

CARACTERIZAÇÃO DOS PROJETOS DE PESQUISA FARMACOLÓGICA AVALIADOS POR UM COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DE HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

CHARACTERIZATION OF CLINICAL RESEARCH PROJECTS WITH NEW DRUGS EVALUATED BY A RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF A UNIVERSITY HOSPITAL

Raquel Yurika Tanaka, José Roberto Goldim

RESUMO

Introdução: O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é responsável por garantir e resguardar a integridade e os direitos dos participantes de pesquisa, através da revisão de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos.

Objetivos: Caracterizar os 56 projetos de pesquisa com novos fármacos patrocinados submetidos ao CEP/HCPA em 2004.

Métodos: Foi realizado um estudo transversal, de caráter observacional. Os dados foram coletados a partir do sistema GPPG 8.0, referente à especialidade médica à qual os projetos estavam vinculados, às fases dos estudos clínicos, assim como às etapas de avaliação, aprovação e execução dos mesmos. Esta pesquisa foi submetida ao CEP do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) GPPG 10-202.

Resultados: Em relação à especialidade médica, houve um predomínio de estudos na área de Oncologia (16,1%). Com relação à fase de desenvolvimento da pesquisa, a maioria de fase III (69,66%), seguidos dos de fase II (16,07%). A taxa de aprovação dos projetos foi de 92,8%. O prazo médio para aprovação final pelo CEP foi de 168,21 dias. Nos estudos patrocinados de 2004 o item mais frequente foi o orçamento (35,7%), seguido do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) com 28,6%. Cerca de 69,6% dos estudos foram realizados no período estabelecido pelo cronograma, com a média de dois anos de execução.

Conclusão: Este estudo aponta a importância do processo de avaliação pelos CEP em relação aos protocolos de pesquisa farmacológica, através da verificação de aspectos éticos, científicos, regulatórios e legais para que seja possível a sua execução de forma adequada.

Palavras-chave: *Ética em pesquisa; pesquisa biomédica; projetos de pesquisa; Comitês de Ética em Pesquisa*

ABSTRACT

Background: The Research Ethics Committee (REC) is responsible for ensuring and safeguarding the integrity and rights of research participants by reviewing research projects involving human subjects.

Aim: To characterize all 56 industry-sponsored research projects with new drugs submitted to the REC/Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil, in 2004.

Methods: We conducted a cross-sectional observational study. Data were collected from the GPPG 8.0 system, according to the medical specialty to which the projects pertain, clinical trial phase, and study stage (assessment, approval, or implementation stage). This study was submitted to the REC/HCPA (GPPG No. 10-202).

Results: Regarding medical specialty, most studies were conducted in the field of oncology (16.1%). With respect to study phase, most studies were phase III trials (69.66%), followed by phase II trials (16.07%). Project approval rate was 92.8%. Mean time to final approval by the REC was 168.21 days. Among industry-sponsored studies conducted in 2004, the most common item was budget (35.7%), followed by informed consent (28.6%). About 69.6% of studies were performed within the scheduled time period, with an average of two years for implementation.

Conclusion: This study highlights the importance of the evaluation process by the REC in relation to drug research protocols, through monitoring of ethical, scientific, regulatory, and legal requirements, to ensure the proper implementation of research projects.

Keywords: *Ethics in research; biomedical research; research project; Research Ethics Committees*

Rev HCPA 2011;31(1):90-98

A pesquisa de novos fármacos, com base principalmente na atividade da indústria farmacêutica, permitiu o aprimoramento e a ampliação de meios disponíveis de tratamento. Nos últimos 60 anos, o desenvolvimento de novos medicamentos trouxe repercussões na prática médica, convertendo doenças intratáveis sujeitas a tratamentos rotineiros. As descobertas foram significativas e marcantes com a inserção de novos antibióticos, quimioterápicos, vacinas, anti-retrovirais entre outras (1). Pesquisa clínica, ensaio ou estudo clínico são termos utilizados para

designar um processo investigativo, envolvendo seres humanos, com novos fármacos e medicamentos, procedimentos ou novos métodos de abordagem de problemas que afetam a saúde das pessoas (2). Ela pode ser conceituada como sendo um estudo sistemático, seguindo todas as normas do método científico em seres humanos voluntários, sadios ou enfermos, realizado com medicamentos e/ou especialidades medicinais, com o objetivo de descobrir ou verificar os efeitos e ou identificar reações adversas do produto pesquisado, e/ou estudar a farmacocinética como a

absorção, distribuição, metabolismo (biotransformação/ biodisponibilidade) e/ou excreção dos princípios ativos/metabólitos, com o objetivo de estabelecer sua eficácia e segurança (3). A pesquisa biomédica em seres humanos é eticamente justificada quando tem como base a expectativa de descobrir novas formas de beneficiar a saúde das pessoas, sendo realizada e conduzida de maneira respeitosa e visando a proteção do sujeito participante, sendo justa e moralmente aceita nas comunidades em que é realizada (4).

