



Eliana Rezende Adami¹, Márcia Regina Chizini Chemin², Beatriz Helena Sottile França³

Recebido: 17/11/2013
Received: 17/11/2013

Aprovado: 27/6/2014
Approved: 27/6/2014

Resumo

O objetivo deste artigo de revisão foi discutir as alternativas ética e bioética nas pesquisas clínicas, mostrando seu histórico no mundo e no Brasil, o desenvolvimento dos medicamentos, bem como os órgãos envolvidos na sua regulação e aprovação. Foca, ainda, os conflitos de interesses nas pesquisas, ensaios clínicos, publicações médicas, o uso de animais em pesquisa e a pesquisa em seres humanos. Visando a resgatar a seriedade das pesquisas clínicas, fundamentada em princípios éticos e bioéticos, faz-se premente para a promoção do bem e da saúde do ser humano para a manutenção da vida.

Palavras-chaves: Pesquisa Clínica. Ética. Fases da pesquisa. Órgãos reguladores. Uso de animais em pesquisa. Pesquisa em seres humanos.

Abstract

This goal of this literature review article is to discuss the ethical and bioethical alternatives in clinical research, showing their historical in the world and in Brazil, the development of drugs and agencies involved in its regulation and adoption. It also addresses, conflicts of interest in research, clinical trials, medical publications, the use of animals in research and research in humans. To rescue seriousness of clinical research, based on ethical and bioethical principles is a pressing need for the promotion of good health of human being to the maintenance of life.

doi: 10.7213/estud.biol.36.SE.07

Disponível para download em:
www.pucpr.br/bs

Keywords: *Clinical Research. Ethics. Phases of the research. Regulatory agencies. Use of animals in research. Research in humans.*



Sob licença
Creative Commons

¹ Farmacêutica-bioquímica pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL), bióloga pela Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), especialista em Saúde Pública pela Universidade Estadual de Minas Gerais (UEMG), especialista em Análise Clínicas pela Faculdade Integrada de Jacarepaguá (FIJ), mestranda em Farmacologia na Universidade Federal do Paraná (UFPR), mestranda em Bioética na Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mail: elianaradami@yahoo.com.br

² Cirurgiã-dentista pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), especialista em Ética e Educação pela Faculdade de Campina Grande do Sul (FACSUL), mestranda do Programa de Pós-Graduação em Bioética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mail: maychizini@yahoo.com.br

³ Cirurgiã-dentista pela Universidade Federal do Paraná (UFPR), bacharel em Direito pela Universidade Tuiuti do Paraná (UTP), mestre e doutora pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp/FOP), especialista em Bioética pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), professora titular da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) e professora adjunta da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mail: bhfranca@gmail.com

Introdução

A Pesquisa Clínica é uma área de atuação relativamente nova no Brasil, com crescente interesse, tanto por pesquisadores inseridos nas instituições acadêmicas universitárias, como pela iniciativa privada, principalmente das indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de novos fármacos (Accetturi & Lousana, 2002).

De acordo com o Ministério da Saúde (MS), é grande o número de protocolos de pesquisa clínica em andamento no país, e a maioria relativa às prioridades dos laboratórios contratantes. A participação dos pesquisadores brasileiros, nesses estudos, tem se restringido à execução de protocolos desenvolvidos em outros países, além disso, a análise dos dados, bem como sua apropriação, está integralmente no âmbito das firmas contratantes (Brasil, 2011a).

A regulação brasileira sobre pesquisa clínica (conjunto de resoluções do Conselho Nacional de Saúde — CNS) sob o foco bioético é bastante avançada, podendo ser considerada em nível de igualdade com os países mais desenvolvidos. De outro lado, a regulação sanitária (Agência Nacional de Vigilância Sanitária — Anvisa) embora tenha começado muito tímida, com uma visão restrita ao controle de entrada de produtos sob vigilância sanitária, para fins de pesquisa clínica, hoje já apresenta uma grande evolução (Nishioka, 2006).

Breve histórico da legislação

Nos EUA, o *Pure Food and Drug Act*, em 1906, estabeleceu a Farmacopeia Americana como padrão oficial no país, com poder de retirada de produtos do mercado por adulteração ou problemas na rotulagem (Barbosa, 2013). Vinte e três anos após, em 1929, foi criado o FDA /EUA – Órgão federal de vigilância sanitária. Já em 1938, com o *US Food, Drug and Cosmetics Act*, criam-se testes de toxicidade pré-clínica, exigindo-se provas de segurança dos produtos para sua comercialização (Barbosa, 2013). Em 1947, em resposta aos crimes cometidos contra seres humanos pelos nazistas, em nome da ciência, durante a Segunda Guerra Mundial, criou-se o Código de Nuremberg, que introduziu o conceito de “consentimento voluntário” dos sujeitos de pesquisa. Após o desastre da Talidomida (1959-1961), responsável pela má-formação embrionária dos membros superiores de crianças (focomelia), em 1962 surge, então, uma nova geração de leis de medicamentos no mundo inteiro, a exemplo da norte-americana, exigindo estudos de segurança e eficácia para comercialização de medicamento (Paumgarten & Souza, 2013).

Um marco ético internacional para regulamentação de pesquisas envolvendo seres humanos ocorreu em 1964, com a Declaração de Helsinque, que introduz o conceito de “comitês de ética independentes”, registrando a importância de se respeitar os seres humanos em sua totalidade e defender as pessoas em situação de vulnerabilidade. Seguido em 1977 com a BPC (Boas Práticas Clínicas), cujo regulamento da FDA tem por objetivo garantir a qualidade dos dados obtidos nos estudos clínicos, além de zelar pela segurança e bem estar dos sujeitos de pesquisa (Barbosa, 2013). Em 1995, o *Guidelines for good clinical practice for trials on pharmaceutical products* (GCP-OMS) estabelece o padrão para condução de pesquisas clínicas com medicamentos, elaborado segundo as regulamentações locais de países desenvolvidos (Anvisa, 2013).

A partir da Conferência Internacional de Harmonização (ICH), ocorrida em 1996, EUA, Europa e Japão, respeitando preceitos éticos internacionais e regulamentos locais, estabelecem uma harmonização de padrões de qualidade ética e científica (Tibola, 2008).

