

VARLEY DIAS SOUSA

REGULAÇÃO TÉCNICA E BIOÉTICA DA PARTICIPAÇÃO DE SERES HUMANOS  
EM ENSAIOS CLÍNICOS DE BIOEQUIVALÊNCIA

BRASÍLIA  
2010

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

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

VARLEY DIAS SOUSA

**REGULAÇÃO TÉCNICA E BIOÉTICA DA PARTICIPAÇÃO DE SERES HUMANOS  
EM ENSAIOS CLÍNICOS DE BIOEQUIVALÊNCIA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Bioética da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Doutor Edgar Merchán Hamann

BRASÍLIA  
2010

VARLEY DIAS SOUSA

REGULAÇÃO TÉCNICA E BIOÉTICA DA PARTICIPAÇÃO DE SERES HUMANOS  
EM ENSAIOS CLÍNICOS DE BIOEQUIVALÊNCIA

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Bioética da Universidade de Brasília.

Aprovada em 01 de setembro de 2010.

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Edgar Merchán Hamann – Presidente  
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Mota  
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Volnei Garrafa  
Universidade de Brasília

Prof. Dra. Maria Margarita Urdaneta Gutierrez  
Universidade de Brasília - Suplente

*Dedico esse trabalho:*  
*A minha Mãe, Rosa, pela determinação exemplar e coragem para quebrar paradigmas.*  
*A minha esposa, Patrícia, pelo companheirismo, compreensão, paciência e amor incondicionais.*  
*Á minha filha, Letícia, pela inspiração em contribuir para construção de um futuro mais próspero para todos.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu Pai, Walcy, pelos ensinamentos de trabalho duro e responsabilidade.

Aos meus irmãos, Valter, pela confiança incondicional e carinho fraternal, Ivonete, pelo carinho e exemplo de luta e superação e Cida, pela alegria e força exemplar.

A Nádia, João, Herondina, Iza e Paulo pelo apoio permanente.

Ao colega de mestrado, Renato, pelas experiências acadêmicas compartilhadas.

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pelo apoio institucional e pela disponibilização dos dados.

Ao orientador, Prof. Dr. Edgar Merchán Hamann, pela valiosa contribuição na produção deste trabalho, apoio constante e partilha do saber.

## RESUMO

Com a publicação da lei 9787 de 10 de fevereiro de 1999, também chamada de Lei dos Genéricos, iniciou-se no Brasil uma nova era para o mercado farmacêutico, quando se passou a exigir que os medicamentos genéricos e similares provassem equivalência terapêutica, mediante a realização de estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência (BD/BE) versus os medicamentos de referência, que realizaram ensaios clínicos completos (Fases I, II e III). Estes critérios permitiram o exercício da intercambialidade, fornecendo alternativas terapêuticas mais vantajosas aos pacientes.

Em 2009, centros nacionais realizaram em torno de 400 estudos de BD/BE, utilizando mais de 17.000 voluntários de pesquisa e, atualmente, os centros de BD/BE possuem bancos de cadastros de voluntários com mais de 60.000 voluntários, o que torna importante e foi buscado neste trabalho: - A sistematização dos aspectos técnicos, científicos, regulatórios e normativos dos ensaios de BD/BE; - A discussão da aplicação dos referenciais bioéticos da pesquisa clínica tradicional (não-maleficência, beneficência, justiça e autonomia) aos estudos clínicos de BD/BE, avaliando desvios éticos da prática clínica e seus impactos sobre o sujeito de pesquisa, e o debate das formas de controle ético e técnico desempenhado pelos órgãos responsáveis (Anvisa, CNS, CEP's e Conep); - A avaliação dos processos de desenvolvimento e implementação do Cadastro Nacional de Voluntários em estudos de Bioequivalência (CNVB) e do Sistema de Informações de Estudos de Equivalência farmacêutica e Bioequivalência (Sineb), bem como a importância, impacto e repercussão destes sistemas para a sociedade e para o setor regulado; - O delineamento qualitativamente e quantitativamente da população de sujeitos de pesquisa que se voluntariam para participar de estudos de BD/BE.

A pesquisa foi realizada pela coleta de informações de questionários remetidos aos coordenadores dos 26 centros de BD/BE certificados do Brasil e levantamento bibliográfico, donde se concluiu, dentre outros achados: - Que um sistema de regulação técnica e bioética bem estruturado é de suma importância para garantir a qualidade dos resultados dos estudos de BD/BE e assegurar o bem-estar dos voluntários de pesquisa; - Que os sujeitos têm condições educacionais, sociais e físicas adequadas à participação nos estudos de BD/BE; - Que a implementação do

Sineb/CNVB foi bem-sucedida, obtendo um índice de aprovação superior a 90% em 14 dos 15 aspectos avaliados.

**Palavras chave:** Bioequivalência; Bioética; Sineb; Sistema de Informação; Sujeito de pesquisa; Anvisa.

## **ABSTRACT**

With the publication of Law 9,787 of February 10, 1999, also called the Generics Law, in Brazil began a new age for the pharmaceutical market, by requiring that generic and multisource drugs prove therapeutic equivalence, with evidence bioavailability and/or Bioequivalence (BA/BE) against the reference product, who underwent complete clinical trials (Phases I, II and III), in order to ensure their interchangeability, providing more favorable treatment alternatives to patients.

In 2009, Brazilian Contract Research Organization (CRO) conducted about 400 studies of BA/BE, using over 17,000 research subjects and, nowadays, the CRO have data bases with more than 60,000 subjects, making it important and was target in this study: - The systematization of the technical, scientific, regulatory and normative issues about BA/BE trial; - A discussion of the application of traditional bioethic parameters (non-maleficence, beneficence, justice and autonomy) over the clinical research on BA/BE, evaluating ethical deviations from the clinical practice and its impact on the research subject, and debate of the tactics of ethical and technical control done by the responsible organizations (Brazilian Health Surveillance Agency (Anvisa), Brazilian Health Council (CNS) and Regional and National Ethics Committee (CEP/Conep) - The evaluation of development and deployment processes of the National Registry of Volunteers in Bioequivalence Studies (CNVB) and National Information System of Pharmaceutical Equivalence and Bioequivalence studies (Sineb) as well as the importance, impact and repercussions of these systems for the society and the regulated sector - The qualitatively and quantitatively design of the population of research subjects that volunteer to participate in studies BA/BE.

The survey was conducted through the application of questionnaires to the coordinators of the 26 officially registered BA/BE CRO and bibliographic research, where it has been found, among other findings: - That a well structured system of technical and bioethics regulation is very important to ensure quality of results of BA/BE studies and the welfare of the research subjects – That the participants have appropriate educational, social and physical condition for participation in BA/BE studies - That the of Sineb/CNVB implementation was successful, obtaining an approval rate over 90% in 14 of the 15 evaluated aspects.

**Key-words:** Bioequivalence; Bioethics; Clinical Trials; Information System; Research Subject; Anvisa.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01: MEDIDAS FUNDAMENTAIS PARA DETERMINAÇÃO DE BIOEQUIVALÊNCIA.....	29
FIGURA 02 - DISTRIBUIÇÃO DE ESTUDOS DE BD/BE POR FINALIDADE - 2009.....	32
FIGURA 03: DISTRIBUIÇÃO DE ESTUDOS DE BD/BE INICIADOS EM 2009 POR PATROCINADOR. .....	33
FIGURA 04: PARTICIPAÇÃO PROPORCIONAL DOS CENTROS DE BD/BE NA CONDUÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS CONCLUÍDOS NO ANO DE 2009.....	63
FIGURA 05: DISTRIBUIÇÃO PROPORCIONAL DOS ESTUDOS CLÍNICOS DE BD/BE CONCLUÍDOS NO ANO DE 2009 PELA CIDADE/REGIÃO. ....	63
FIGURA 06: DISTRIBUIÇÃO DE ESTUDOS DE BD/BE DURANTE O ANO DE 2009.....	67
FIGURA 07: PROPORÇÃO DE CENTROS DE BD/BE QUE OFERECEM “BONIFICAÇÃO” AOS VOLUNTÁRIOS.....	86
FIGURA 08: TAXA DE DESISTÊNCIA DE VOLUNTÁRIOS APÓS A LEITURA DO TCLE.....	87
FIGURA 09: VALOR DE RESSARCIMENTO PARA VOLUNTÁRIOS DE ESTUDOS DE BD/BE.....	88
FIGURA 10: CUSTO DA REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE BD/BE.....	88
FIGURA 11: AVALIAÇÃO DO ARCABOUÇO NORMATIVO ÉTICO DO BRASIL PELOS CENTROS DE BD/BE.....	89
FIGURA 12: AVALIAÇÃO DO ARCABOUÇO NORMATIVO TÉCNICO REFERENTE À TEMÁTICA DE BIOEQUIVALÊNCIA DO BRASIL. ....	89
FIGURA 13: AVALIAÇÃO DO TRABALHO EXECUTADO PELOS CEP’S, REFERENTE A PROTOCOLOS DE BIOEQUIVALÊNCIA. ....	90
FIGURA 14: AVALIAÇÃO DO TRABALHO EXECUTADO PELA ANVISA, REFERENTE À TEMÁTICA DE BIOEQUIVALÊNCIA. ....	90
FIGURA 15: PROPORÇÃO DE CENTROS DE BD/BE QUE JÁ TIVERAM VISITA E/OU INSPEÇÃO PELO CEP E/OU CONEP. ....	91
FIGURA 16: NÚMERO DE INSPEÇÕES/VISITAS DOS COMITÊS DE ÉTICA (CEP/CONEP) A CENTROS DE BD/BE.....	91
FIGURA 17: RESULTADOS DE ESTUDOS DE BD/BE CONCLUÍDOS - 2009 .....	92
FIGURA 18: PROPORÇÃO MÉDIA DE REPROVAÇÃO DE ESTUDOS DE BD/BE PELA ANVISA.....	92
FIGURA 19: INTERVALO DE TEMPO UTILIZADO PARA A PARTICIPAÇÃO DE UM MESMO VOLUNTÁRIO EM DIFERENTES ESTUDOS ATES DO SINEB/CNVB. ....	93
FIGURA 20: INTERVALO DE TEMPO CONSIDERADO MAIS ADEQUADO PARA A PARTICIPAÇÃO DE UM MESMO VOLUNTÁRIO EM DIFERENTES ESTUDOS. ....	94
FIGURA 21: PROPORÇÃO DE CENTRO QUE TIVERAM QUE AUMENTAR O VALOR DO RESSARCIMENTO APÓS A IMPLANTAÇÃO DO SINEB/CNVB.....	94
FIGURA 22: AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO SINEB/CNVB PARA O CONTROLE DA PROFISSIONALIZAÇÃO DE VOLUNTÁRIOS DE PESQUISA. ....	95
FIGURA 23: DISTRIBUIÇÃO DE BLOQUEIO DE CADASTRO DE VOLUNTÁRIOS PELO SINEB/CNVB. ....	95
FIGURA 24: PROPORÇÃO DE CENTROS QUE REALIZAM LEVANTAMENTO DA SITUAÇÃO EDUCACIONAL DOS VOLUNTÁRIOS. ....	96
FIGURA 25: NÍVEL DE ESCOLARIDADE DE VOLUNTÁRIOS PARTICIPANTES DE ESTUDOS DE BD/BE.....	97
FIGURA 26: DISTRIBUIÇÃO PROPORCIONAL DE VOLUNTÁRIOS DE ESTUDOS DE BD/BE FM CONDIÇÕES DE VULNERABILIDADE.....	98
FIGURA 27: DISTRIBUIÇÃO PONDERADA DE VOLUNTÁRIOS DE ESTUDOS DE BD/BE E... CONDIÇÕES DE VULNERABILIDADE.....	98
FIGURA 28: PROPORÇÃO DE CENTROS QUE FAZEM LEVANTAMENTO QUANTO À COR E/OU RAÇA DOS VOLUNTÁRIOS DE ESTUDOS DE BD/BE.....	99