A pesquisa clínica pode ser considerada como um dos grandes motivadores para a elaboração de regulamentação para pesquisa em seres humanos e animais. A declaração de Helsinki, proposta pela Associação Mundial de Medicina (AMM), foi a primeira padronização a nível mundial para a pesquisa biomédica. O documento foi revisado sete vezes, sendo o primeiro documento de 1964 e a última atualização em 2008. A declaração de Helsinki foi um marco na história da regulamentação da pesquisa clínica e também propôs que o consentimento do participante deveria ser obtido por escrito. As revisões e as atualizações do documento propõem medidas para garantir a adequação dos aspectos éticos envolvidos nestas pesquisas (5,6).

Em 1988, a *Food and Drug Administration* (FDA) introduziu nos Estados Unidos o conceito de *Good Clinical Practices* (GCP) ou Boas Práticas Clínicas (BPC). Na mesma época no Brasil, o Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde (MS) aprovou a primeira normativa sobre ética em pesquisa médica, a Resolução CNS 01/88 (7). A legislação vigente até então regulamentava somente alguns aspectos sobre a importação de drogas destinadas exclusivamente à pesquisa, não registradas no Brasil (Lei nº 6.360/76 e decreto nº 79.094/77) (8). A primeira resolução brasileira mesclava aspectos éticos das pesquisas com questões referentes à biossegurança e à vigilância sanitária.

No ano de 1996, no Brasil, o CNS propõe as Diretrizes e Normas Regulamentadoras em Pesquisa envolvendo Seres Humanos, através da Resolução CNS 196/96. No contexto mundial, o fato da Resolução CNS 01/88 ter tido pouca repercussão e terem surgido pressões de diferentes segmentos envolvidos na pesquisa em seres humanos foram fatores determinantes para estas novas diretrizes brasileiras (7,8,9).

Esta Resolução estabeleceu que todas as pesquisas envolvendo seres humanos devem ser aprovadas em nível local pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e, também, determinou-se a criação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) ligada ao CNS, que tem, entre outras, a função de coordenar e supervisionar os CEP (7,9).

No ano de 1997, ocorre a reunião do comitê diretivo da Conferência Internacional de Harmonização (ICH), que tinha como finalidade a padronização de práticas regulatórias para a União Européia, o Japão e os Estados Unidos (8).

No Brasil, além da Resolução CNS 196/96, foram criadas outras resoluções complementares para áreas temáticas especiais. As principais resoluções complementares foram:

- Resolução CNS 251/97 para fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (10);
 - Resolução CNS 292/99 para pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira (11);
 - Resolução CNS 303/00 para pesquisas com reprodução humana (12);
 - Resolução CNS 304/00 para pesquisa com populações indígenas (13);
 - Resolução CNS 340/04 para análise ética e tramitação dos projetos de pesquisa da área temática especial de genética humana (14);
 - Resolução CNS 346/05 para projetos multicêntricos (15);
 - Resolução CNS 347/05 para o armazenamento e utilização de material biológico humano no âmbito de projetos de pesquisa (16).
- No atual cenário, além da referida resolução proposta em 1996, o Brasil passa a ser signatário do Documento das Américas da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), sendo determinado que os centros de pesquisas nacionais necessitem também seguir as diretrizes do GCP/ICH, além de outras peculiares aos países da América Latina, para participação em estudos multicêntricos internacionais (17,18). Em todos estes documentos uma característica comum é a necessidade de avaliação prévia dos projetos por um Comitê de Ética em Pesquisa.
- O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um colegiado, interdisciplinar e independente, com "mínus público", o qual deve existir nas instituições que realizam pesquisas com seres humanos no Brasil (9). O CEP está ligado à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/MS), a qual é uma instância colegiada, de naturezas consultivas, deliberativas, normativas, educativas, independentes e vinculadas ao Conselho Nacional de Saúde (CNS). É competência da CONEP o exame dos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, bem como a adequação e atualização das normas pertinentes. A CONEP também é responsável pela aprovação final de protocolos de pesquisa em áreas temáticas especiais (10-16).
- O CEP é um órgão institucional e tem primariamente a responsabilidade de apreciar os protocolos de pesquisas a serem desenvolvidos em sua instituição. Cabe ao comitê avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, conforme estabelecido em diversas diretrizes éticas internacionais, tais como Declaração de Helsinque, Diretrizes Internacionais para Pesquisas Biomédicas envolvendo Seres Humanos- CIOMS e nacionais como a Resolução CNS 196/96 e complementares. Todas essas diretrizes ressaltam a necessidade de avaliação ética e científica de pesquisas que envolvem seres humanos, tendo a finalidade de assegurar e salvaguardar a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar do sujeito participante de pesquisa (19).

