declaracao Universal sobre Bioética e Direitos Humanos. Paris. Conferência Geral da Unesco. 19 de outubro de 2005. Disponível em <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180por.pdf> Acessado em junho, 2015.
- Werner JAT, Velho MTC. O sistema CEP/CONEP no Brasil: discurso e realidade. *Rev Direito* [Internet]. 2008 jan.-jun. [acesso em 02 jul 2019]; 29:166-80. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/direito/article/view/565>
- Zucchetti C, Morrone FB. Profile of clinical research in Brazil. *Revista HCPA*. 2012;32(3):340-347