FIGURA 29: PROPORÇÃO DE COR E/OU RAÇA DOS VOLUNTÁRIOS DE ESTUDOS DE BD/BE.	100
FIGURA 30: PROPORÇÃO DE CENTROS QUE FAZEM LEVANTAMENTO QUANTO À REMUNERAÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS DE ESTUDOS DE BD/BE.....	100
FIGURA 31: AVALIAÇÃO PROPORCIONAL DO SISTEMA SINEB/CNVB.....	103
FIGURA 32: AVALIAÇÃO PONDERADA DO SISTEMA SINEB/CNVB.....	104
FIGURA 33: AVALIAÇÃO PROPORCIONAL DAS INFORMAÇÕES DISPONIBILIZADAS NO SISTEMA SINEB/CNVB. ....	106
FIGURA 34: AVALIAÇÃO PONDERADA DAS INFORMAÇÕES DISPONIBILIZADAS NO SISTEMA SINEB/CNVB. ....	106
FIGURA 35: AVALIAÇÃO DE ACEITABILIDADE (APROVAÇÃO) DAS INFORMAÇÕES DISPONIBILIZADAS NO SISTEMA SINEB/CNVB. ....	107
FIGURA 36: AVALIAÇÃO DE ACEITABILIDADE (APROVAÇÃO) DO SISTEMA SINEB/CNVB.....	107
FIGURA 37: AVALIAÇÃO DE PROBLEMAS RELACIONADOS AO SISTEMA SINEB/CNVB. ....	108
FIGURA 38: AVALIAÇÃO DA IMPORTÂNCIA DOS TESTES DE BIOEQUIVALÊNCIA PARA A GARANTIA DE EFICÁCIA E INTERCAMBIALIDADE DE MEDICAMENTOS.....	108

## LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Média de voluntários por tipo de estudo – 2009.....	32
Tabela 02 - Representatividade dos centros de BD/BE participantes do estudo segundo critérios de completude de etapas conduzidas, Brasil, 2010.....	85

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 01 - EVOLUÇÃO NORMATIVA DA ANVISA EM BD/BE .....	34
QUADRO 02 - EVOLUÇÃO NORMATIVA DO CNS.....	35
QUADRO 03 - EVOLUÇÃO NORMATIVA DA ANVISA EM PESQUISA CLÍNICA .....	38
QUADRO 04: CATEGORIAS DE ANÁLISE E ASPECTOS AVALIADOS. ....	78

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABPI - Association of British Pharmaceutical Industry  
Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
AMM - Associação Médica Mundial  
AUC - Área Sob a Curva  
BD – Biodisponibilidade  
BE – Bioequivalência  
BPC – Boas Práticas Clínicas  
CAEP - Centro Avançado de Estudos e Pesquisas Ltda  
CDC - Disease Control and Prevention  
CE – Comunicado Especial  
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa  
Cibio - Coordenação de Inspeção de Centros de Bioequivalência  
CIOMS - Conselho para Organizações Internacionais de Ciências Médicas  
 $C_{máx}$  - Concentração máxima  
CNS - Conselho Nacional de Saúde  
CNVB - Cadastro Nacional de Voluntários em Biodisponibilidade e Bioequivalência  
Cobio - Coordenação de Bioequivalência  
Conep - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa  
CP - Consulta Pública  
EAS - Eventos Adversos Sérios  
Eqfar - Equivalência Farmacêutica  
EUA - Estados Unidos da América  
FDA - Food and Drug Administration  
GGLAS - Gerência Geral de Laboratórios  
GGIMP - Gerência Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos  
GT - Grupos Técnicos  
IBGE - Instituto Brasileiro Geografia e Estatística  
ICF - Instituto de Ciências Farmacêuticas de Estudos e Pesquisas S/S Ltda  
ICH - Comitê Internacional de Harmonização  
IRB - Institutional Review Boards  
MS - Ministério da Saúde  
NIH - National Institute of Health  
NEJM - New England Journal of Medicine  
NUDFAC - Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético  
OMS - Organização Mundial da Saúde  
OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde  
ORPC - Organização Representativa para Pesquisa Clínica  
POP - Procedimentos Operacionais Padrão  
R\$ - Real  
RDC - Resolução da Diretoria Colegiada  
SI - Sistemas de Informação  
Sineb - Sistema de Informações de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência  
SVS - Secretaria de Vigilância Sanitária  
SUS - Sistema Único de Saúde  
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TI – Tecnologia da Informação  
Uabbe - Unidade de Avaliação de estudos de Bioequivalência

UFCE – Universidade Federal do Ceará  
UFPE – Universidade Federal de Pernambuco  
UNIFAC -Unidade de Farmacologia Clínica  
UNIFAG - Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia  
USD\$ - United State Dolar  
USP – Universidade de São Paulo

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	18
2	<b>REVISÃO BIBLIOGRAFICA</b> .....	21
2.1	PESQUISA EM SERES HUMANOS.....	21
2.1.1	Aspectos Históricos .....	22
2.2	BIODISPONIBILIDADE/BIOEQUIVALÊNCIA.....	28
2.2.1	Definição .....	28
2.2.2	Histórico .....	29
2.2.3	Contexto Nacional .....	30
2.3A	PESQUISA COM SERES HUMANOS NO BRASIL.....	34
2.4	PESQUISA CLÍNICA DE BD/BE E SEUS ASPECTOS ÉTICOS .....	38
2.4.1	Autonomia.....	41
2.4.2	Não Maleficência .....	42
2.4.3	Beneficência .....	45
2.4.4	Justiça.....	49
2.5	REGULAÇÃO ÉTICA EM BD/BE.....	52
2.5.1	O Processo de Inspeccionar .....	56
2.5.1.1	Avaliação em BD/BE.....	58
2.5.2	Conflitos de Interesse .....	61
2.5.3	Estruturação do CNVB e do Sineb.....	62
2.5.3.1	O CNVB/Sineb como Sistema de Vigilância em Saúde .....	69
3	<b>OBJETIVOS</b> .....	71
4	<b>MÉTODOS</b> .....	72
4.1	DELINEAMENTO BIOÉTICO E MERCADOLÓGICO .....	72
4.1.1	Referenciais Bioéticos .....	73
4.1.2	Aspectos Mercadológicos.....	74
4.1.3	Regulação Ética.....	74
4.1.4	Perfil dos Voluntários.....	75
4.2	AVALIAÇÃO DO SINEB/CNVB .....	75
4.3	ANALISE DOS DADOS .....	79
4.3.1	Conflitos de Interesse .....	80
4.4	POPULAÇÃO DO ESTUDO .....	81
4.5	O INQUÉRITO COMO FERRAMENTA NO PROCESSO AVALIATIVO.....	82
4.5.1	A Adequada Aferição dos Eventos e a Adequada Expressão dos Resultados.....	83
5	<b>RESULTADOS</b> .....	85
5.1	PESQUISA CLÍNICA DE BD/BE.....	86
5.2	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE VOLUNTÁRIOS A ESTUDOS DE BD/BE .....	96
5.2.1	Situação Educacional .....	96
5.2.2	Situação social.....	98
5.2.3	Situação Física .....	
5.3	AVALIAÇÃO DO SISTEMA .....	98
5.3.1	Avaliação do Sistema .....	102
5.3.2	Avaliação das Informações Disponibilizadas pelo Sistema .....	104
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	109
6.1	VALORES E PRINCÍPIOS.....	109

6.2REGULAÇÃO EM BD/BE .....	114
6.2.1 Normas .....	116
6.3SISTEMA CNVB/SINEB .....	118
6.4A IMPORTÂNCIA DOS ESTUDOS DE BD/BE .....	119
6.5PERFIL DOS VOLUNTÁRIOS.....	120
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>124</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>125</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>131</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>137</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Com a publicação da lei 9787 de 10 de fevereiro de 1999, também chamada de Lei dos Genéricos, uma nova dinâmica comercial para o setor farmacêutico se conformava com a chegada dos medicamentos genéricos, considerando que estes não possuem marcas, o que já reduz drasticamente os custos com marketing, e que a própria lei exige que o medicamento genérico seja 35% mais barato que o medicamento referencia. Acrescenta-se ainda a isenção da necessidade de uma pesquisa clínica completa (Fases I, II e III) para a aprovação do produto. <sup>(1)</sup>

Contudo, para que esta Política Nacional de Medicamentos se estabelecesse houve a necessidade de criação de uma estrutura reguladora e regulamentadora para o setor que garantisse o emprego de critérios que assegurassem segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos genéricos.

Neste contexto foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para proteger e promover a saúde da população garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção de seu acesso. Com o intuito de assegurar o cumprimento desta missão e que os produtos e serviços oferecidos atendam às necessidades e anseios da população, a Anvisa editou diversas resoluções, normas, instruções e guias.

Deste modo, critérios que garantissem a eficácia dos produtos e a equivalência terapêutica referente aos produtos de referencia, que realizaram ensaios clínicos completos, foram estabelecidos. Estes critérios permitiram o exercício da intercambialidade, fornecendo mais alternativas terapêuticas aos pacientes.

A equivalência terapêutica foi-se então exigida para todos os medicamentos genéricos e para os medicamentos similares (genéricos com marca). Para estes últimos, a apresentação destes testes foi escalonada por faixa e classe terapêutica, levando-se em consideração o risco, até 2014.

Para muitos medicamentos, a forma de se evidenciar a equivalência terapêutica é a realização de provas de Biodisponibilidade e/ou Bioequivalência (BD/BE), que é um tipo de pesquisa clínica, um pouco mais simplificada. Assim sendo, algumas unidades de pesquisa se estruturam para atender à demanda

surgida. Atualmente já são 26 centros nacionais de pesquisa em BD/BE cadastrados na Anvisa.

Em 2009, centros nacionais realizaram mais de 400 estudos de BD/BE, utilizando mais de 17.000 voluntários de pesquisa. Atualmente, os centros de BD/BE possuem bancos de cadastros de voluntários com mais de 60.000 voluntários. Diante desta expressiva quantidade de ensaios clínicos de BD/BE e extensa participação de sujeitos de pesquisa, é importante uma análise técnica e bioética das condições que estes se desenvolvem, dos processos e mecanismos de controle vigentes (regulação e regulamentação) e uma avaliação do perfil socioeconômico desta população de sujeitos de pesquisa. <sup>(2)</sup>

Durante o processo de regulação, algumas ferramentas, como o Cadastro Nacional de Voluntários em estudos de Bioequivalência (CNVB) e o Sistema de Informações de Estudos de Equivalência farmacêutica e Bioequivalência (Sineb). Estas ferramentas objetivaram: 1) acompanhar e monitorar todos os estudos de BD/BE em andamento e concluídos; 2) garantir o intervalo mínimo para participação de um mesmo voluntário em um novo estudo, resguardando a saúde dos sujeitos envolvidos nestes ensaios, e evitando sua profissionalização; 3) assegurar a realização de testes *in vitro* e a aprovação de Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) prévios à realização dos estudos; 4) dinamizar o processo de análise/avaliação/controle dos estudos, já que todas as informações dos estudos estarão disponíveis no sistema; 5) possibilitar o acesso a informações confiáveis de forma segura e rápida; 6) dinamizar o processo de análise/avaliação/controle dos estudos, já que todas as informações dos estudos estarão disponíveis no sistema; e 7) propiciar a transição de um modelo de protocolização de estudos em “papel” para um modelo “on-line”, implementando uma modernização dos tramites burocráticos da Anvisa.