Toda pesquisa farmacológica deve ser realizada em etapas e fases que foram propostas pela Resolução CNS 251/97 e pelas BPC, tendo como objetivo assegurar a dignidade e o bem estar do sujeito incluído na investigação. A justificativa teórica para estabelecer fase e etapas do estudo clínico é o princípio da precaução, baseado nas idéias de Hans Jonas, o qual estabelece que a existência de um risco de um dano sério ou irreversível requer a implementação de medidas que possam prevenir a ocorrência do mesmo (31). Portanto, é muito importante que se caracterize adequadamente as fases dos estudos clínicos, pois auxilia no processo de avaliação do projeto pelos CEP e no processo de consentimento do participante (5). Antes de seguir para as etapas clínicas, dividida em fases I, II, III e IV, que envolvem a investigação em seres humanos, é necessária a apresentação dos dados obtidos na avaliação pré-clínica (3,6,15) provenientes de testes realizados "*in vitro*" e/ou em modelos animais de experimentação, projetadas para obter informações relacionadas à farmacodinâmica, margem de segurança, margem terapêutica, farmacocinética e toxicologia (3,10).

A avaliação ética de um projeto de pesquisa deve garantir ao menos três princípios básicos a beneficência, o respeito à pessoa e a justiça. Os princípios devem ser garantidos a todos os envolvidos, desde o sujeito de pesquisa ou participante, o pesquisador, o trabalhador das áreas onde a mesma é desenvolvida e a sociedade como um todo (20). O CEP deve revisar todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, inclusive os estudos multicêntricos, cabendo-lhe a responsabilidade primária pelas decisões sobre a ética na pesquisa a ser desenvolvida na instituição, de modo a garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários participantes. Qualquer alteração subsequente no projeto de pesquisa, previamente aprovado, deve ser encaminhada, como emenda, para avaliação do CEP (17).

O CEP deve emitir parecer consubstanciado por escrito, no prazo máximo de 30 dias, identificando com clareza o estudo, os documentos estudados e a data de revisão. A revisão do protocolo está prevista para culminar no enquadramento das seguintes categorias (9,19):

- Aprovado;
- Aprovado e encaminhado com o parecer para CONEP (áreas temáticas especiais), sendo que o estudo somente inicia após aprovação final pela Comissão;
- Não Aprovado;
- Com pendência: ocorre quando o CEP julga o protocolo avaliado como aceitável, mas identifica algum problema no protocolo, de cunho ético, regulatório, legal ou metodológico e solicita a adequação através da modificação ou

revisão específica, a qual deverá ser feita e encaminhada pelos pesquisadores em 60 dias;

- Retirado: quando o protocolo permanece pendente depois de transcorrido o prazo para encaminhar as adequações ao CEP.

Outra atribuição do CEP é o monitoramento e acompanhamento dos projetos de pesquisa. Os ensaios clínicos farmacológicos são acompanhados quanto aos riscos e eventos adversos ocorridos (9).

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), foi um dos primeiros hospitais universitários, em 1989, a constituir um Comitê de Ética em Pesquisa no Brasil. A pesquisa, em conjunto com a assistência e o ensino, compõe os objetivos institucionais do HCPA. A realização de pesquisas clínicas farmacológicas patrocinadas pela indústria privada trouxe novos desafios à estrutura de pesquisa da Instituição. Como parte do esforço para compreender as características destes projetos de pesquisa, foram realizados estudos especificamente nesta área. Os projetos de pesquisa farmacológica patrocinados pela indústria privada submetidos aos CEP/HCPA em 2004 foram todos avaliados quanto aos riscos associados e sua caracterização no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (22-24).

O objetivo do presente estudo foi caracterizar os projetos de pesquisa clínica com novos fármacos submetidos ao CEP/HCPA, no ano de 2004, quanto à especialidade médica a qual se vinculam, à fase de pesquisa clínica do estudo, ao resultado da avaliação e à execução dos mesmos na Instituição.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, de caráter observacional, tendo como unidade de observação os projetos de pesquisa. Foram incluídos somente os projetos de pesquisa da área farmacológica, patrocinados pela indústria farmacêutica, submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no ano de 2004. A escolha do ano de submissão dos projetos de pesquisa foi feita com a finalidade de complementar os dados já obtidos em estudos anteriores, realizados pelo Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência do HCPA, sobre características de risco e informação destes mesmos projetos (22-25).