No Brasil, a primeira regulamentação em pesquisa na área da Saúde ocorreu em 1988, com a publicação da Resolução n. 1/88, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) denominada Normas de Pesquisa em Saúde, dispondo a criação de Comitês de Ética em Pesquisa em todas as instituições que realizassem pesquisa na área da Saúde. Essa resolução teve pouca repercussão entre a comunidade científica e instituições de pesquisa (Conselho Federal de Farmácia – CFF, 2013). Em 1996, o CNS publica a Resolução n. 196, revogando a n. 1/88 e incorporando os quatro referenciais básicos da bioética: Autonomia, Não maleficência, Beneficência e Justiça (Beauchamp & Childress, 1994), estabelecendo a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep). Em 1999 a Lei n. 9.782 define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Anvisa, reforçada em 2004 pela RDC n. 219/04 que estabeleceu a avaliação de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde em território nacional (Barbosa, 2013).

A pesquisa Clínica é definida como:

Qualquer investigação em seres humanos, envolvendo intervenção terapêutica e diagnóstica com produtos registrados ou passíveis de registro, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/ou identificar eventos adversos ao(s) produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia, que poderão subsidiar o seu registro ou a alteração deste junto à ANVISA. Os ensaios podem se enquadrar em quatro grupos: estudos de farmacologia humana (fase I), estudos terapêuticos ou profiláticos de exploração (fase II), estudos terapêuticos ou profiláticos confirmatórios (fase III) e os ensaios pós-comercialização (fase IV) (Brasil, 2008a).

Implementou melhorias na Pesquisas Clínicas fases I, II e III, subsidiando com a Anvisa o registro de medicamentos ou qualquer alteração pós-registro - Emissão de Comunicado Especial (CE) Vinculação ao Parecer Conep. A emissão do CE não se vincula à apresentação do parecer de aprovação da Conep. No entanto, o início da pesquisa somente poderá acontecer após o recebimento de todas as aprovações éticas pertinentes, e seu não cumprimento implica infração sanitária (Brasil, 2008a). Em 2013, o CNS revoga a Resolução n. 196/96 com a publicação da Resolução CNS n. 466/12, na qual o que mais chamou a atenção da comunidade científica brasileira foi a permissão de pagamento ao participante da pesquisa clínica nas fases I e II (CFF, 2013).

A pesquisa e desenvolvimento dos medicamentos

A pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos é um processo que se inicia com a pesquisa básica de um novo composto, passando para os ensaios pré-clínicos, em seguida para os ensaios clínicos, finalizando com o registro do medicamento (Figura 1).

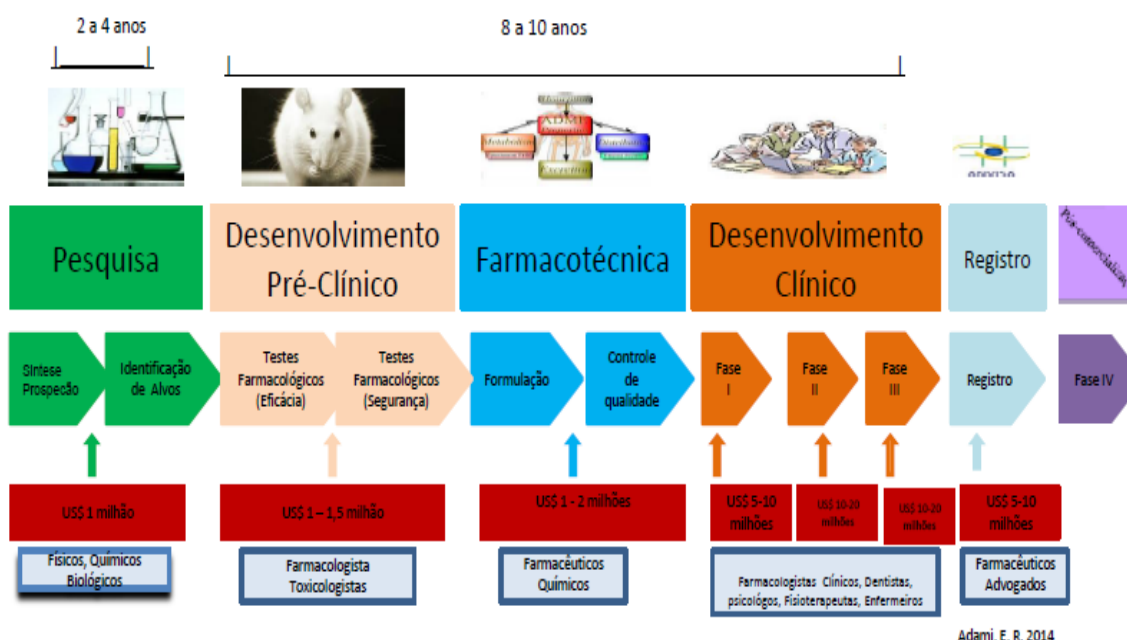


Figura 1. Fluxograma das etapas da pesquisa clínica. Fonte: Adaptado de Cruz (2012). montagem do autor Pesquisa Básica

Também denominada *Fase de Descoberta*, a pesquisa básica consiste na análise ou na síntese de novos compostos que se mostrem promissores no combate a alguma patologia (Santos, 2013).

Pesquisa Pré-Clinica

Os compostos que se mostram promissores durante a Fase de Pesquisa Básica devem continuar sendo investigados, passando então aos Ensaio Pré-Clinicos, ou Fase de Pré-Desenvolvimento. Nesta fase são checados os parâmetros de segurança e de eficácia, por meio de estudos de toxicidade e de atividade *in vitro* e *in vivo*. Também são avaliadas a dose e a apresentação farmacêutica, por produzirem variações importantes de toxicidade e de atividade. Se o composto for aprovado pelos resultados obtidos nos testes em animais e se for comprovada sua segurança e sua eficácia, passa-se, então, para os testes em seres humanos, os ensaios clínicos (Lousana, 2002).

Pesquisa Clínica

A pesquisa clínica, fase de desenvolvimento de medicamentos, consiste em submeter os novos compostos a ensaios clínicos para avaliar a segurança e a eficácia do produto em seres humanos. Os ensaios clínicos são divididos em três fases consecutivas, que representam o estágio de desenvolvimento propriamente dito, e uma quarta fase, denominada *farmacovigilância*, na qual o medicamento continua sendo avaliado após seu registro e lançamento no mercado (Lousana, 2002).