O uso do CNVB e o do Sineb passou a ser obrigatório em setembro de 2008, e, após um ano e meio de sua implantação, uma avaliação de seu impacto, técnico e bioético, no cotidiano dos voluntários de pesquisa e dos centros de BD/BE, torna-se necessário e imperativo para o desenvolvimento de um processo de regulação sanitária eficaz e eficiente, capaz de acompanhar o desenvolvimento científico mundial, assegurando a dignidade e bem-estar de voluntários de pesquisa.

Avaliar o impacto das ações para alterar a situação de saúde encontrada, fornecerá valiosos subsídios para auxiliar as decisões, seja em nível coletivo seja

em nível individual. Em nível coletivo as evidências proporcionarão aos planejadores de saúde, implementar novas intervenções, reorientar as atualmente existentes ou manter as mesmas estratégias em curso. <sup>(3)</sup>

## 2 REVISÃO BIBLIOGRAFICA

### 2.1 PESQUISA EM SERES HUMANOS

No final do século XVIII a pesquisa passou por uma transformação fundamental que definiu seu contorno atual. Neste período, as ciências físicas simulavam hipóteses, as testavam e extrapolavam os resultados para a natureza em geral, e para isso utilizavam seres inanimados, desse modo, questões éticas não eram levantadas. A experimentação clínica se aproximou das ciências físicas quando profissionais de saúde passaram a observar sinais e sintomas nos enfermos, e a partir daí, criar diagnósticos para outros enfermos em situações semelhantes. Assim, o doente deixou de ser simplesmente uma vítima e passou a ser um feito patológico reprodutível, um objeto da construção do saber médico. Contudo, diferentemente das ciências físicas, o simulador da clínica é o ser humano, com toda sua complexidade. <sup>(4)</sup>

Durante o século XIX as pesquisas fundamentavam-se basicamente como observacionais, auto-experimentações e alguns ensaios terapêuticos em pacientes críticos. Nesta conjuntura, em 1865 o filósofo Claude Bernard afirmava que o médico tinha o direito de investigar sempre que se pudesse produzir benefício direto para o paciente, e esse direito seria limitado quando se vislumbresse dano, mesmo que o resultado fosse útil para a sociedade. <sup>(4,5)</sup>

Este postulado de Bernard foi, e ainda é, reproduzido nas normas de Boas Práticas Clínicas (BPC) da atualidade. Contudo, a diferença é que hoje o controle ético das pesquisas não se limita ao pesquisador, mas sim a toda uma estrutura que, apesar de possuir pequenas variações entre países, se baseia na independência e multitransdisciplinariedade dos comitês de ética e na regulação das Agências Reguladoras.

Tais reflexões conduzem a um ponto de extrema relevância quando se trata de questões pertinentes às pesquisas científicas, que diz respeito ao controle social exercido sobre essas atividades. A maioria das sociedades democráticas contemporâneas aceita a necessidade de que as pesquisas realizadas com a participação de seres humanos, em qualquer área, devam ser analisadas nos seus aspectos éticos e científicos por instâncias competentes para tal, e este papel cabe a comissões de ética <sup>(6)</sup>. No Brasil, analisar de forma crítica e imparcial as pesquisas

de qualquer natureza, sejam das ciências naturais ou sociais, é um papel que tem sido desempenhado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep). Pesquisas envolvendo medicamentos também são avaliadas pela Anvisa, em seus aspectos éticos e técnicos.

As investigações clínicas se transformaram de uma atividade intuitiva no século XVIII, para uma atividade universitária no século XIX e por fim numa atividade industrial a partir do século XX, período em que as coortes, os estudos de caso-controle e ensaios clínicos randomizados e controlados se desenvolveram na sua forma atual. <sup>(4,5)</sup>

A maioria das atuais pesquisas é financiada por capital privado, que estabelece suas próprias prioridades de investigação, muitas vezes desligadas dos problemas de saúde mais graves, mas sim, na possibilidade de retorno lucrativo. É neste processo de domínio privado, gerado pelo fenômeno de globalização, que o estado perde parte de sua capacidade de investigação, regulação e controle, onde questões essenciais, tais como: pertinência, prioridades, independência e ética, são esvaídas lentamente. <sup>(4)</sup>

### 2.1.1 Aspectos Históricos

Durante a Segunda Guerra mundial, nos campos de concentração, médicos nazistas submetiam prisioneiros de guerra e minorias étnicas, religiosas e políticas a condições físicas extremas, tais como fome, frio e calor, com o único intuito de avaliar os limites de resistência humana, apesar de no ano de 1931 o governo alemão já possuir um detalhado regulamento sobre Procedimentos Terapêuticos Diferenciados de Experimentação Humana, que visava coibir o abuso e o desrespeito à dignidade humana nas pesquisas.

No período entre 1930 e 1945 o foco de interesse dos pesquisadores era a guerra biológica, ou seja, o desenvolvimento de armas biológicas usando doenças como antraz, cólera e tifo. Algumas conduzidas pelos japoneses, a partir de um centro, na China, chamado *Unidade 731*, em que foram atacadas pelo menos onze cidades com armas biológicas e infestaram uma com pulgas portadoras da peste

bubônica. Na *Unidade 731*, que também era uma prisão, prisioneiros foram submetidos a diversas experiências desumanas <sup>(7)</sup>.

Um dos fatores que contribuiu para a divulgação destas atrocidades de guerra foi o fato de que vinte três dos médicos e cientistas envolvidos foram julgados e condenados pelo tribunal de Nuremberg em 1947. <sup>(7)</sup>

Relata-se ainda um estudo, iniciado em 1932, com mais de quatrocentos negros no estado do Alabama nos Estados Unidos, que ficou conhecido como “Tuskegee Case”, cujo objetivo era observar o desenvolvimento natural da sífilis em pessoas negras, no qual os participantes foram deixados sem tratamento, embora ao longo da pesquisa descobriu-se sua cura com o uso de penicilina. Entretanto, este caso somente foi divulgado em 1972, junto com alguns outros casos notáveis que mobilizaram a opinião pública e exigiram regulamentação ética, dentre eles: injeção de células cancerosas em idosos doentes, em 1963, no Hospital Israelita de Nova York e a injeção do vírus da hepatite em crianças retardadas mentais, entre os anos 1950 a 1970, no hospital estatal de Willowbrook (NY). <sup>(7)</sup>

Reagindo a estes escândalos, o governo e o Congresso norte-americano constituíram, em 1974, uma comissão para a proteção dos seres humanos em pesquisas biomédicas e comportamentais, com o objetivo de identificar os princípios éticos básicos que deveriam nortear a experimentação em seres humanos nas ciências do comportamento e na biomedicina.

O problema do desrespeito à ética, demonstrado na desconsideração aos sujeitos participantes das pesquisas trouxe à cena a necessidade de se discutir os limites da ciência, bem como as responsabilidades dos pesquisadores, ou seja, estabelecer um controle sobre a atividade científica. Como desdobramento dessa nova questão, começou-se a traçar o marco legal da ética em pesquisa, sendo criadas inúmeras regulamentações e diretrizes éticas, propiciando também o surgimento de diferentes instâncias de controle social das pesquisas, na forma de comissões e comitês de ética.

Decorrente de tais barbaridades, surge a luta pela incorporação de um padrão ético da conduta humana com especial respeito pela dignidade, pautada na proteção universal dos direitos humanos. A formação de um sistema internacional de proteção dos direitos humanos propiciou o processo de universalização desses direitos. Esse sistema é constituído por tratados internacionais de proteção que refletem, sobretudo, a consciência ética contemporânea compartilhada pelos Estados, na

medida em que invocam o consenso internacional acerca de temas centrais dos direitos humanos, fixando parâmetros protetivos mínimos. Com este espírito, foram elaborados, a partir de então, alguns documentos que nortearam a ética na pesquisa.<sup>(8)</sup>

A regulamentação das pesquisas traduz o significado histórico de sua construção. O critério para criação de normas internacionais se legitima na universalidade dos enunciados morais e no consenso entre as partes. Alguns documentos destacam-se, como o Código de Nuremberg (1947), a Declaração Universal dos Direitos Humanos (1948), a Declaração de Helsinque (1964) e suas versões posteriores, sendo a última de 2008, o Informe Belmont (1979) e as Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas envolvendo Seres Humanos (1982, 1993 e 2002).

O Código de Nuremberg, elaborado em 1947 após o julgamento dos criminosos nazistas, tornou-se a primeira referência internacional na regulamentação das pesquisas, e influenciou as diretrizes que se seguiram. Nele já se estabeleciam alguns critérios como a necessidade de fase pré-clínica nas pesquisas, com estudos prévios em laboratórios e animais, a avaliação crítica dos riscos e benefícios da investigação, bem como o esclarecimento e o consentimento voluntário dos participantes da pesquisa<sup>(9)</sup>. O texto do Código não é extenso, mas dez princípios se estruturaram para destacar várias considerações éticas em relação à pesquisa em seres humanos, fortes alicerces para regulamentações futuras.

Em 1964, durante a 18ª Assembléia da Associação Médica Mundial (AMM), revisou-se o Código de Nuremberg e aprovou-se a Declaração de Helsinki, que tem sido periodicamente revisada em Assembléias posteriores trazendo novas versões. Dentre as modificações, é interessante assinalar a introdução da revisão dos projetos de pesquisa por comitês de ética, a restrição ao uso de placebo e as garantias da continuidade de tratamento aos participantes após o estudo<sup>(9)</sup>. A abrangência das recomendações da Declaração tornou-a uma das maiores referências internacionais de ética em pesquisa.

Apesar da tentativa de pesquisadores de afastarem a necessidade de uma avaliação ética das pesquisas envolvendo seres humanos, em 1974, nos Estados Unidos da América (EUA), foi criada uma Comissão Nacional para a Proteção de Sujeitos humanos em Investigações Biomédicas e de Comportamento. Das

discussões da Comissão surgiu um documento chamado de Informe Belmont (1979), que trouxe as primeiras regulamentações e regulação referente ao tema, além de impor a necessidade de implantação de Comitês de Bioética, que seriam os protótipos dos *Institutional Review Boards* (IRB), instituições atualmente utilizadas neste país. <sup>(5)</sup>

O informe Belmont não é um guia para o desenvolvimento de protocolos de pesquisa, já que não trata especificamente de situações bioéticas, mas sim de delineamentos morais, discorrendo sobre princípios éticos básicos, tais como: respeito às pessoas, benefícios para os sujeitos de pesquisa e a justiça ou equidade. Tais princípios, apesar de serem baseados na ética aplicada, são tão gerais que devem servir como referências gerais para a regulação. Considera que o respeito às pessoas inclui o respeito pela autonomia e também protege a quem não a possui, que a beneficência requer maximizar possíveis benefícios e minimizar possíveis riscos e que a justiça se dá quando os iguais são tratados com igualdade. Estes princípios do Informe Belmont deram origem a uma influente escola de bioética: o principialismo de Georgetown. Esta escola defendia que os princípios deveriam ser universais e imperiosos, considerados fundamentos morais de verdade indiscutível. <sup>(5)</sup>

Em 1982 foram elaboradas, e atualizadas nos anos 93 e 2002, pelo Conselho para Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS), em colaboração com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas envolvendo Seres Humanos. Essas Diretrizes consideram como fundamental nas pesquisas o respeito à autonomia da pessoa e a proteção daquelas com autonomia alterada ou diminuída, além de recomendar a não realização de pesquisa com populações subdesenvolvidas quando as mesmas puderem ser realizadas em comunidades desenvolvidas, tornando-se assim, uma orientação para as pesquisas nos países periféricos, como os latino-americanos e asiáticos <sup>(9)</sup>.