Os dados foram coletados diretamente no Sistema GPPG 8.0, que é a base de informações utilizada para o gerenciamento de atividades de pesquisa no HCPA. Os dados coletados foram posteriormente agrupados em uma planilha do programa *Microsoft Excel*®. Foram levantados dados dos 56 projetos de pesquisa farmacológica cadastrados no sistema GPPG 8.0. Os dados levantados foram: especialidade

médica na qual o fármaco estava sendo pesquisado; a fase clínica do estudo, conforme classificação estabelecida pela Resolução CNS 251/97(10) e pelas Boas Práticas Clínicas Mercosul(3); assim como as etapas de avaliação, aprovação e execução dos projetos. Estes dados permitem que se possa descrever a amostra estudada e avaliar as questões relacionadas ao resultado da avaliação pelo CEP/HCPA e a execução dos mesmos na Instituição.

A avaliação dos dados foi realizada por meio do programa *Statistical Package For The Social Sciences* (IBM SPSS) versão 18. A análise foi realizada utilizando a estatística descritiva com medidas de frequência absoluta e relativa para a caracterização da amostra. Foi utilizado o teste do qui-quadrado para avaliar possíveis associações, com um nível de significância de 5% ($P < 0,05$).

Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA GPPG 10-202. Os

pesquisadores assinaram o Termo de Compromisso para o Uso dos Dados, a fim de preservar a privacidade e confidencialidade das informações contidas nos projetos de pesquisa.

RESULTADOS

No CEP/HCPA durante o ano de 2004 foram submetidos 505 projetos de pesquisa dentre estudos de caráter acadêmico e com patrocínio privado. O presente estudo foi composto pela análise dos 56 projetos de pesquisa com novos fármacos, envolvendo seres humanos e patrocinados pela indústria farmacêutica.

Foram identificadas 17 diferentes especialidades médicas vinculadas aos 56 projetos de pesquisa avaliados. As quatro especialidades que se destacaram foram a Oncologia (16,1%), a Endocrinologia (14,3%), a Gastroenterologia (12,5%) e a Clínica Médica (8,9%) (Tabela 1).

Tabela 1- Especialidades médicas associadas aos 56 projetos de pesquisa farmacológica patrocinada submetidos ao CEP/HCPA em 2004.

Especialidade Médica	N	Frequência Relativa (%)
Oncologia	9	16,1
Endocrinologia	8	14,3
Gastroenterologia	7	12,5
Clínica Médica	5	8,9
Reumatologia	4	7,1
Pediatria	3	5,4
Hematologia	3	5,4
Dermatologia	3	5,4
Psiquiatria	3	5,4
Genética Médica	2	3,6
Ginecologia/ Obstetrícia	2	3,6
Pneumologia	2	3,6
Medicina Intensiva	1	1,8
Medicina Ocupacional	1	1,8
Neurologia	1	1,8
Oftalmologia	1	1,8
Urologia	1	1,8
Total	56	100,0

Fonte: Sistema GPPG 8.0

Quanto à fase do projeto de pesquisa, foram identificados projetos em todas as diferentes fases propostas. Houve um predomínio de estudos clínicos de fase III (69,66%), e apenas 3 estudos eram de fase I (5,35%) (tabela 2).

Tabela 2- Fase de pesquisa clínica dos 56 projetos de pesquisa farmacológica patrocinada submetidos ao CEP/HCPA em 2004.

Fase do Estudo Clínico	N	Frequência Relativa %
I	3	5,35
II	9	16,07
III	39	69,66
IV	5	8,92
Total	56	100

Fonte: Sistema GPPG 8.0.

Do total de 56 projetos de pesquisa farmacológica patrocinada, 35,7% foram encaminhados para avaliação final pela CONEP e o restante foi avaliado somente pelo CEP/HCPA. A taxa de aprovação final dos projetos foi de 92,8%. Os demais 7,2% dos projetos de pesquisa submetidos foram retirados pelo pesquisador antes da avaliação pelo CEP/HCPA. Nesta categoria, não foram identificados projetos não aprovados.

O prazo médio de avaliação final destes projetos foi de 168,21±217,90 dias, com uma mediana de 62,50 dias. O menor prazo foi de 9 dias, em um projeto retirado, e o maior de 817 dias de tramitação em um projeto foi encaminhado à CONEP.

Foram aprovados, na primeira avaliação, 35,7% dos projetos farmacológicos. A maioria dos projetos avaliados, 64,3%, teve alguma pendência solicitada pelo CEP, sendo que 41,1% destes tiveram nova solicitação de esclarecimento, ou seja, foram aprovados após três avaliações pelo CEP. A média de pendências por projeto foi de 1,44±1,26, com uma mediana de 2 pendências por projeto.

Os tipos de pendências mais frequentes foram as questões relacionadas ao orçamento (35,7%), ao Termo de Consentimento Livre-Esclarecido (TCLE) (28,6%), ao cronograma (21,4%), à aprovação no País de origem (17,9%), ao Local de realização (16,1%), à segurança e dados (12,5%), à relação risco/benefício e aos critérios de inclusão e exclusão (10,7%) (Tabela 3).