Adami. E. R, 2014

Figura 2. Fluxograma das fases da pesquisa clínica. Fonte: Adaptado de Cruz (2012).

Fase I

Na primeira fase do Ensaio Clínico, busca-se conhecer a tolerância e o metabolismo do medicamento. Parâmetros farmacológicos, biodisponibilidade, dose e posologia são analisados nessa fase. Para isso, um pequeno número de voluntários saudáveis (20 a 100 indivíduos) recebe doses crescentes da nova substância (Lousana, 2002).

Fase II

Chamada de Pesquisa Terapêutica Piloto, realizada para determinar a segurança e a eficácia do princípio ativo, em curto prazo, um grupo ainda pequeno de voluntários doentes (entre 100 a 300) recebe uma dose determinada da substância. Essa fase é importante para estabelecer o intervalo adequado entre as doses e os regimes de administração do novo fármaco. O objetivo é alcançar a dose ótima, ou seja, aquela em que se consegue o melhor efeito terapêutico combinado ao menor conjunto de reações adversas (Lousana, 2002).

Fase III

É a fase do Estudo Terapêutico Ampliado, na qual o medicamento é administrado em um número grande de pacientes, que pode variar de dezenas a milhares, dependendo do tipo de patologia, para se avaliar novamente a eficácia e a segurança do produto. A avaliação é sempre feita de maneira comparativa, utilizando-se placebo ou outro tratamento de referência, e realizada em condições praticamente normais às de emprego. Análise de risco/benefício do princípio ativo também em curto prazo, cuidados na utilização, estudo dos eventos adversos, interações medicamentosas, fatores modificadores do efeito tais como sexo, idade e raça são analisados nesta fase (Lousana, 2002).

Fase IV

Também denominada Farmacovigilância ou Pesquisa Pós-Comercialização, essa fase é posterior ao registro e ao lançamento do novo medicamento. Os ensaios clínicos apresentam, quanto à segurança, determinadas limitações inerentes a seu desenho experimental. Assim é que, devido ao número de indivíduos estudados, novas indicações e efeitos raros podem não ser detectados e, em função do tempo de duração do ensaio, efeitos decorrentes do uso prolongado do medicamento podem não ser revelados. Além do que, por força do próprio controle experimental a que são submetidas as populações participantes da investigação, não devem

acontecer impropriedades nem por parte dos prescritores, ao receitarem o medicamento, nem por parte dos usuários no cumprimento das prescrições (Lousana, 2002).

Ainda em razão do controle experimental, não deverão estar entre os pacientes participantes aqueles que possam representar riscos para o estudo por apresentarem problemas clínicos ou situações outras que venham a comprometer o pretendido tratamento, pelo organismo humano, do medicamento testado. Dentre esses riscos estão, por exemplo, patologias que não sejam alvo direto dos testes, uso concomitante de outras drogas, ou pertencimento a grupos populacionais específicos, como grávidas, crianças e idosos (Santos, 2013).

Assume-se que os Estudos de Fase IV são sinônimos referentes ao mesmo processo de detecção, acompanhamento e controle de problemas decorrentes do uso já legalmente autorizado e generalizado de medicamentos. Estes estudos são vistos como essenciais em relação aos medicamentos novos, pois proporcionam a avaliação do seu uso em grandes populações. E devem ser desenvolvidos de forma a evitar o domínio de interesses outros que não o público e assegurar, assim, a isenção do processo (Lousana, 2002).

O uso de animais na pesquisa

A invasão do laboratório do Instituto Royal — São Roque, com subtração de animais de pesquisa, por grupo de ativistas, ocorrido no Estado de São Paulo em data de 18 de outubro de 2013, e outros casos idênticos que se perpetuaram por alguns dias por todo o Brasil colocaram mais uma vez em foco as discussões sobre o uso de animais na ciência (G1 São Paulo, 2013)

Desde a Grécia antiga, os pesquisadores já se utilizavam de animais não humanos para pesquisas. Aristóteles descreveu mais de 500 espécies de animais em suas obras; Versalius, no século XVI, usou cachorros e porcos para demonstrações de anatomia; Hales utilizou pequenos animais em suas investigações sobre pressão sanguínea (Rodrigues, Sanders, & Feijo, 2011). No século XIX, a influência de Descartes, negando a consciência dos animais e qualquer dever do homem para com eles, influenciou Magendí e Bernard, na França, a utilizar animais para validar o método científico (Rodrigues et al., 2011).

O homem contemporâneo já há algum tempo vem se defrontando com questões de consciência ecológica, ultrapassando esse antropocentrismo radical, mas, segundo Sanches (2004, p 116), “há muito que fazer para que a relação entre os humanos e os outros animais se torne, de fato, equilibrada”. Contudo, não são atitudes intempestivas e midiáticas, calcadas numa visão fragmentada e desinformada, que se estabelecem políticas de proteção aos animais; antes se deve partir de posições responsáveis. Quando o ser humano não se coloca apenas diante da natureza como um sujeito de conhecimento e de atividade, mas como parte dela, toma consciência não apenas do poder que dispõe, como também da solidariedade em relação à natureza (Brustolin, 2010).

Hans Jonas (2006) escreve que “A responsabilidade é o cuidado reconhecido como obrigação em relação a um outro ser, que se torna ‘preocupação’ quando há uma ameaça à sua vulnerabilidade”. A preocupação de Jonas é pela dignidade do ser vivo, seja ele humano ou não humano. Segundo Cruz (2014), também Baumann vai chamar a responsabilidade para com o outro, acreditando que “uma vida vivida como uma sucessão de episódios é uma vida não preocupada com as consequências”, e pode-se questionar se não estariam os homens iludidos por fantasias de ‘superpoderes’, como os que invadiram os centros de pesquisa e laboratórios, sem medir as consequências. De invasão em invasão, destruição de aparelhagens, episódios em episódios, é mesmo possível mudar algo que se suspeita errado? “Suspeita-se”, pois, segundo

relato da ambientalista Deise Mara Nascimento, que representa a sociedade civil na Comissão de Ética da Uninove e do Instituto Royal, “Não existe dentro do Instituto Royal o uso indiscriminado de cobaias” (Garcia, 2013)

Sob o ponto de vista bioético, há preocupação crescente, por parte dos pesquisadores, no que tange ao uso de animais em pesquisas, procurando-se evitar dor e possibilitar o bem-estar animal (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – Mapa, 2013). A pertinência, bem como a análise crítica da real necessidade do uso de animais de laboratório em situações experimentais, constituem bases imprescindíveis para que a sociedade como um todo, compreenda e aceite como justificável a participação de animais em procedimentos didáticos e científicos. Tarefa difícil que não se consolidará sem a introdução de normas, diretrizes e guias que visem a orientar a todos que utilizam animais nessas áreas.