Embora dessas e outras regulamentações tenha emergido a idéia da ética em pesquisa, nem sempre esta está presente em trabalhos científicos, que é o caso de artigos publicados em 1997 em dois importantes periódicos, o *New England Journal of Medicine* (NEJM) e *The Lancet*, com relatos de ensaios clínicos de estudo da transmissão vertical do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) de mães grávidas

para seus bebês, em países chamados “em desenvolvimento”, com a utilização de grupos-controle tratados com placebo, quando o AZT já era considerado tratamento padrão e tinha eficácia comprovada, situação similar ao “*Tuskegee Case*”, já citado. Entretanto, o que mais surpreendeu foi que tal ensaio foi apoiado pelo *National Institute of Health* (NIH) e pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC).<sup>(10)</sup>

Outro caso de destaque é um estudo sobre a malária, realizado no Brasil em 2005, no estado do Amapá. Uma investigação pública constatou que os participantes estavam recebendo de \$US 6,00 a \$US 10 ao dia para capturar e serem picadas até 100 vezes por mosquitos que poderiam estar infectados pela malária. Alguns fatos de interesse podem ser destacados sobre essa pesquisa: ela foi promovida por uma universidade dos Estados Unidos em cooperação com instituições brasileiras, com patrocínio do NIH e aprovada nos Estados Unidos da América (EUA); o protocolo original, em inglês, continha informações metodológicas distintas das apresentadas na versão em português, inclusive do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que omitia a captura e as picadas dos mosquitos; a Conep recebeu a versão traduzida e aprovou a pesquisa. Após a denúncia e a investigação, a pesquisa foi suspensa.<sup>(10)</sup>

Estes últimos exemplos trazem em voga um assunto que, atualmente, esta sendo tema de diversos fóruns e assembléias que discutem ética e bioética em pesquisas. Este assunto é a adoção de padrões éticos relativos, onde se considera situações particulares que variam de acordo com o contexto científico, social e econômico do lugar onde o ensaio esta sendo conduzido, estabelecendo um duplo padrão de referência ética, o chamado “*Doble Standard*”.<sup>(10)</sup>

Os EUA, com o objetivo de impor padrões morais e culturais de países com culturas e situações geopolíticas específicas a outros países em situações distintas, geralmente mais frágeis, através de coerção e imposição, tal como o “*Doble Standard*”, materializa-se a figura do “Imperialismo Moral”.<sup>(10)</sup>

O imperialismo moral materializou-se a partir da assembléia da AMM (Tóquio, 2004), quando foram rejeitadas as teorias norte americanas de *double standard*. Neste contexto, os EUA abandonaram a adoção da Declaração de Helsink e passaram a promover seminários regionais em países periféricos com o objetivo de “treinar” investigadores nas visões éticas dos seus interesses. Os investigadores treinados passaram a disseminar as idéias centrais estadunidenses em diversas

instancias de suas nações, o que caracteriza uma forma de Imperialismo Moral Indireto. <sup>(10)</sup>

Estes fatos representam uma tentativa de rompimento do universalismo da ética em pesquisa com seres humanos. Contudo, em contraponto a essa onda da relativização dos critérios éticos, tem-se a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, adotada em outubro de 2005, em que o respeito aos direitos humanos se mantém como fundamento dos seus artigos.

No mundo globalizado, onde não há fronteiras e varias são a etnias, onde diversas são a circunstancias e onde o discurso bioético deve considerar os conhecimentos, juízos, convicções e experiências prévias dos agentes, nem o imperativo categórico de Kant, nem o desconstrutivismo liberal de Hegel devem prevalecer. Os princípios de Georgetown devem ser considerados *prima facie* ou *ceteris paribus*, ou seja, devem ser considerados em igualdade de condições desde que as circunstancias se mantenham inalteradas, e em se variando estas, é politicamente correto a defesa do pluralismo de idéias e o multiculturalismo de doutrinas, sob pena de deturpação dos princípios para justificar situações eticamente condenáveis. <sup>(5)</sup>

Assim sendo, há a necessidade de estabelecimento de marcos normativos e legais nacionais, que possam subsidiar e fortalecer o exercício de princípios básicos de ética aplicada na pesquisa com seres humanos que estão dispostos de forma geral em declarações, pautas, guias e códigos internacionais. <sup>(5,11)</sup>

## 2.2 BIODISPONIBILIDADE/BIOEQUIVALÊNCIA

### 2.2.1 Definição

O termo biodisponibilidade pode ser considerado como sendo a contração para “disponibilidade biológica”, contudo, são diversas as definições atribuídas a ele por diferentes autores e organizações. No Brasil, biodisponibilidade é definida como sendo a taxa e extensão na qual o princípio ativo da droga é absorvido e torna-se disponível em seu sítio de ação. <sup>(12,13)</sup>

Quando duas formulações que são equivalentes farmacêuticas, isto é, possuem mesma forma e princípio(s) ativo(s), e não possuem biodisponibilidades estatisticamente diferentes quando administradas na mesma dose molar e sob as mesmas condições experimentais, são consideradas bioequivalentes. <sup>(12,14)</sup>

A lei 9787/99 define Bioequivalência da seguinte forma: <sup>(13)</sup>

*Bioequivalência - consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental;*

Os parâmetros farmacocinéticos que são utilizados para comparar a biodisponibilidade relativa de dois medicamentos (bioequivalência) são: a Área Sob a Curva (AUC), que é a quantidade total de ativo que é absorvida pelo organismo, e a Concentração máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) atingida na circulação sistêmica. Dois medicamentos serão considerados bioequivalentes se os valores extremos do intervalo de confiança de 90% da razão das médias geométricas ( $ASC_{0-t}$  teste/ $ASC_{0-t}$  referência e  $C_{m\acute{a}x}$  teste/ $C_{m\acute{a}x}$  referência) forem maiores que 0,8 e menores que 1,25. Estas medidas são ilustradas na Figura 01. <sup>(15)</sup>

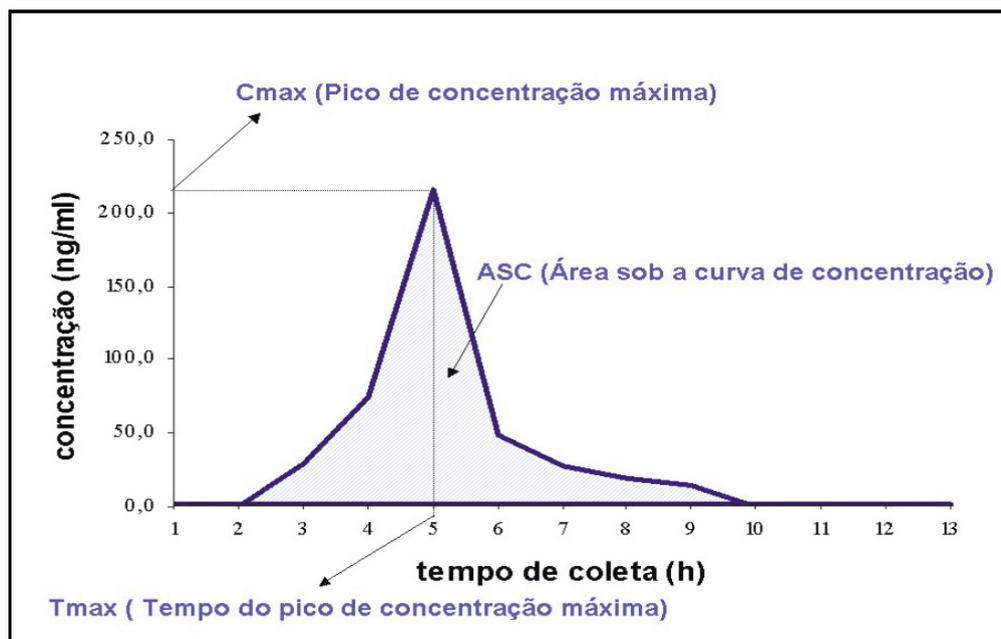


Figura 01: Medidas fundamentais para determinação de bioequivalência. <sup>(14)</sup>

### 2.2.2 Histórico

Apesar de em 1912 já haver relatos de estudo de absorção de compostos, o conceito de biodisponibilidade somente foi introduzido em 1945 por Bernard Oser, quando estudava absorção de vitaminas. <sup>(12)</sup>

No fim da década de 60, com o desenvolvimento de técnicas analíticas robustas e sensíveis o suficiente para permitir a quantificação em fluidos biológicos de diminutas concentrações de drogas ou metabólicos, foi possível a avaliação e comparação da biodisponibilidade relativa de diferentes formulações em humanos. Neste período, nos EUA, muito se discutia quanto à eficácia dos medicamentos genéricos que lá eram comercializados. <sup>(12)</sup>

No início dos anos 70, o Canadá, através de seu órgão regulador (*Canadian Federal Department of Health and Welfare*), passou a utilizar estudos de bioequivalência como medida para aprovar o registro de medicamentos. Neste mesmo período a agência reguladora americana, *Food and Drug Administration* (FDA), juntamente com universidades e membros do setor regulado intensificaram as pesquisas no tema, passando a ser solicitadas evidências de “disponibilidade

biológica”, além dos tradicionais requerimentos de eficácia, segurança e risco-benefício, para registro de medicamentos novos. Nesta ocasião, medicamentos genéricos estavam se tornando bastante populares nos EUA, contudo, a realização de estudos clínicos fase I, II e III para registro destes era muito morosa e dispendiosa, e ainda não garantia uma biodisponibilidade relativa com o medicamento inovador ou referência. <sup>(12)</sup>

Assim sendo, em 1º de julho de 1977 o FDA publicou o primeiro guia para submissão de estudos de biodisponibilidade para medicamentos novos, que pôde ser utilizado para o registro de medicamentos genéricos a partir de 1984, quando da publicação do “*Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act*”. <sup>(16)</sup>

A partir daí, muitos são os guias, congressos e publicações referentes à Bioequivalência e Biodisponibilidade em todo o mundo.