Tabela 3- Tipos de pendências associadas aos 56 projetos de pesquisa farmacológica patrocinada submetidos ao CEP/HCPA em 2004.

Tipo de Pendência	N (56)	Frequência Relativa (%)
Orçamento	20	35,7
TCLE	16	28,6
Cronograma	12	21,4
Aprovação no País de Origem	10	17,9
Local de Realização	9	16,1
Segurança e Dados	7	12,5
Risco/Benefício	6	10,7
Cálculo do Tamanho da Amostra	6	10,7
Uso de Placebo	5	8,9
Seleção dos Participantes	5	8,9
Normas	4	7,1
Crítérios de Inclusão/ Exclusão	4	7,1
Delineamento	4	7,1
Título	3	5,4
Período de <i>Wash-Out</i>	2	3,6
Local de Origem	2	3,6
Objetivos	2	3,6
Avaliação de Dados	2	3,6
Privacidade	1	1,8
Introdução	1	1,8
Pesquisadores	1	1,8
Instrumento de Coleta de Dados	1	1,8

Fonte: Sistema GPPG 8.0

Após a aprovação final pelo sistema CEP/CONEP, verificou-se que 23,2% dos projetos foram cancelados pelos pesquisadores antes de incluírem participantes na Instituição, pois o período de recrutamento já havia sido encerrado. Dos 73,2% dos projetos que foram executados, um deles (1,8%) foi interrompido durante a sua condução por motivos de segurança aos participantes. Um projeto (1,8%) ainda está em execução, com término previsto para 2013. Os demais 69,6% dos projetos foram conduzidos e encerrados no prazo estabelecido (gráfico 1).

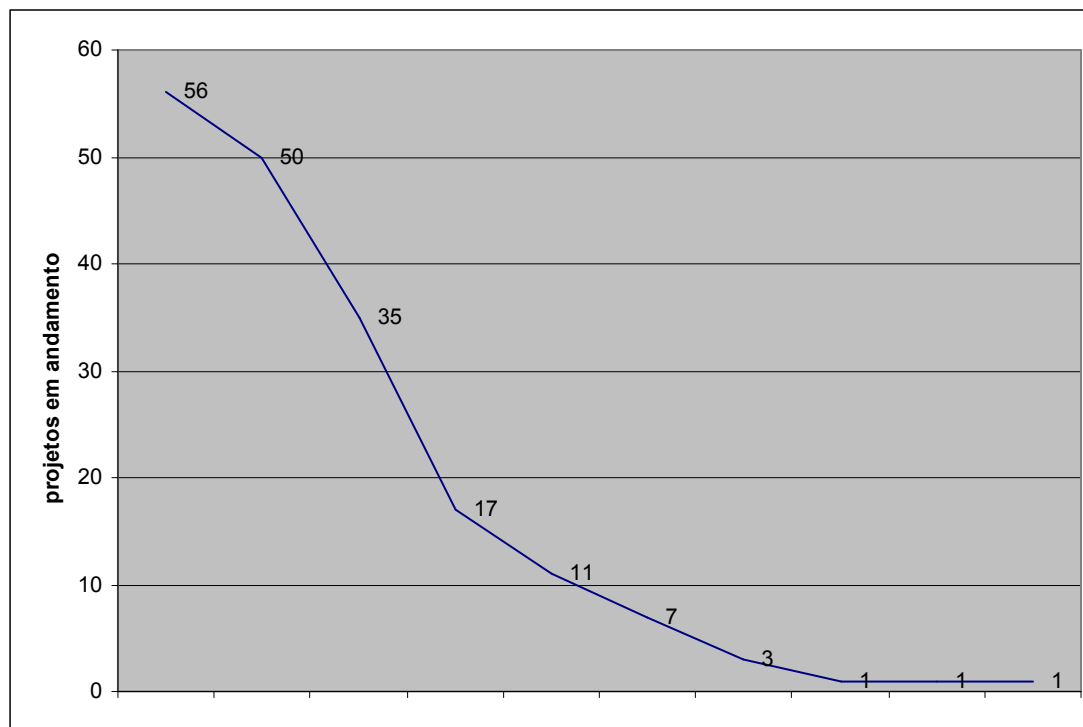


Gráfico 1- Distribuição do andamento, ao longo do período 2004-2011, dos projetos de pesquisa farmacológica patrocinada submetidos em 2004. Fonte: Sistema GPPG 8.0

DISCUSSÃO

De acordo com dados do Sistema GPPG 8.0, o CEP/HCPA avaliou 7.346 projetos de pesquisa no período 1997-2010. Neste período foram submetidos 775 (10,5%) projetos de pesquisa farmacológica com patrocínio privado. Em 2004, de um total de 505 projetos submetidos, 56 (11,1%) foram de pesquisa farmacológica com patrocínio privado. Comparando com 2010, que teve 606 projetos submetidos, a pesquisa com patrocínio privado envolveu 58 (9,6%) projetos. Vale salientar que o período de maior submissão de projetos foi entre os anos de 2006 a 2008, sendo que no ano de 2007 foram encaminhados 130 protocolos. Os valores de 2004 e de 2010 estão contidos no intervalo de um desvio padrão acima da média ($55,36 \pm 45,60$) de participação deste tipo de projetos.