Desde 2008, o Brasil possui dispositivo legal (Lei n. 11.794) (Brasil, 2008b) que regulamenta o uso de animais para propósitos científicos e didáticos, colocando-o no mesmo patamar de nações mais desenvolvidas. Essa lei criou o Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (Concea), ligado ao Ministério de Ciência Tecnologia e Inovação (MCTI). Esse órgão governamental é responsável pelos regulamentos que regem o uso de animais em pesquisa, em ensino e também pelo credenciamento das Instituições envolvidas com essas atividades. Dessa forma, o Brasil já controla a experimentação com animais em todo o território nacional e se preocupa com o bem estar dos animais com a constante discussão de novos regulamentos (Concea, 2013).

Dentre suas prerrogativas, cabe ao Concea estabelecer normas para o uso e cuidados com animais para ensino e pesquisa, além de técnicas para instalação e funcionamento de biotérios, centros de criação e de laboratórios de experimentação animal, como também definir os critérios para o credenciamento de instituições destinadas à criação ou utilização de animais em ensino e pesquisa, sem olvidar, ademais, a administração do cadastro dos procedimentos de ensino e pesquisa realizados ou em andamento no país (Concea, 2013).

Em 2009, o Decreto n. 6.899, criou o Cadastro de Instituições de Uso Científico de Animais (Ciuca), sistema informatizado constituído por um banco de dados de instituições que criam ou utilizam animais em ensino ou pesquisa científica, dos protocolos experimentais e pedagógicos, assim como dos pesquisadores que conduzem pesquisas que envolvem experimentação animal. Este sistema é a via de encaminhamento de solicitações de credenciamento e pode ser acessado por todas as instituições de ensino superior e técnico, bem como por todas as instituições de pesquisa científica e desenvolvimento tecnológico que utilizam animais (Brasil, 2009).

O CONCEA em 14 de dezembro de 2011 publicou a Resolução Normativa n. 3 que “*institui o credenciamento Institucional para Atividades com Animais em Ensino ou Pesquisa (CIAE) e estabelece os critérios e procedimentos para requerimento, emissão, revisão, extensão, suspensão e cancelamento do credenciamento das instituições que criam, mantêm ou utilizam animais em ensino ou pesquisa científica*” (Concea, 2013, *itálico no original*).

Em 5 de setembro de 2012 o CONCEA publicou a consolidação da Resolução Normativa n. 1 com o objetivo de baixar normas sobre a instalação e o funcionamento das Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUA) estabelecendo no Art. 8º “*A CEUA deverá encaminhar anualmente ao CONCEA, por meio do CIUCA, relatório das atividades desenvolvidas, até o dia 31 (trinta e um) de março do ano subsequente, sob pena de suspensão das atividades*”, incluindo os dispositivos alterados pela

Resolução Normativa n. 02, de 30 de dezembro de 2010 e pela Resolução Normativa n. 06, de 10 de julho de 2012 (Concea, 2013).

E, em 2012, deliberou, editou e publicou no Diário Oficial da União: as Resoluções Normativas de n. 04, 05, 07 e 08, todas relacionadas à questão da autorização para uso de animais em ensino e/ou pesquisa.

Em 2013, na XXI Reunião Ordinária do Conselho, o Concea deliberou e publicou a Resolução Normativa n. 09, de 8 de janeiro, prorrogando o prazo até 15 de abril de 2013, para requerimento do Credenciamento Institucional para Atividades com Animais em Ensino ou Pesquisa (CIAEP); a Resolução Normativa n. 10, de 27 de março, alterando o prazo para 180 dias para decidir sobre a expedição do CIAEP; a Orientação Técnica n. 2, de 2 de abril, prestando esclarecimentos sobre os critérios, os documentos e os procedimentos a serem observados para a solicitação de credenciamento Institucional para Atividades com Animais em Ensino ou Pesquisa (CIAEP); e a Resolução Normativa n. 11, de 24 de maio de 2013, que dispõe sobre os procedimentos para abertura de processo administrativo no Concea para apuração de infração administrativa (Concea, 2013). Em 2013, o Concea publica as Resoluções normativas de n. 12, 13 e 14, respectivamente a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para Fins Científicos e Didáticos (DBCA); as Diretrizes da Prática de Eutanásia do Concea e a Resolução que dispõe sobre a situação das instituições que não solicitaram seu credenciamento ao Concea, as quais utilizam animais para fins científicos ou didáticos (Concea, 2013).

Ainda na XXI Reunião Ordinária, o Conselho deliberou pela proposição de instrumento a ser firmado com os órgãos de fiscalização dispostos no art. 21 da Lei n. 11.794/2008, o qual se encontra em elaboração pela Consultoria Jurídica do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Deliberou também pela reedição da Orientação Técnica n. 2, após apreciação da Conjur/MCTI. Brevemente será publicada a Orientação Técnica n. 3, que orienta sobre os critérios, os documentos e os procedimentos a serem observados para a solicitação de credenciamento Institucional para Atividades com Animais em Ensino ou Pesquisa (CIAEP) e revogada Orientação Técnica n. 02/2013 (Concea, 2013).

O Concea tem atuado na elaboração do Guia Brasileiro de Criação e Utilização de Animais para Atividades de Ensino e Pesquisa Científica, cuja finalidade é nortear pesquisadores quanto ao uso de animais para fins didáticos e científicos, como a) estruturas mínimas necessárias às edificações em que os animais são reproduzidos, mantidos ou submetidos aos experimentos; e b) orientações aos pesquisadores para o estabelecimento de uma percepção da relação custo/benefício e do valor intrínseco dos resultados pretendidos em seus projetos de pesquisa (Concea, 2013).