### 2.2.3 Contexto Nacional

A discussão de intercambialidade de medicamentos com base em estudos de Bioequivalência no Brasil já remontava o início da década de 90, quando da publicação do Decreto 793/93, que estabelecia a obrigatoriedade de utilização das denominações genéricas (Denominação Comum Brasileira) em: todas as prescrições de profissionais autorizados no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS); nos editais, propostas licitatórias, contratos e notas fiscais; nos registros e autorizações relativos à produção, fracionamento, comercialização e importação de medicamentos; e nas embalagens, rótulos, bulas prospectos, textos, ou qualquer outro tipo de material de divulgação e informação médica. No entanto, naquele período o Brasil não reconhecia patentes de medicamentos e o comércio de cópias era permitido sem qualquer exigência de testes de equivalência farmacêutica e/ou terapêutica. Desta forma, não houve desenvolvimento de medicamentos genéricos no Brasil, nem tampouco de estudos de Bioequivalência. <sup>(17, 18)</sup>

No Brasil, a freqüência de realização de estudos de bioequivalência aumentou a partir da publicação da lei dos genéricos (Lei 9787/99), que estava em consonância com normas adotadas pela Organização Mundial de Saúde, Países da Europa, Estados Unidos e Canadá. A lei 9787/99 foi regulamentada pelo Decreto nº

3181, de 23 de setembro de 1999, que definiu os critérios que norteariam a implantação da Política Nacional de medicamentos na seara de medicamentos genéricos.<sup>(13, 19)</sup>

A lei 9787/99 definiu que a Anvisa deveria estabelecer critérios e condições para o registro e o controle de qualidade dos medicamentos genéricos e para a dispensação destes nos serviços farmacêuticos governamentais e privados, respeitada a decisão expressa de não intercambialidade do profissional prescritor. Esta lei também previu a existência de critérios para as provas de biodisponibilidade de produtos farmacêuticos em geral e especificamente para medicamentos genéricos para aferição da equivalência terapêutica e conseqüente caracterização de sua intercambialidade.<sup>(13)</sup>

A Anvisa por sua vez regulamentou os ditames previstos em lei, o que gerou uma enorme demanda por instituições capacitadas à realização dos estudos de BD/BE. Para suprir esta questão, nos anos de 2000 a 2001 a Anvisa financiou cerca de 18 instituições públicas, estruturando-as com desenvolvimento técnico e científico com o objetivo de que estas investissem na pesquisa e prestassem serviços às indústrias farmacêutica.<sup>(20)</sup>

No período inicial da Política de Genéricos, mesmo com o investimento na estruturação de centros nacionais, 90% dos estudos eram realizados no exterior. Inversamente aos dias atuais, quando cerca de 80% dos estudos são realizados no Brasil.<sup>(20)</sup>

No Brasil, os genéricos respondem por 19,6% das vendas em unidades no conjunto do mercado farmacêutico. Em países como Espanha, França, Canadá, Alemanha e Reino Unido, onde o mercado de genéricos já se encontra mais maduro, a participação desses medicamentos é de 30%, 35%, 45%, 60% e 60%, respectivamente. Nos EUA, onde os genéricos têm mais de 20 anos de existência, o mercado abrange aproximadamente 60% de participação.<sup>(21)</sup>

Aliado à política de genéricos, foi estabelecido que medicamentos similares também deveriam se adequar a parâmetros de qualidade mínimos, especialmente referentes a equivalência terapêutica, mediante a realização de estudos de BE.

Somente em 2009 foram iniciados 403 estudos de BD/BE, sendo 62% (255) deles para solicitação de registro de medicamentos genéricos e similares, conforme demonstrado na Figura 02.<sup>(2)</sup>

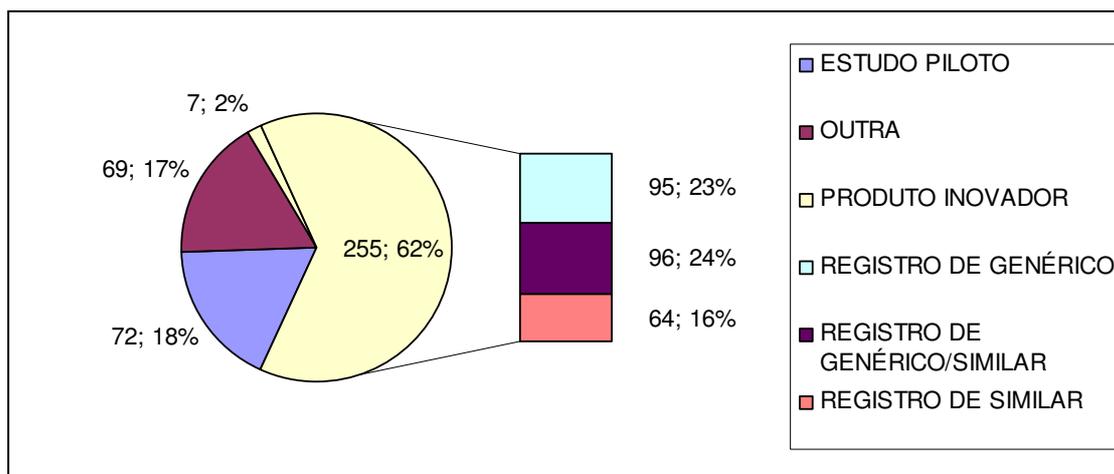


Figura 02 - Distribuição de estudos de BD/BE por finalidade - 2009. <sup>(2)</sup>

Antes da realização do estudo de BD/BE, alguns centros realizam estudos piloto com um número menor de voluntários, em torno de 12, com finalidade de verificar a viabilidade da realização de um estudo completo, que utiliza cerca de 30 voluntários (Tabela 01). Estudos piloto representaram 18% (72) dos estudos conduzidos em 2009. <sup>(2)</sup>

Tabela 01 - Média de voluntários por tipo de estudo - 2009<sup>(2)</sup>

	N ° de voluntários	N ° de estudos	Média
Estudo Piloto	864	72	12
Estudo Tradicional	12103	402	30
Total	12967	474	27

Após a aprovação do registro do medicamento geralmente há alterações no processo produtivo que podem afetar a farmacocinética do medicamento. Para a aprovação destes tipos de alterações pós-registro exige-se a realização de novos estudos de BD/BE. Em 2009, estudos com esta finalidade corresponderam a 17% (69) dos estudos conduzidos no país. <sup>(2)</sup>

Os estudos cadastrados em 2009 tiveram 79 diferentes empresas farmacêuticas como patrocinadores, contudo, apenas dez empresas foram responsáveis por cerca de 60% dos estudos cadastrados no último ano, conforme discriminação na figura 03. <sup>(2)</sup>

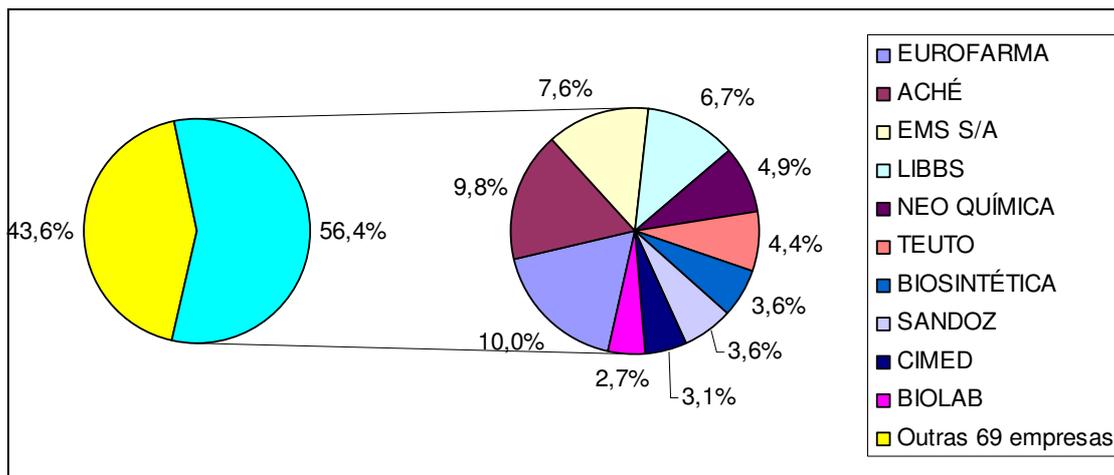


Figura 03: Distribuição de estudos de BD/BE iniciados em 2009 por patrocinador. <sup>(2)</sup>

Em 28 de abril de 2000, para garantir a correta condução dos estudos de BD/BE, foi publicada a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 41. O aval para condução de estudos era inicialmente outorgado pela Gerência Geral de Laboratórios (GGLAS), mediante inspeção *in loco*, e posteriormente, devido à grande carga de trabalho e à necessidade de especialistas neste campo, em junho de 2001 esta atividade logo foi abarcada pela Gerência Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos (GGIMP). Posteriormente foi criada uma unidade específica: A Coordenação de Inspeção de Centros de Bioequivalência (Cibio), que era subordinada à GGIMP. <sup>(22)</sup>

No decorrer das atividades de inspeção, que a princípio tinham caráter de orientação, a coordenação observou a necessidade de esclarecer alguns pontos que restavam como dúvidas técnicas para os centros, em especial a relativa à padronização de métodos analíticos, análise estatística dos estudos, armazenamento de amostras biológicas, confinamento de voluntários e estudos de estabilidade de fármacos, entre outros. Assim sendo, em setembro de 2001 foram criados, na Anvisa, Grupos Técnicos (GT) de discussão compostos com 40 especialistas das áreas de Farmácia, Medicina, Estatística e Química. <sup>(14)</sup>

Após as discussões dos GT's, em 2002 é publicado o "Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade/Bioequivalência", editado pela Anvisa e distribuído a todos os centros nacionais e internacionais habilitados. Este manual foi dividido em dois volumes, e traz desde instruções básicas, a procedimentos complexos para a garantia de uma boa condução de estudos. <sup>(14)</sup>

Diante do natural aperfeiçoamento técnico da equipe referente ao tema, bem como dos centros sob supervisão, vislumbrou-se a necessidade de formalização dos procedimentos de Certificação dos centros de BD/BE e aprimoramento de certas questões técnicas e éticas, e neste sentido, em 13 de maio de 2003 foi publicada a RDC 103. <sup>(23)</sup>

No início de 2009 a Unidade de Avaliação de estudos de Bioequivalência (Uabbe), setor responsável pela análise dos estudos de BD/BE se fundiu à Cibio, originando a Coordenação de Bioequivalência (Cobio), que assumiu os grupos técnicos, responsabilidades e atividades das duas unidades.

QUADRO 01 - EVOLUÇÃO NORMATIVA DA ANVISA EM BD/BE

ANO	RESOLUÇÃO	EMENTA
2008	Resolução RDC 34/08	Institui o Sistema de Informações de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência - Sineb e o Cadastro Nacional de Voluntários em Estudos de Bioequivalência – CNVB.
2003	Resolução RDC 103/03	Determina que os centros que realizam estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência para fins de registro de medicamentos deverão observar as normas e regulamentos técnicos em vigor.
2002	Guia de BPBB	É publicado o Guia de Boas Práticas na condução de estudo de Biodisponibilidade e Bioequivalência.
2000	Resolução RDC 41/00	Determina que as entidades ou empresas que porventura pretendam cadastrar-se junto à Anvisa para se habilitarem à realização dos ensaios de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e/ou bioequivalência deverão cumprir determinados critérios técnicos.