O atual cenário epidemiológico reflete a necessidade do desenvolvimento de pesquisas para a geração de novos conhecimentos, de novos métodos de tratamento e de diagnóstico em diferentes especialidades. A avaliação com

base nas causas de morbi-mortalidade mostra um perfil epidemiológico no país em que predominam principalmente as doenças crônico-degenerativas (25). Conforme dados da Secretaria de Vigilância em Saúde, as principais causas de mortalidade no País são as doenças do aparelho circulatório, neoplasias, causas externas, doenças do aparelho respiratório, doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas, assim como as doenças do aparelho digestivo (26). Por outro lado, o aumento da expectativa de vida no país tende a dar importância à realização de pesquisas relacionadas às questões próprias do envelhecimento, como doenças reumáticas, diabetes, osteoporose, Alzheimer e demências (25,27).

Referente à especialidade médica associada aos projetos de pesquisa farmacológica patrocinada, identificou-se que no ano de 2004 houve um predomínio de estudos nas áreas de Oncologia (16,1%), Endocrinologia (14,3%), Gastroenterologia (12,5%), Clínica Médica (8,9%) e Reumatologia (7,1%). No ano de 2010, verificou-se um aumento nas áreas da Oncologia (26,0%) e da Reumatologia (10,4%). Outras

áreas, que não apresentaram projetos em 2004, tiveram projetos encaminhados em 2010, tais como: Infectologia (5,2%), Cardiologia (5,2%), Otorrinolaringologia (1,7%), Cirurgia Torácica (1,7%), Cirurgia Vascular (1,7%) e Nefrologia (1,7%).

Com relação à fase de desenvolvimento da pesquisa, na amostra de 56 ensaios, a maioria foram estudos de fase III (69,66%), seguidos dos estudos de fase II (16,07%). Os estudos de fase IV, que são realizados pós-comercialização foram em menor número (8,92%). Os estudos de fase I, ou seja, estudos de primeira utilização de um determinado fármaco em seres humanos foram os menos realizados (5,35%). No ano de 2010 os estudos fase III também foram os predominantes (72,42%), seguidos dos estudos fase II (12,07%). Em 2010 foi submetido apenas um estudo fase I (1,72%). Não foram submetidos estudos de fase IV, porém surgiu uma nova categoria de estudos patrocinados, que são os registros baseados em dados históricos (13,79%). A distribuição dos estudos por fase manteve um padrão semelhante entre os dois anos avaliados.

Na presente pesquisa foi possível verificar que 37,5% dos projetos de pesquisa farmacológica submetidos em 2004 tiveram encaminhamento à CONEP pelo CEP/HCPA. No caso dos estudos multicêntricos, apenas o centro coordenador submete o estudo para a apreciação da CONEP. Os demais centros participantes avaliam o projeto apenas nos seus respectivos CEP, utilizando a mesma aprovação da CONEP (28).

No período de 1986 a 2010 foram submetidos ao CEP/HCPA 8301 projetos de pesquisa. Foram aprovados 7330 projetos, ou seja, foi verificada uma taxa de aprovação de 88,3%. A taxa de aprovação dos projetos de pesquisa farmacológica com patrocínio privado, no ano de 2004, foi de 92,8%. Não foi verificada uma associação entre a taxa de aprovação com o fato do projeto ser ou não patrocinado ($X^2=1,12$; $P=0,28$ NS). Em um estudo realizado no CEP da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, em um período de 10 anos, a taxa de aprovação foi de 90,4% (29). Os dados do CEP do Hospital das Clínicas de São Paulo demonstraram uma taxa de aprovação de 97,5% (30).

No Brasil, o período de aprovação de um estudo clínico é considerado, muitas vezes, uma barreira para a realização destas pesquisas, pois pode envolver a avaliação de três instâncias regulatórias: CEP, CONEP e ANVISA (28). O prazo médio para avaliação final dos projetos de pesquisa submetidos ao CEP/HCPA em 2004 foi de 168,21 dias. Em 2010, este prazo foi reduzido para 61 dias, quando o projeto não necessita ser encaminhado à CONEP. Caso isto ocorra, o prazo se amplia para 123 dias. No pe-

ríodo de 1997 a 2010 o prazo médio de aprovação se manteve em 110 dias. Na amostra estudada, seis projetos (10,7%) foram aprovados, mas não realizados no Brasil, pois o prazo para a inclusão de participantes já havia sido encerrado, devido principalmente ao recrutamento competitivo entre os diferentes centros de pesquisa. Nestes casos, todo trâmite regulatório havia sido realizado, porém não no prazo adequado à execução do próprio projeto.