Ainda em 2012, foi criada a Rede Nacional de Métodos Alternativos (BRASIL, 2012), instituída no âmbito do MCTI pela Portaria n. 491, de 3 de junho de 2012, que tem como objetivo promover o desenvolvimento, validação e certificação de tecnologias e de métodos alternativos ao uso de animais para os testes de segurança e de eficácia de medicamentos e cosméticos (Concea, 2013). Além disso, o processo de validação ocorrerá em observância ao Guia 34 da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE). O Conselho Diretor da Rede compor-se-á por instituições-chave para viabilizar a introdução dos métodos alternativos no Brasil, a saber: Inmetro, Anvisa, INCQS, LNBio, BraCVAM, CNPq, ABDI, Concea, sob a coordenação do MCTI (Concea, 2013). Foi aprovada a Lei n. 777/2013,

que proíbe o uso de animais no desenvolvimento de cosméticos, perfumes e produtos de higiene pessoal e seus componentes. Com a nova legislação, as empresas deverão buscar alternativas sem o uso de animais para a avaliação de cosméticos, perfumes e produtos de higiene pessoal, bem como de seus componentes (G1 São Paulo, 2013).

Considerando que no Brasil existem grupos trabalhando no desenvolvimento e implementação de métodos alternativos ao uso de animais, a criação desta Rede fez-se necessária para uma maior integração de trabalhos e também, para o desenvolvimento de estudos colaborativos entre estes grupos. Sua criação advém da teoria proposta por William Russell e por Rex Burch em sua obra *The principles of human experimental technique*, de 1959 (Russell & Burch, 1959), que vem ao encontro do panorama internacional que fomenta e privilegia o princípio dos 3 Rs (*Reduction*, ou Redução, reflete a obtenção de nível equiparável de informação com o uso de menos animais; *Refinement*, ou Refinamento, promove o alívio ou a minimização da dor, sofrimento ou estresse do animal; *Replacement*, ou Substituição, estabelece que um determinado objetivo seja alcançado sem o uso de animais vertebrados vivos), permitindo a existência de uma infraestrutura laboratorial e de recursos humanos especializados capazes de implantar métodos alternativos ao uso de animais, desenvolver e validar novos métodos no Brasil (Concea, 2013).

O trabalho da Rede Nacional de Métodos Alternativos (Renama), no segmento, abrange ensaios já validados internacionalmente, assim como o desenvolvimento interno de novas metodologias, capacitação/disponibilização no mercado nacional dessas novas tecnologias, com a finalidade de superar barreiras técnicas de exportação e agregar valor aos produtos brasileiros, como cosméticos, saneantes, agrotóxicos, fármacos, enfim, produtos relevantes para a saúde humana (BRASIL, 2012).

Entendendo a necessidade de desenvolver, estabelecer e validar alternativas ao uso de animais, os laboratórios, empresas, universidades e organismos governamentais intensificaram as pesquisas neste campo, a fim de que a introdução dos métodos alternativos, no Brasil, possa ser uma realidade. Faz-se necessário, no entanto, que esta substituição seja avaliada pormenorizadamente nos diferentes setores de atuação — ensino, pesquisa, indústria — no sentido dos impactos, das barreiras técnicas e da viabilidade, caso haja a importação de produtos e *kits* de métodos não desenvolvidos no país e a sua comercialização no Brasil (Concea, 2013).

Também é preciso enfatizar que grande parte dos testes de segurança e eficácia de fármacos e medicamentos mais complexos ainda precisam ser realizados em animais de laboratório, pois existem processos fisiológicos, metabólicos e interativos que ocorrem em organismos vivos e que são irreprodutíveis em células isoladas ou modelos computacionais. Já os testes de segurança e eficácia para cosméticos possuem metodologias alternativas amplamente aceitas e capazes de substituir, quase que na totalidade, os testes realizados em cobaias animais nesta área (Concea, 2013).

O Instituto Royal e o Centro de Farmacologia Pré-Clínica de Florianópolis são exemplos de fortalecimento da estrutura de pesquisa e desenvolvimento de ensaios pré-clínicos — fase essencial à descoberta e testes de novos fármacos e medicamentos — e fundamental para o Brasil aumentar sua capacidade de inovação no setor e suprir uma lacuna na produção de medicamentos (Concea, 2013). Vale lembrar que instituições como essas são de interesse nacional e muitas delas recebem e receberam investimentos públicos para seu funcionamento adequado, conforme padrões exigidos internacionalmente (Concea, 2013). Reconhecendo a importância do uso de métodos alternativos que substituam os animais, foi instituída, no âmbito do Concea, a Câmara Permanente de Métodos Alternativos que, dentre outras atribuições,

estabelecerá as diretrizes regulatórias para a implantação de métodos alternativos validados ao uso científico de animais (Concea, 2013).

A Lei Federal n. 11.794/08, que, em seu capítulo II, artigo 4º, cria o Concea, representa uma mudança de paradigma no que tange ao uso de animais para ensino e pesquisa no Brasil. Como Lei Federal, gerou condições para que se estabeleça uma política nacional para o uso de animais no ensino e na pesquisa. Nesse sentido, o MCTI está empenhado no desenvolvimento científico e tecnológico da Nação, comprometido com as questões legais e éticas que envolvem o uso racional e consciente de animais e cumprindo sua missão de coordenar a pesquisa científica, tecnológica e a inovação no Brasil.

Em nenhum momento da história da humanidade, após o Renascimento e o Iluminismo, os animais estiveram em uma posição como estão agora, amparados pela legislação e apoiados pela sociedade, que se mobiliza para que haja uma revisão do seu *status* moral. Os dilemas éticos devem ser resolvidos em consenso, enquanto devemos direcionar nossa criatividade para busca de alternativas e, enquanto não alcançamos a total possibilidade de substituição, devemos estabelecer regras de conduta de como tratar os animais que estão sob nossa tutela e respeitar ao máximo aqueles que — mesmo contra sua vontade — justificam sua existência para nos ajudar (Almeida, 2013).