### 2.3 A PESQUISA COM SERES HUMANOS NO BRASIL

O primeiro documento contendo as diretrizes e normas regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos para o Brasil deu-se com a publicação da Resolução 01/88 pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS), órgão do Ministério da Saúde. Como essa resolução não teve a repercussão positiva esperada, em 1995, através da Resolução CNS 170/95 e 173/95, foi criado um grupo com representantes de vários segmentos da sociedade brasileira (pesquisadores, representantes dos Ministérios da Saúde e da Ciência e Tecnologia, Conselho Federal de Medicina, Ordem dos Advogados do Brasil, Conferência Nacional dos Bispos do Brasil, representantes de usuários do SUS, Organizações Não Governamentais, etc.), para rever a resolução existente e propor modificações para a elaboração de um novo documento, mais atual e mais abrangente. Dessas discussões foi possível em, 10 de outubro de 1996, a publicação da Resolução 196, também pelo CNS. Com o passar dos anos, outras normas foram surgindo para

regulamentar, reafirmar e complementar as definições da resolução 196/96, conforme esquematizado no quadro 02. <sup>(24,25,26)</sup>

QUADRO 02 - EVOLUÇÃO NORMATIVA DO CNS<sup>(26)</sup>

ANO	RESOLUÇÃO	EMENTA
2009	Resolução CNS 421/09	Instituir a reestruturação na composição da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep
2008	Resolução CNS 404/08	Declaração de Helsinque
2007	Resolução CNS 370/07	O registro e credenciamento ou renovação de registro e credenciamento do CEP.
2005	Resolução CNS 347/05	Aprova as diretrizes para análise ética de projetos de pesquisa que envolva armazenamento de materiais ou uso de materiais armazenados em pesquisas anteriores.
2005	Resolução CNS 346/05	Projetos multicêntricos.
2004	Resolução CNS 340/04	Aprova as Diretrizes para Análise Ética e Tramitação dos Projetos de Pesquisa da Área Temática Especial de Genética Humana
2000	Resolução CNS 304/00	Contempla norma complementar para a área de Pesquisas em Povos Indígenas.
2000	Resolução CNS 303/00	Contempla norma complementar para a área de Reprodução Humana, estabelecendo subáreas que devem ser analisadas na Conep e delegando aos CEP's a análise de outros projetos da área temática.
2000	Resolução CNS 301/00	Contempla o posicionamento do CNS e Conep contrário a modificações da Declaração de Helsinque.
1999	Resolução CNS 292/99	Estabelece normas específicas para a aprovação de protocolos de pesquisa com cooperação estrangeira, mantendo o requisito de aprovação final pela Conep, após aprovação do CEP.
1997	Resolução CNS 251/97	Contempla a norma complementar para a área temática especial de novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos e delega aos CEP's a análise final dos projetos nessa área, que deixa de ser especial
1997	Resolução CNS 240/97	Define representação de usuários nos CEP's e orienta a escolha.
1996	Resolução CNS 196/96	Estabelece os requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos.

Alguns meses depois da publicação da resolução 196/96, foi publicada a resolução 251/97, que complementou esta primeira em uma área temática especial, que é a de novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos, além de delegar aos CEP's a análise final dos projetos nessa área, que deixa de ser especial. Esta resolução também previu a participação da Anvisa, conhecida neste período como Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS), no processo de controle, regulação e regulamentação. <sup>(27)</sup>

A resolução 251/97 tratou das pesquisas clínicas de novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos em fases, a saber: <sup>(27)</sup>

- Fase I - primeiro estudo em seres humanos em pequenos grupos de pessoas voluntárias, geralmente saudáveis, para avaliação de segurança, farmacocinética e ou farmacodinâmica da droga;
- Fase II – pesquisa com poucos voluntários acometidos pela doença, para avaliação de Dose –resposta;
- Fase III – estudo com grande número de pacientes, para avaliar risco/benefício do fármaco, reações adversas e possíveis interferentes;

- Fase IV – estudos de vigilância pós-comercialização para verificar novas reações adversas e/ ou novas indicações.

Conforme descrito nos preâmbulos da resolução 251/07, os estudos de BD/BE são tratados como um tipo de pesquisa clínica específica, não estando isentos das cláusulas daquela normativa, conforme transcrito abaixo.

*Deverão ser obedecidas as normas , resoluções e regulamentações emanadas da SVS/MS, subordinando-se à sua autorização para execução e subsequente acompanhamento e controle, o desenvolvimento técnico dos projetos de pesquisa de Farmacologia Clínica (Fases I, II, III e IV de produtos não registrados no país) e de Biodisponibilidade e de Bioequivalência. Os projetos de pesquisa nesta área devem obedecer ao disposto na Lei 6.360 (23 de setembro de 1976) regulamentada pelo Decreto nº 79.094 (5 de janeiro de 1977).(Grifo nosso)*

Em 1999, a resolução 292/99 trouxe algumas determinações específicas para as pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e procedimentos para remessa de material para o exterior. A grande difusão de estudos multicêntricos trouxe a necessidade do clareamento de alguns pontos. <sup>(26)</sup>

Em 2000, as resoluções 301/00, 303/00 e 304/00, foram criadas para complementar o arcabouço normativo em áreas críticas como as de reprodução humana e pesquisas com povos indígenas, além de reafirmar o posicionamento contrário do conselho referente ao uso de placebo, quando da existência de tratamento comprovado, manifestando-se contrariamente, referente à revisão da declaração de Helsinque. <sup>(26)</sup>

Em 2004 a resolução 340/04 surge como resultado de demandas dos CEP's a respeito do recente avanço técnico-científico e suas aplicações em genética humana, bem como a necessidade de serem observados os riscos potenciais à saúde e a proteção dos direitos humanos, das liberdades fundamentais e do respeito à dignidade humana na coleta, processamento, uso e armazenamento de dados e materiais genéticos humanos, que se subdividem em: organização cromossômica, genética clínica, genética de populações, pesquisas moleculares, terapia gênica, genética de comportamento e reprodução assistida. <sup>(26)</sup>

Esta norma traz uma seção destinada exclusivamente a discorrer sobre aspectos éticos. Dentre estes, verifica-se que as informações deste tipo de pesquisa perdem o caráter individualista, passando a conter dados com conteúdo de interesse médico, científico e “também” pessoal. O enfermo deixou de ser simplesmente um ser que sofre e passou a ser um feito patológico reprodutível, um objeto da construção do saber médico. Avalia-se também que o impacto de seu conhecimento

extrapola a dimensão do indivíduo, passando a incidir sobre a família e no grupo a que este se insere. A confidencialidade, o sigilo e a privacidade das informações, princípios já postulados pelas normas antecessoras, surge aqui com uma valoração própria, já que estas informações podem ser utilizadas de forma indevida e inconseqüente, podendo causar estigmatização e/ou discriminação de indivíduos, famílias ou grupos.

É importante mencionar que este dispositivo legal e específico limita as pesquisas ao uso de células somáticas, ou seja, não permite pesquisas com células de origem embrionária, que possam gerar vida.

Na resolução 340/04 o TCLE emerge com uma competência diferenciada, inserindo diversas variáveis com alto grau de impacto na decisão do voluntário de participar ou não das pesquisas, como: ser, ou não, informado dos resultados de seus exames; autorizar, ou não, o armazenamento de dados e materiais coletados; acesso, ou não, a seus dados genéticos e o tipo e grau de acesso, dentre outras. Neste momento, percebe-se que o voluntário passa a exercer mais concretamente seu poder de autonomia, que vem, inerentemente, contíguo a diversas responsabilidades. Contudo, surge o dilema: “Considerando o nível cultural e socioeconômico dos sujeitos de pesquisa brasileiros, estes estariam aptos a entender para consentir livremente e a assumir todas estas responsabilidades?”.

Quanto às determinações específicas para os Protocolos, explicita-se a obrigação de análise criteriosa dos riscos e benefícios atuais e potenciais para o indivíduo, grupo e gerações futuras, onde as perspectivas dos princípios de beneficência e não maleficência extrapolam a esfera da previsibilidade, exigindo-se a valoração dos impactos para atores que ainda não existem, as gerações futuras.

Em 2005 as resoluções 346/05 e 347/05, que tratam dos processos de tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos no sistema de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP's e Conep) e sobre os procedimentos para armazenamento e utilização de material biológico humano em investigações futuras, respectivamente. Sendo que nesta última definem-se responsabilidades, prazos (5 anos), parâmetros de sigilo e confidencialidade (codificação), além de especificidades de o TCLE para este tipo de estudo. <sup>(26)</sup>

Em 2007 a resolução 370/07, reconhecendo a importância dos CEP's e visando a minimização de conflitos de interesses no julgamento dos projetos de pesquisa envolvendo seres humanos e a manutenção do seu funcionamento regular,

regulamenta os critérios para registro, renovação de registro e credenciamento dos CEP's institucionais.<sup>(25)</sup>

Paralelamente ao CNS, a Anvisa participou da estruturação normativa e regulamentar das pesquisas clínicas no Brasil. Inicialmente através da portaria 911 de 1998, que foi sucedida pela RDC 219 de 2004, e esta por sua vez foi revogada pela RDC 39 de 2008, que dispõe sobre os procedimentos para que uma Organização Representativa para Pesquisa Clínica (ORPC) seja autorizada a executar um protocolo, conforme esquematizado no quadro 03. Esta autorização é chamada de Comunicado Especial (CE) e é emitida pela Anvisa, especificamente pela Coordenação de Pesquisas e Ensaios Clínicos (Copem). O CE é emitido após a avaliação de um conjunto de 19 (dezenove) documentos, que visam garantir a aderência às Boas Práticas Clínicas (BPC), que pode ser complementado pela verificação *in loco*, viabilizada por meio de auditorias.<sup>(28)</sup>

Apesar do enquadramento das Pesquisas em BD/BE como pesquisas clínicas propriamente ditas, a regulação e regulamentação deste nicho deu-se de forma independente àquelas aplicáveis à pesquisa clínica convencional, conforme detalhamento em capítulos anteriores.

QUADRO 03 - EVOLUÇÃO NORMATIVA DA ANVISA EM PESQUISA CLÍNICA

ANO	RESOLUÇÃO	EMENTA
2008	Resolução RDC 39/08	Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências.
2004	Resolução RDC 219/04	Aprova o regulamento para elaboração de dossiê para a obtenção de comunicado especial (CE) para a realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde.
1998	Portaria 911/98	Aprova a relação de documentos necessários à instrução de pedidos de autorização para realização de Pesquisa Clínica com Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Novos.

## 2.4 PESQUISA CLÍNICA DE BD/BE E SEUS ASPECTOS ÉTICOS

Inicialmente há que se definir: O que é pesquisa? A resolução 196/06 definiu como sendo a classe de atividades cujo objetivo é desenvolver e/ou contribuir para o conhecimento generalizável. O conhecimento generalizável consiste em teorias, relações ou princípios ou no acúmulo de informações sobre as quais estão baseados, que possam ser corroborados por métodos científicos aceitos de observação e inferência.<sup>(24)</sup>

A partir daí e neste mesmo contexto é que a pesquisa em humanos também foi definida como sendo a pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais. Incluem-se nessa modalidade as entrevistas, aplicações de questionários, utilização de bancos de dados e revisões de prontuários. <sup>(24)</sup>

No entanto, inúmeros são os enquadramentos ou classificações desta temática. Dentre outras se destaca a seguinte: pesquisa com humanos seria aquela que é conduzida, com ou sobre pessoas, ou seus dados ou tecidos. Podendo ser por meio de vigilância, entrevista, testes psicológicos, fisiológicos ou médicos, acesso a banco de dados ou de documentos, bem como pela coleta e uso de tecidos, órgãos e/ou fluidos.