Na União Européia, a aprovação de estudos clínicos pela autoridade regulatória leva em torno de 30 a 90 dias, enquanto que nos Estados Unidos o tempo de aprovação em um CEP é inferior a 30 dias (31-33). No Canadá, o processo de aprovação pelas autoridades é em torno de 45 dias. (31,34).

Um dos fatores que amplia o prazo de aprovação é a solicitação de esclarecimento de pendências verificadas na avaliação do projeto. No período de 1986 a 2010, 90,4% dos projetos avaliados tiveram pendências assinaladas pelo CEP/HCPA. As três pendências mais frequentes foram problemas no TCLE (60,9%), no orçamento do estudo (43,6%) e no cálculo do tamanho da amostra (39,1%). Nos estudos patrocinados de 2004 o item orçamento (35,7%) foi a pendência mais frequente, seguido do TCLE (28,6%) e do cronograma (21,4%). A presença de um patrocinador privado e o fato destes estudos serem conduzidos em diversos centros pode explicar as pendências mais frequentes nestes estudos.

O TCLE é um importante item de pendência nos projetos avaliados. Em outros estudos semelhantes, o TCLE também foi identificado como a principal pendência com 52,7% no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (30) e 30% no Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (29).

A maioria dos estudos (69,6%) foi realizada no período estabelecido pelo cronograma, com uma média de até dois anos de execução. Contudo, alguns projetos tiveram prazos alterados, sendo que um deles teve a sua duração ampliada para um período de nove anos de execução.

Cabe salientar que o papel do CEP vai além da avaliação do projeto durante o processo de submissão, também cabe a ele acompanhar o desenvolvimento dos projetos (9), assumindo com o pesquisador a co-responsabilidade pela preservação de condutas eticamente adequadas na pesquisa. A avaliação do risco-benefício de um determinado estudo deve ser feita pelo CEP antes da execução do estudo e após o início, com o acompanhamento e monitoramento de eventos adversos encaminhados pelo pesquisador no transcorrer da pesquisa (35,36).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos dados obtidos é possível verificar que:

- a) As especialidades médicas associadas aos estudos farmacológicos com patrocínio privado tiveram adequação com o perfil epidemiológico da população;
- b) Os projetos submetidos são, na sua maioria, estudos de fase III, seguidos dos estudos de fase II;
- c) A quase totalidade dos estudos submetidos foi aprovada pelo CEP, com taxa de aprovação semelhante a verificada na série histórica do mesmo Comitê;
- d) As pendências mais frequentes na avaliação dos projetos foram o orçamento, o TCLE e o cronograma;
- e) Alguns estudos não foram realizados pois a alocação competitiva de voluntários já havia sido encerrada quando de sua aprovação;
- f) A maioria dos estudos foi executada no prazo estabelecido no cronograma aprovado.

Este estudo aponta a importância do processo de avaliação pelos CEP em relação aos protocolos de pesquisa farmacológica, através da verificação de aspectos éticos, científicos, regulatórios e legais para que seja possível a sua execução de forma adequada.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ensaio Clínico: Princípios e Prática/ Granville Garcia de Oliveira e Colaboradores. Brasília: 2006 p. 327.
2. Lousana G. Pesquisa Clínica. *Conscientiae Saúde*, 2008;7(1):11-4. Disponível em: <http://www4.uninove.br/ojs/index.php/saude/article/viewFile/1309/1022>. Acesso em: 25 de agosto de 2010.
3. Conferência Internacional de Harmonização (ICH). Manual para boa prática clínica [monografia na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 1998. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/gcport.htm>.
4. Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS). Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Biomédica em Seres Humanos. São Paulo: 2004, p. 152.
5. Goldim JR. A Avaliação Ética da Investigação Científica de Novas Drogas: A Importância da Caracterização Adequada das Fases da Pesquisa. *Revista HCPA* 2007;27(1):66-73.
6. WMA WMA. Declaração de Helsinki. Versão I ed; 1964.
7. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 1, de 13 de junho de 1988: Normas de Pesquisa em Saúde. Porto Alegre: Bioética; 2007. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res19696.htm>.
8. Nishioka AS, Sá PFG. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a Pesquisa Clínica no Brasil. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(7):60-2.
9. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196, de 10 de outubro de 1996: diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos [legislação na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2007. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res19696.htm>.
10. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 251, de 7 de agosto de 1997: normas de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos envolvendo seres humanos [legislação na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2007. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res25197.htm>.
11. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 292, de 08 de julho de 1999: Pesquisas coordenadas do exterior ou com Participação Estrangeira [legislação na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2007 [citado 2009 jan 16]. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/res292.htm>.
12. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 303, de 06 de julho de 2000: Pesquisa em Reprodução Humana [legislação na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2007 [citado 2009 jan 16]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res303.htm>.
13. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 304, de 09 de agosto de 2000: Pesquisa em Populações Indígenas [legislação na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2007 [citado 2009 jan 16]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res304.htm>.
14. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 340, de 08 de julho de 2004: Diretrizes para Análise Ética e Tramitação dos Projetos de Pesquisa da Área Temática Especial de Genética Humana [legislação na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2007 [citado 2010 ago 20]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res340.htm>.
15. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 346/05, de 13 de janeiro de 2005: Projetos de Pesquisa Multicêntricos. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/res346.htm>.
16. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 347/05, de 13 de janeiro de 2005: Projetos com uso ou armazenamento de Materiais Biológicos. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res347.htm>.
17. Organização Panamericana de Saúde. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. República Dominicana; 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf.
18. Laranjeira LN, Marcílio CS, Guimarães HP, Avezum A. Boas Práticas Clínicas: padrão de pesquisa clínica. *Rev Bras Hipertens*. 2007;14(2):121-3.
19. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa. 4 ed. Brasília: editora do Ministério da Saúde, 2008.