Pesquisas com seres humanos

No Brasil, para dar sequência às etapas da pesquisa clínica, os protocolos de estudo devem estar previamente aprovados pela Anvisa, Conep e CEP (Lousana, 2002).

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

A gerência interna da Anvisa voltada para a pesquisa clínica é denominada de GEPEC (Gerência de Pesquisa e ensaios clínicos) e encontra-se subordinada à Gerência-Geral de Medicamentos (GGMMED) (Barbosa, 2013).

A Anvisa, por meio da GEPEC, é responsável pela avaliação dos protocolos clínicos quanto aos aspectos metodológicos, ao risco sanitário e quanto ao correto endereçamento das questões pertinentes às avaliações futuras do registro dos produtos em investigação. A autorização da entrada no Brasil de produtos ainda não registrados, originados de outros países, destinados a estudos clínicos também é atribuição da Anvisa (Nishioka, 2006).

Vale destacar as peculiaridades da sistematização da análise dos dossiês de pesquisa clínica na GEPEC, considerando que ela ocorre somente após eles terem sido aprovados pelos CEP, que os avaliam em âmbito local, e é feita em paralelo com a Conep, sempre que se faça necessária a avaliação por esta comissão, como é o caso da grande maioria dos ensaios clínicos patrocinados do exterior (Nishioka, 2006).

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep)

A Conep está diretamente ligada ao CNS. Ela foi criada pela Resolução do CNS n. 196/96 como uma instância colegiada, de natureza consultiva, educativa e formuladora de diretrizes e estratégias no âmbito do Conselho. Além disso, é independente de influências corporativas e institucionais. Uma das suas características é a composição multi e transdisciplinar, contando com um representante dos usuários (Brasil, 2011b). Ela é composta por 13 membros e 13 suplentes, também de formações profissionais diferentes, que trabalham voluntariamente e com mandatos de quatro anos de duração. A Conep, assim como a Anvisa, pode se valer do auxílio de consultores *ad hoc* (são, em geral, especialistas, pesquisadores e/ou professores

universitários de reconhecida competência, que não devem ter conflitos de interesse) para avaliação de protocolos ou temas de maior complexidade (Nishioka, 2006).

A Conep tem como principal atribuição o exame dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos. Como missão, elabora e atualiza as diretrizes e normas para a proteção dos sujeitos de pesquisa e coordena a rede de Comitês de Ética em Pesquisa das instituições (Brasil, 2011b). Cabe à Conep avaliar e acompanhar os protocolos de pesquisa em áreas temáticas especiais como: genética e reprodução humana; novos equipamentos; dispositivos para a saúde; novos procedimentos; população indígena; projetos ligados à biossegurança e como participação estrangeira e também se constitui em instância de recursos para qualquer das áreas envolvidas (Brasil, 2011b).

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

O número de CEP no país vem crescendo à medida que novas solicitações de registro continuam chegando à Conep. Antes da Resolução n. 196/96, o Brasil possuía menos de cinco CEPs; e após a Resolução, esse número elevou-se a um número superior a 300 comitês (Accetturi & Lousana, 2002). Conforme a Resolução n. 466/2012 (Lousana, 2002), os CEPs devem ser compostos pelo menos por sete membros, de formação profissional diferente e suas atividades serão exercidas voluntariamente, sem qualquer tipo de remuneração. São incumbências dos CEPs: analisar os projetos encaminhados no prazo máximo de 30 dias para emitir um parecer e, baseado em seu regimento interno, definir o fluxo interno do dossiê; encaminhar o projeto à Conep após ter sido analisado; encaminhar para a Anvisa os projetos referentes a novos medicamentos e produtos para saúde a fim de que sejam liberados o CE e a licença de importação; acompanhar os projetos por ele analisados, enquanto estes não tiverem sido encerrados.

Perspectiva da Regulação da Pesquisa Clínica no Brasil

No Brasil, os estudos clínicos ainda são considerados recentes e certamente as instâncias regulatórias nacionais estão buscando um melhor acompanhamento e entrosamento com o processo de condução de um protocolo de pesquisa clínica como um todo, de forma que questões como os fluxos operacionais e a própria legislação poderão ser revistas e atualizadas dentro dos próximos anos (Accetturi & Lousana, 2002). Visa-se a melhorar o acompanhamento dos ensaios clínicos, uma vez que atualmente ele é feito apenas através de notificações de eventos adversos e de relatórios periódicos que lhe são submetidos (Nishioka & Sá, 2006). Consultas públicas estão sendo realizadas para que todas as classes envolvidas com a pesquisa clínica nacional possam opinar quanto à regulação vigente, de forma que as instâncias passem a atuar de modo mais ágil e eficiente, ou seja, diminuindo a burocracia e aperfeiçoando o controle sanitário (Nishioka & Sá, 2006).

A pesquisa clínica nacional

A indústria farmacêutica ocupa uma posição insubstituível no cenário médico atual, pois é ela quem põe à disposição de pacientes e médicos os medicamentos que, em última instância, consubstanciam a síntese de grande parte da pesquisa médica e biológica (Zago, 2004). Os interesses das indústrias farmacêuticas, em grande maioria as de capital estrangeiro, superpõem os interesses públicos, e toda infraestrutura e mão de obra qualificada é deslocada para o desenvolvimento de novos medicamentos de interesse da indústria, e as pesquisas voltadas a doenças características da população brasileira são negligenciadas (Zago, 2004). As alterações ocorridas no perfil demográfico da população brasileira nos últimos anos trouxeram para lista de prioridades da pesquisa em saúde as doenças cardiovasculares, neoplasias, doenças mentais,

doenças associadas à urbanização, acidentes e violência, e doenças do envelhecimento. Ainda no Brasil, evidencia-se a incidência e ou prevalência de endemias importantes no seu quadro epidemiológico: dengue, malária, esquistossomose, hanseníase, hepatite viral, dentre outras (Zago, 2004). O investimento na capacitação de profissionais na área de pesquisa clínica, na infraestrutura de centros de pesquisa universitários e uma política rígida para direcionamento das pesquisas para doenças de relevância nacional são a única forma para se desenvolver medicamentos, vacinas, dentre outros, voltado ao tratamento de enfermidades de importância para o Brasil, e que são esquecidas pela indústria farmacêutica internacional (Quental & Salles, 2006).