Nota-se o caráter amplo da pesquisa, e devido a isto, há que se ponderar o risco de cada tipo de pesquisa, além de se trabalhar setorialmente.

A evolução normativa nacional em pesquisa clínica, de forma semelhante, instaurou-se de forma generalizada e ampla, como podemos perceber pela caracterização ampla feita pela resolução 196/06:

*Todo procedimento de qualquer natureza envolvendo o ser humano, cuja aceitação não esteja ainda consagrada na literatura científica, será considerado como pesquisa e, portanto, deverá obedecer às diretrizes da presente Resolução. Os procedimentos referidos incluem entre outros, os de natureza instrumental, ambiental, nutricional, educacional, sociológica, econômica, física, psíquica ou biológica, sejam eles farmacológicos, clínicos ou cirúrgicos e de finalidade preventiva, diagnóstica ou terapêutica.*

Esta generalização é necessária devido à extrema complexidade que reveste e exige o tema. Não obstante, o legislador, de forma precisa, visualizou e conjecturou a necessidade de complementação normativa por área temática:

*Ressalta-se, ainda, que cada área temática de investigação e cada modalidade de pesquisa, além de respeitar os princípios emanados deste texto, deve cumprir com as exigências setoriais e regulamentações específicas. (grifo nosso).*

Seguindo-se este ditame, que a resolução 251/97 foi criada para a área temática específica de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos, incluindo-se aí os estudos de BD/BE, conforme definição da norma:

*Pesquisas com novos fármacos, medicamentos, vacinas ou testes diagnósticos - Refere-se às pesquisas com estes tipos de produtos em fase I, II ou III, ou não registrados no país, ainda que fase IV quando a pesquisa for referente ao seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas quando da autorização do*

*registro, incluindo seu emprego em combinações, bem como os estudos de biodisponibilidade e ou bioequivalência.* (grifo nosso).

Uma bioética atual e contextualizada, também chamada de bioética da proteção, possui três níveis.<sup>(29)</sup>

O nível analítico e crítico ou metaético, onde o sentido e a pertinência dos conceitos e das formas de argumentação são utilizados.<sup>(29)</sup>

O nível normativo, que interroga sobre qual seria a vida boa para os humanos ou sobre o que devemos entender como o bem ou o bom ou, ainda, sobre o que se deve fazer em geral.<sup>(29)</sup>

O nível protetor, que pode estar englobado no nível normativo, e que trata de aplicações concretas, moralmente relevantes, para dar guarida e resguardo aos vulneráveis e atingidos.<sup>(29)</sup>

A bioética possui duas funções reconhecidas e distintas, mas não separadas: uma teórica e crítica, também conhecida como analítica e outra apropriadamente prática ou normativa. A primeira é necessária ao ato ético, já a função normativa podendo ser considerada condição suficiente, sendo efetiva no sentido de oferecer soluções concretas para um conflito.<sup>(29)</sup>

E é neste contexto que a aplicação dos aspectos bioéticos e técnicos descritos nas normas 196/06 e 251/07 deve ser avaliada e contextualizada sob a ótica da bioequivalência, considerando as especificidades e singularidades que este sub-tema requer, pois todas as concepções de bioética que a consideram apenas como uma ferramenta de análise crítica são insuficientes, pois lhes falta a parte concreta e efetiva.

A resolução 196/06 baseou-se nos principais guias e documentos internacionais visando assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado. E seguindo a corrente Principlista originária do informe Belmont (1979) e estabelecida em Georgetown, o CNS incorporou, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, os quatro referenciais básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, entre outros.

### 2.4.1 Autonomia

Nos anos 70, com os postulados bioéticos de pesquisas (Informe Belmont) e de prática clínica estabelecidos em Georgetown, o princípio da Autonomia se conformava, em contraponto ao paternalismo da medicina tradicional, reforçando o direito de livre arbítrio dos sujeitos de pesquisa. <sup>(5)</sup>

O princípio de autonomia se manifesta com a tomada de uma decisão informada de participar ou não de um estudo de bioequivalência. Cada dia é mais difícil garantir o total esclarecimento aos voluntários de pesquisa, considerando a grande evolução das técnicas médicas e o conseqüente desnivelamento do conhecimento entre o público leigo (voluntários) e os investigadores, contudo, há que se garantir que algumas informações mínimas sejam completamente assimiladas, tais como: os benefícios e riscos envolvidos, bem como a probabilidade de que ocorram. Os riscos neste caso não se limitam unicamente ao medicamento, como também, àqueles inerentes aos procedimentos envolvidos, como a própria necessidade de retirada de sangue. <sup>(5)</sup>

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pode ser considerado a materialização da autonomia dos voluntários dos estudos. A resolução 196/06 define TCLE como sendo a anuência do sujeito da pesquisa e/ou de seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, após explicação completa e pormenorizada sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, formulada em um termo de consentimento, autorizando sua participação voluntária na pesquisa. <sup>(24)</sup>

A RDC 39/08 definiu o TCLE como sendo o documento escrito, datado e assinado pelo participante da pesquisa e/ou de seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, no qual é confirmada a sua participação voluntária num determinado estudo, após explicação completa e pormenorizada sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que possa ser acarretado. Este documento deve seguir as normas éticas nacionais e diretrizes internacionais na sua confecção. <sup>(28)</sup>

Apesar da similitude entre as definições da CNS 196/06 e RDC 39/08, esta última traz requisitos de forma e caracterização supranacional. Ambas as definições deixam claro que não é suficiente fornecer a informação, mas também garantir que tal informação foi devidamente compreendida.

A eticidade da pesquisa implica em consentimento livre e esclarecido dos indivíduos-alvo e proteção a grupos vulneráveis e aos legalmente incapazes (autonomia). Neste sentido, a pesquisa envolvendo seres humanos deverá sempre tratá-los em sua dignidade, respeitá-los em sua autonomia e defendê-los em sua vulnerabilidade; <sup>(24)</sup>

Exige-se que o esclarecimento dos sujeitos se faça em linguagem acessível, entretanto, o TCLE geralmente vem carregado de tecnicismos que podem inviabilizar a finalidade do mesmo, que é favorecer a tomada de decisão consciente. Os pesquisadores deveriam buscar ferramentas para contornar este problema, tais como a apresentação de vídeos informativos, a apresentação do TCLE em grupos menores, para que não iniba os voluntários a fazerem perguntas, ou que seja feita na forma de perguntas e respostas em linguagem compatível com o grau de escolaridade/conhecimento dos voluntários, confecção de cartilhas e folders informativos, etc. <sup>(5)</sup>

A Cibio, para incentivar essas ações, montou uma cartilha exemplar e distribuiu aos centros devidamente certificados que realizam a etapa clínica dos estudos de BD/BE (Anexo 01). Esta traz informações básicas, mas importantes para a tomada de decisão dos sujeitos de pesquisa.

De forma a assegurar o preceito de autonomia, exige-se que o TCLE deixe claro que o sujeito da pesquisa tenha a liberdade de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

#### **2.4.2 Não Maleficência**

A resolução 196 de 1996 diz que eticidade implica dar garantias de que danos previsíveis serão evitados (não maleficência). <sup>(24)</sup>

A resolução 251/97 relata que as pesquisas *in vivo* devem ser alicerçadas com normas e conhecimentos científicos consagrados em experiências laboratoriais. No entanto, muitas vezes estas pesquisas são realizadas sem o mínimo de garantias de sucesso. Isso é grave, pois expõe uma enorme gama de voluntários a riscos desnecessários e muitas vezes superiores aos informados. Tem-se conhecimento prático da ocorrência desse fato em estudos de BD/BE, que deveriam ser precedidos de estudos pré-clínicos de Equivalência Farmacêutica (*in vitro*), mas muitas vezes não o são <sup>(27)</sup>.

Outra garantia também avalizada pela resolução 196/06, é a de que caso os mecanismos que se propuseram a evitar os danos falhem, e os sujeitos de pesquisa que os sofrerem, sejam os agravos de qualquer tipo, previstos ou não no termo de consentimento e resultantes de sua participação, além do direito a assistência integral, tem direito à indenização, e este não poderá ser renunciado pelo voluntário. <sup>(24)</sup>

Esta indenização refere-se a cobertura material, que é devida ao dano imediato ou tardio, causado pela pesquisa ao ser humano a ela submetido. Em estudos de BD/BE é comum que alguns centros façam seguros de vida para os voluntários, contudo, é comum que nestas apólices o objeto coberto seja o dano direto do medicamento ora em avaliação. Contudo, isto não pode ser permitido, considerando que a cobertura não deve se restringir ao medicamento, e sim à participação no estudo.

Também há que se repelir a vinculação ao dano direto, considerando o contexto e a complexidade que todo o processo exige, há que se garantir cobertura para o dano direto ou associado, ou mesmo decorrente, que pode ser um agravo imediato ou tardio, ao indivíduo ou a coletividade, com nexos causal comprovado, direto ou indireto, decorrente do estudo científico. <sup>(24)</sup>

Recentemente houve um caso de uma voluntária que ao participar de um estudo de BE teve traumatismo craniano. Ocorre que o medicamento ora em avaliação não causa traumatismo craniano, contudo, as condições em que o estudo é conduzido (jejum de cerca de 13 horas), aliado a efeitos colaterais da droga (tonturas), levaram a voluntária a sofrer uma queda no banheiro e a bater a cabeça no chão, causando um traumatismo. Este caso é típico de um dano que pode não ter sido causado diretamente pela droga, mas certamente diretamente relacionado à participação naquele estudo.

O item 5.8 do Guia de boas praticas do Comitê Internacional de Harmonização (ICH) e o item 6.8 do guia de BPC das Américas relata que a indenização por dano é devida e é de responsabilidade do patrocinador, exceto quando geradas por pratica inadequada e/ou negligencia do centro. Estes dois documentos condicionam tal exigência para os casos de requerimento pelas normas regulatórias aplicáveis, e que estas mesmas normas deverão prever a política, os procedimentos, a forma e as condições que esta indenização será devida.<sup>(30,31)</sup>

Os itens v6 e v7 da resolução 196/06 estabelecem a necessidade de indenização, contudo, não há evento normativo que preveja a política, os procedimentos, formas e as condições em que esta será devida. Esta falha normativa torna inviável o exercício de garantir a devida cobertura material para os danos sofridos pelos voluntários.<sup>(24)</sup>

A dificuldade de estabelecer critérios, valores ou tipos de danos que serão indenizáveis resulta da própria complexidade que a matéria expõe. Dentre as diversas possibilidades, os valores poderiam ser proporcionais ao valor do estudo, ao lucro do centro, ou mesmo, ao lucro do patrocinador. Entretanto, tão complexo quanto os valores, está a definição dos tipos de danos, que poderiam ser de ordem financeira, material, psicológica, moral, etc.