20. Goldim JR. Ética Aplicada à Pesquisa em Saúde. Porto Alegre: Bioética; 2005. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/biopesrt.htm>.
21. Ministério da Saúde (BR). Unidade de Pesquisa Clínica- Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Brasília: 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/upc_hospclin_poa_ufrgs.pdf.
22. Marodin G. Riscos de Eventos Adversos Gastrointestinais nos Projetos de Pesquisa de Fármacos envolvendo Seres Humanos [tese]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.
23. Gonzaga DM, Junges JR, Goldim JR. Riscos Diferenciais das Intervenções de Projetos de Pesquisa Clínica Farmacológica [Monografia]. UNISINOS, São Leopoldo: 2009.
24. Pedroso AS, Junges JR, Goldim JR. Riscos Gastrointestinais Descritos Apenas nos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de Pesquisas Farmacológicas Envolvendo Seres Humanos [Monografia]. UNISINOS, São Leopoldo: 2009.
25. Zago MA. A Pesquisa Clínica no Brasil. Ciência & Saúde Coletiva. 2004;9(2):363-74. Disponível em: <http://www.scielosp.org/pdf/csc/v9n2/20391.pdf>
26. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Informações em Saúde: epidemiológicas e morbidade. Brasília: 2007. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203>
27. Ministério da Saúde. Idosos no Brasil. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/exposicoes/idoso/idosom.html>
28. Nishioka AS. Regulação da Pesquisa Clínica no Brasil: passado, presente e futuro. Prática Hospitalar. 2006;48:17-26.
29. Novaes, MRCG; Guilhem, D; Lolas, F. Dez anos de experiência do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasil. Acta Bioethica. 2008;14(2):185-92.
30. Bueno M, Brevidegli MM, Cocarelli T, Santos GMS, Ferraz MA, Jr. Mion D. Reasons for Resubmission of Research Projects to the Research Ethics Committee of a University Hospital in São Paulo, Brazil. Clinics. 2009;64(9):831-6.
31. Barbosa, FR. Estudos Comparativos dos aspectos regulatórios nacionais e internacionais aplicados a protocolos de pesquisa clínica [Dissertação]. São Paulo: 2009 USP. Departamento de gastroenterologia.
32. Manthei J, Watkins L, Thoenke KR. Global clinical trials: potential pitfalls of offshore trials. San Francisco: 2008
33. Binns R, Driscoll B. The Clinical Trials Directive: a new regulatory regime for Europe? Pharmac Sci Technol Today. 2000;3(4):113-4.
34. Canada. Quality Trials, reasonable costs: Canada 22.4 per cent cost advantage. GEO's Guide to World Business Costs: Clinical Trials. 2004.
35. Wollman L, Bittencourt VC, Pedroso AP, Costa LS, Goldim JR. Monitoramento e avaliação de eventos adversos: a experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Revista HCPA. 2007; 27(3):62-5.
36. Goldim JR, Raymundo MM, Marodin G, Boer APK, Gazzale A. Eventos Adversos Graves: avaliação de pesquisas realizadas em um hospital universitário. Rev Gaúcha Enferm. 2004;25(2):202-6.
37. Jonas H. Reflexões filosóficas sobre a experimentação com seres humanos In: Jonas H, editor. Ética, medicina e técnica. Lisboa: Vega 1994. p. 117-69.

Recebido: 14/02/2011

Aceito: 19/03/2011