Conflitos de interesses nas pesquisas básicas, ensaios clínicos e publicações médicas

Nas duas últimas décadas, tornou-se clara uma tendência da indústria farmacêutica de aproximar-se de pesquisadores ligados às escolas médicas e universidades. Essa ligação interessa a ambos os parceiros. Para a indústria, traz a vantagem de fazer parceria com instituições com alto prestígio; às universidades e escolas médicas, apoio financeiro, com possibilidade de expandir suas unidades de pesquisas e incrementar descobertas científicas (Marques-Filho, 2010). A ligação entre a indústria farmacêutica e pesquisadores médicos é cada vez mais frequente. Estima-se que 75% dos estudos clínicos americanos sejam financiados pela indústria (Bodenheimer, 2000). Angell (2007), ex-editora do *New England Journal of Medicine*, faz críticas em relação ao relacionamento entre a indústria farmacêutica e a Medicina acadêmica. Relata, em editorial, que o *Journal* foi a primeira revista a solicitar a seus autores que declarassem em seus artigos, para publicação, qualquer tipo de financiamento ou ligação com a indústria farmacêutica. Comenta que, a partir do ano de 1984, houve um enorme e inesperado crescimento da frequência de declarações de conflitos de interesses pelos autores. Relata, ainda, que quando da publicação de artigos sobre doenças de alta prevalência e envolvendo interesse econômico da indústria, passou a haver enormes dificuldades para se encontrar um autor independente para fazer o editorial.

Os resultados de grandes estudos são fundamentais para a entrada de um novo medicamento no mercado. Esses grandes estudos, geralmente multicêntricos, visam a avaliar a eficácia e a segurança de novos fármacos e resultam responsáveis por boa parte dos investimentos da indústria. Quando publicados em revistas científicas conceituadas, seus resultados constituem a base da orientação dos clínicos em suas opções de prescrição (Marques-Filho, 2010). É fundamental que os princípios científicos e a adequada metodologia, assim como a interpretação dos dados, sejam rigorosamente observados. A metanálise é um dos métodos mais utilizados hoje para avaliar as evidências de efetividade e a segurança de um novo fármaco ou procedimento médico. Observando-se criteriosamente os grandes estudos publicados pela indústria farmacêutica, pode-se observar que as apresentações dos dados são feitas de maneira a dar evidências a resultados favoráveis a determinado fármaco em estudo, em detrimento de dados menos favoráveis. Um dos recursos utilizados é a maneira de apresentação dos dados. Um novo medicamento tem maior possibilidade de ser prescrito quando os benefícios são expressos em termos de riscos relativos, não em termos de risco absoluto.

Diversos outros métodos são utilizados, como os apontados por Huston e Moher (1996) em estudo publicado na revista *Lancet* sob o título de “Redundância, desagregação e a integridade da pesquisa médica”. Relatam que sua tentativa de realizar estudo de metanálise sobre os efeitos do fármaco antipsicótico Risperidona resultou em frustração e perda de tempo. Examinando dados de 20 publicações, encontraram um mesmo estudo clínico publicado seis vezes por

diferentes autores (redundância), inclusive publicações parciais de um estudo multicêntrico (desagregação). A maioria dos pesquisadores médicos nega que sua relação com a indústria comprometa sua objetividade; porém, há cada vez mais evidências de que pesquisadores ligados à indústria farmacêutica tenham maior probabilidade de relatar e interpretar resultados favoráveis para determinado fármaco, quando comparados com pesquisadores independentes, sem vínculo com a indústria, que tendem a ser mais críticos (Bodenheimer, 2000). Outro aspecto que deve ser abordado é a participação da indústria na elaboração das diretrizes que padronizam o tratamento de uma doença em particular. Essa é uma das maneiras de atuação que possivelmente causa maior impacto em relação à prescrição de determinado fármaco.

Considerações finais

As discussões de temas como a biossegurança, a pesquisa realizada em seres humanos, o uso de animais, o uso de organismos geneticamente modificados (transgênicos) na indústria alimentícia, e as tantas diferentes técnicas de manipulação, todos com influências direta e indireta para o homem, têm feito não apenas a comunidade científica mundial, mas também grande parte da sociedade, repensar o verdadeiro sentido da pesquisa clínica e ir à busca de inovações, que devem sempre ser no sentido de proteger a vida. Cada vez mais, produtos de tecnologias inovadoras são lançados no mercado, o que causa grande preocupação por parte dos órgãos reguladores quanto ao verdadeiro impacto na saúde coletiva.

De acordo com a revisão bibliográfica realizada, o setor da pesquisa clínica no Brasil está se desenvolvendo devido, principalmente, ao aumento do número de estudos clínicos multicêntricos realizados no país. São crescentes os números de protocolos clínicos submetidos à aprovação do CEP, Conep e Anvisa, e estes órgãos reguladores estão buscando acompanhar a evolução desta área.

Entretanto, o desenvolvimento de estudos clínicos está diretamente relacionado à capacidade do país de produzir e desenvolver novos medicamentos. Ainda, o que se observa é que, no Brasil, a maioria dos estudos de pesquisa clínica para desenvolvimento de novos medicamentos é conduzida por empresas multinacionais, sendo que um percentual mínimo do total desses estudos é dedicado a pesquisas clínicas de fase I, ou seja, aquelas em que um novo princípio ativo de medicamento é testado pela primeira vez em humanos.

O MS, em conjunto com a Anvisa, deve ocupar um lugar central na política de pesquisa clínica e, desta forma, aproximar a agenda de pesquisa com as prioridades e necessidades públicas, visando ao desenvolvimento das áreas de pesquisa de novos medicamentos nas universidades, em parceria com as indústrias nacionais. CEP e Conep devem cada vez mais fazer cumprir suas normas. E à sociedade cabe ficar atenta e denunciar os abusos cometidos em nome da ciência.

Referências

- Accetturi, C., & Lousana, G. (2002). *Pesquisa clínica no Brasil*. Rio de Janeiro: Revinter.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa (2013). *Anvisa divulga perfil de pesquisa clínica de medicamentos no Brasil*. Recuperado de ortal.anvisa.gov.br
- Almeida, A. B. R. (2013). Consideração éticas e legais sobre o bem estar de animais usados em aula prática. *Blog Etologia no dia-a-dia*. Recuperado de <http://etologia-no-dia-a-dia.blogspot.com.br/search?q=uso+de+animais+em+pesquisa>
- Angell, M. (2007). *A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos*. São Paulo: Record.

- Barbosa, A. N. (2013). *Pesquisas e Ensaio Clínicos – CEPEC*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília.
- Beauchamp, T. L., & Childress, J. F. (1994). *Principles of biomedical ethics*. 4th ed. New York: Oxford University Press.
- Bodenheimer, T. (2000). Uneasy alliance: clinical investigators and the pharmaceutical industry. *New England Journal Medicine*, 342(20),1539-1544.
- Brasil. (2008b). Lei n. 11.794, de 8 de outubro de 2008. Regulamenta o inciso VII do §1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei n. 6.638, de 8 de maio de 1979. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2008/lei/111794.htm
- Brasil. (2009). Decreto n. 6.899, de 15 de julho de 2009. Dispõe sobre a composição do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – Concea, estabelece as normas para o seu funcionamento e de sua Secretaria-Executiva, cria o Cadastro das Instituições de Uso Científico de Animais – Ciuca, mediante a regulamentação da Lei n. 11.794, de 8 de outubro de 2008, que dispõe sobre procedimentos para o uso científico de animais, e dá outras providências. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2009/Decreto/D6899.htm
- Brasil. Conselho Nacional de Saúde. (2011b). *Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep*. Recuperado de http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/index.html.
- Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. (2012). Portaria n. 491, de 3 de julho de 2012. Institui a Rede Nacional de Métodos Alternativos – Renama e sua estrutura no âmbito do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação – MCTI, que será supervisionada por um Conselho Diretor. Recuperado em 26 jun. 214., <http://blog.sbneq.org.br/2013/10/pesquisa-com-animais>.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2011a). *Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino*. Recuperado de http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=32475.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2008a). Resolução n. 39, de 5 de junho de 2008. Aprova o regulamento para realização de pesquisa clínica e dá outras providências. Recuperado de http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0039_05_06_2008_rep.html
- Brustolin, L. A. (2010). *Bioética: cuidar da vida e do meio ambiente*. São Paulo: Paulus.
- Conselho Federal de Farmácia – CFF. (2009). *Resolução n. 509, de 29 de julho de 2009*. Regula a atuação do farmacêutico em centros de pesquisa clínica, organizações representativas de pesquisa clínica, indústria ou outras instituições que realizem pesquisa clínica. Recuperado de <http://portal.crfs.org.br/juridico/113-juridico/legislacao/1593-resolucao-no-509-de-29-de-julho-de-2009-cff.html>
- Conselho Federal de Farmácia – CFF. (2013). *Resolução n. 585, de 29 de agosto 2013*. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Recuperado de <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>.
- Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – Concea. (2013). Base Legal — Regulamentação do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – Concea. Recuperado de http://www.fesbe.org.br/v8/imagens/base_legal_experimentacao_animal.pdf
- Cruz, D. N. (2014). Sobre a contemporaneidade: o conceito de “Hipermodernidade” de Gilles Lipovetski sob a crítica de Zygmunt Baumann, teórico da “Modernidade Líquida”. *Revista Filosofia- Conhecimento Prático*, 7, 18-35.
- Cruz, R. L. S. (2012). *Atuação do farmacêutico na pesquisa clínica*. Recuperado de <http://www.uezo.rj.gov.br/>

- G1 São Paulo (2013). *Alckmin sanciona lei que veta uso de animais pela indústria cosmética*. Recuperado de <http://g1.globo.com/sao-paulo/noticia/2014/01/alckmin-sanciona-lei-que-proi-be-o-uso-de-animal-em-teste-para-cosmetico.html>
- Garcia, R. (2013). “Royal não maltrata bichos”, afirma ambientalista que resgata cachorros.. *Folha de São Paulo*. Recuperado de <http://www1.folha.uol.com.br/fsp/cotidiano/136325-royal-nao-maltrata-bichos-afirma-ambientalista-que-resgata-cachorros.shtml>
- Huston P., & Moher D. (1996). Redundancy, disaggregation, and the integrity of medical research. *Lancet*, 347(9007), 1024-1026.
- Jonas, H. (2006). *O Princípio responsabilidade: Ensaio de uma ética para a civilização tecnológica*. Rio de Janeiro: Contraponto; Ed. PUC-Rio.
- Lousana, G. (2002). *Pesquisa clínica no Brasil*. Rio de Janeiro: Revinter.
- Marques-Filho, J. (2010). The bioethics dimension of the conflicting interests in the relation between physicians and pharmaceutical industry. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 8(2), 148-53.
- Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA. (2013). *Portaria n. 47, de 19 de março de 2013*. Recuperado de <http://sistemasweb.agricultura.gov.br/>
- Nishioka, S. (2006). Regulação da pesquisa clínica no Brasil: Passado, presente e futuro. *Prática Hospitalar*, 8(48), 18-26.
- Nishioka, S., & Sá, P. (2006). A agência nacional de vigilância sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 52(1), 60-62.
- Paumgarten, F. J. R., & Souza, N. R. (2013). Clinical use and control of the dispensing of thalidomide in Brasília-Federal District, Brazil, from 2001 to 2012. *Ciência & Saúde Coletiva*, 18(11), 34-39.
- Quental, C., & Salles, S. Filho. (2006) Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 9(4), 408-424.
- Rodrigues, G. S., Sanders, A., & Feijó, A. G. S. (2011). Estudo exploratório acerca da utilização de métodos alternativos em substituição aos animais não humanos. *Revista Bioética*, 19(2), 577-596.
- Russell, W. M. S., & Burch, R. L. (1959). *The principles of humane experimental technique*. London: Methuen.
- Sanches, M. A. (2004). *Bioética: Ciência e transcendência*. São Paulo: Loyola.
- Santos, P. R. (2013). *Setor de Farmacovigilância*. Rio de Janeiro: Fundação Instituto Oswaldo Cruz.
- Tibola, J. (2008). *Pesquisas multicêntricas com medicamentos pediátricos: Um estudo de caso a partir da bioética*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
- Zago, M. A. (2004). A pesquisa clínica no Brasil. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*, 9(2), 363-374.