Em 1983 a *Association of British Pharmaceutical Industry* (ABPI) estabeleceu a primeira norma tratando de indenizações a participantes de ensaios clínicos.<sup>(32)</sup> Posteriormente, em 1985 a Comunidade Européia publicou a diretiva 85/374/EEC que definia e discutia os processos de responsabilização e de indenização em caso de danos.<sup>(33)</sup>

Em 1988 a ABPI estabeleceu um guia específico para tratamento do pagamento e indenização de voluntários de estudos não-terapeuticos, como os de bioequivalência. Estabeleceu-se que a os valores de indenizações seriam definidos pela Corte Inglesa, levando-se em consideração indenizações anteriores cujos danos fossem similares. Considerou também que houvesse um pagamento imediato, cujo valor seria definido pelo Presidente do Royal College of Physicians de Londres, enquanto o Judiciário não se pronunciasse.<sup>(32, 34)</sup>

Em 1991 a comunidade européia regulou o assunto e alguns países definiram valores de indenizações, como a França que estipulou pagamentos com valores de até 50 milhões de francos e a Alemanha com até 2 milhões de marcos. Os prazos

para reivindicações também foram regulamentados, geralmente 10 anos a partir do fim da pesquisa é tempo limite para o pagamento de compensações.<sup>(32)</sup>

Em 2008 a associação de indústrias em pesquisa de medicamentos da Nova Zelândia, baseando-se nas diretrizes do guia da ABPI, publicou um guia tratando do tema. Este documento trouxe importantes diretrizes, como a não indenização quando o dano tiver relação com o uso de placebo ou de medicamento referência devidamente registrado, além do uso de um sistema com ampla cobertura e com fórmulas de cálculo pré-definidos. O grau do agravo deverá ser definido por um árbitro independente custeado pelo patrocinador do estudo.<sup>(35)</sup>

Uma forma mais eficaz de garantir os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos é evitar o agravo, e para isso é necessário que se garanta que o local da pesquisa possua a infra-estrutura necessária ao desenvolvimento da pesquisa e para atender a eventuais problemas dela resultante. Aliado isso, medidas para proteção e/ou minimização de qualquer risco eventual, inclusive incluindo medidas de proteção ao sigilo e confidencialidade devem ser implementadas.<sup>(24)</sup>

Neste sentido que há a exigência que estudos de BD/BE sejam conduzidos em centros certificados pela Anvisa. Sendo a certificação o processo de verificação de atendimento do centro aos requisitos de boas práticas clínicas, laboratoriais e estatísticas por meio de uma avaliação *in loco*.

### 2.4.3 Beneficência

A resolução 196 de 1996 diz que eticidade implica em ponderação entre riscos e benefícios, tanto atuais como potenciais, individuais ou coletivos (beneficência), comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos. Na sociedade de risco que vivemos, há que se tomar medidas para tentar evitá-los e/ou controlá-los, contudo, diante da desenfreada evolução tecnocientífica dos últimos anos, a exposição a riscos é eminente e inevitável.<sup>(5, 11, 24)</sup>

Num sentido macro do princípio da beneficência, moralmente, não é suficiente respeitar a autonomia e prevenir danos a um sujeito de pesquisa, mas também promover seu bem estar.<sup>(36)</sup>

O princípio da Beneficência não é algo tão imperioso, de forma que podemos agir de maneiras não-beneficentes sem entrar em conflito com a mínima noção de moralidade, considerando que a variedade de bens que pode ser alcançada e de males que podem ser evitados para os seres humanos é bastante ampla e complexa.<sup>(37)</sup>

Há que se esclarecer que a não maleficência surge como fontes de limitações da condução de ações negativas, envoltas em imparcialidade e passível de sofrer punições legais quando do seu descumprimento, diferentemente da beneficência, que requer a realização de ações positivas, podendo ser parciais, e raramente seu descumprimento ensejaria um punição legal. Assim sendo, é possível sempre conduzir pesquisas sem causar mal, mas nem sempre é possível realizar os mesmos procedimentos causando o bem.<sup>(36)</sup>

A bioética vê na tecnociência um desenvolvimento expansivo, evasivo e lucrativo, sendo cada vez mais necessário o controle ético das investigações. Neste contexto que se desenvolveu a ética da precaução, que por um lado tem aspectos positivos, já que transfere ao pesquisador a responsabilidade de provar que a pesquisa é segura. No entanto, a omissão por medo de danos gera o risco de não fazer uma intervenção que poderia evitar agravos bem maiores <sup>(5,11)</sup>. Como exemplificação, medicamentos registrados sem todas as fases clínicas iniciais (Fases I, II e III) bem estabelecidas poderiam colocar em risco milhões de usuários destes medicamentos.

A avaliação do risco, que geralmente é feita pelo comitê de ética, deve ponderar a magnitude, a probabilidade de ocorrência e a percepção e aceitação deste. Ao final da avaliação há que se ponderar se os benefícios justificam os riscos envolvidos, ou melhor, se os riscos são razoáveis frente aos benefícios. <sup>(5)</sup>

A beneficência pode ser compreendida literalmente como o ato de misericórdia, bondade ou caridade, ou mesmo amor, altruísmo e humanidade. Podendo ser entendida, de uma forma ampla como a ação que traz algum benefício ao próximo e ser considerada uma obrigação moral enquanto princípio de pesquisas clínicas. Neste sentido, diferentemente de ser benevolente, ou seja, ter a virtude e/ou disposição de fazer o bem, o princípio da beneficência, quando disposto no contexto das pesquisas clínicas, é mandatário.<sup>(36)</sup>

Assim sendo, a beneficência coaduna com outras teorias éticas, entre elas o utilitarismo, como defendido por Singer, e o iluminismo escocês, fazendo parte

central de teorias morais e sendo considerada um aspecto essencial da natureza humana.<sup>(36 38)</sup>

Há consenso quanto à idéia de que os possíveis benefícios advindos da participação em uma pesquisa devem ser ponderados frente aos prováveis riscos. Há que se ponderar que algumas teorias do utilitarismo podem direcionar esta ponderação de forma que os benefícios para a sociedade, ou utilidade prática dos resultados, justifiquem riscos maiores em indivíduos. Assim, tem-se a diferenciação entre a beneficência positiva e o utilitarismo.<sup>(36)</sup>

Nos EUA há uma classificação de risco para os diversos tipos de estudos, sendo os estudos de bioequivalência classificados com de “risco mínimo”, que segundo esta classificação, seriam aqueles em que a probabilidade e magnitude de danos são normalmente comparáveis aqueles encontrados no dia a dia de pessoas saudáveis, ou na rotina de exames médicos, dentais ou psicológicos.<sup>(39)</sup>

A avaliação de riscos é incentivada pela Declaração universal sobre bioética e direitos humanos em seu artigo 20:<sup>(40)</sup>

*Dever-se-ia promover uma avaliação e gestão apropriadas dos riscos relacionados com a medicina, as ciências da vida e as tecnologias relacionadas.*

Em estudos de bioequivalência, o risco poderia ser classificado como: “risco aceitável”, já que não excede aqueles do cotidiano dos sujeitos, pois os medicamentos testados já são consumidos por toda a população; “risco mínimo equivalente”, porquanto é comparado àqueles de um exame médico de rotina ou a uma atividade de caráter social e caritativa, como a de doar sangue e “risco proporcionado”, uma vez que há bastante conhecimento a respeito das drogas ali analisadas, podendo-se avaliar quali e quantitativamente sua magnitude.<sup>(5)</sup>

Apesar dos riscos mínimos equivalentes, proporcionados, aceitáveis e sustentáveis dos estudos de bioequivalência, há que se garantir a correta e plena ciência aos voluntários destes, garantindo-se o total exercício da autonomia.

Pode-se considerar que a beneficência pode ser estratificada em geral ou específica. Esta última garante que determinada atitude gerará benefício para todas as pessoas, em contrapartida, na específica os benefícios dar-se-ão entre as partes diretamente envolvidas. Beauchamp dispõe que a aplicação da obrigatoriedade da beneficência geral é irrealista e impraticável, mas a obrigatoriedade da específica pode ser alcançada.<sup>(36)</sup>

Quanto ao princípio de beneficência, este, de fato, não está presente nos estudos de bioequivalência. Utiliza-se a doutrina segundo a qual, os estudos de BD/BE são de benefício público, que constituem um avanço para a ciência, que geram conhecimento para desenvolvimentos futuros e que são um bem para a humanidade. Esta doutrina destoa do artigo 5º da Declaração de Helsinki (2000): “Em investigações médicas em seres humanos, a preocupação pelo bem estar dos seres humanos deve prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade”.<sup>(5)</sup>

Corroborando a resolução 196/96 quando exige que as probabilidades dos benefícios esperados sempre prevaleçam sobre os riscos previsíveis. Neste sentido, paradoxalmente, a mesma resolução que exige que sempre haja benefícios, também determina condições para a condução das pesquisas sem benefício direto ao indivíduo, tais como as de bioequivalência.

Assim sendo, é preciso analisar a possibilidade de assegurar aos sujeitos de pesquisa alguma vantagem pela participação em estudos de bioequivalência. Os benefícios razoáveis são legítimos desde que estejam relacionados com o estudo e sejam direcionados aos participantes envolvidos.<sup>(5)</sup>

O que não é muito claro na aplicação do princípio da beneficência, é determinar quando sua aplicação é uma obrigação ou um ideal moral. Beauchamp entende que a aplicação do princípio deve ser ponderada no contexto e quando exige severo altruísmo ou extremo sacrifício, seu aspecto vinculativo se perde, passando a ser um ideal moral somente, e que outros regramentos como: proteger e defender os direitos dos vulneráveis, prevenir riscos e/ou danos e amparar vulneráveis fazem parte da aplicabilidade do princípio da beneficência.<sup>(36)</sup>

Nos estudos de bioequivalência esta limitação ventilada por Beauchamp não se materializaria, considerando que um retorno justo dos louros advindos deste tipo de estudo para os voluntários de pesquisa não poderia ser considerado um “extremo sacrifício” ou privação do gênero.

Desde há muito tempo se discute o caráter ético sobre pagamento e/ou retribuição por serviços biológicos, tais como: doação de órgãos, de sangue, de material biológico e participação em estudos clínicos. Muitos países, inclusive o Brasil, proíbem expressamente o pagamento para participação em estudos, apesar de todos os demais envolvidos lucrarem generosamente com os estudos. Inclusive, o termo comumente utilizado para a denominação dos sujeitos de pesquisa é “voluntário”.<sup>(5)</sup>

A proibição se dá por meio da própria resolução 196/96, quando define o ressarcimento “como cobertura, em compensação, exclusiva de despesas decorrentes da participação do sujeito de pesquisa” e ao restringir o valor do ressarcimento a uma importância que “...não poderá ser de tal monta que possa interferir na autonomia da decisão do indivíduo ou responsável de participar ou não da pesquisa”. Está clara a proibição de incentivos indevidos, contudo, o ressarcimento para cobrir as despesas de locomoção e tempo despendido, podendo também compor despesas de creches ou babás e dispensa laboral, é permitido, sendo muito tênue a diferença entre estes dois conceitos. E apesar de argumentações de que o ideal seria o recrutamento universal, o atual método de não-pagamento exclui aqueles que desejam ser remunerados ou bem ressarcidos. (4,41)

A justificação de uma aplicação das obrigações em beneficência devem permear o princípio da reciprocidade, que pode ser entendida como um retorno apropriado de uma ação ou prática, idealmente de forma proporcional. Contudo, a interação da reciprocidade na aplicação do princípio da beneficência não é tão linear a ponto de basear toda a vida moral à expectativa de uma recompensa. Não obstante, a obrigatoriedade de beneficência para com a sociedade é tipicamente baseada num sistema de reciprocidade implícito, ao contrario da beneficência específica ou pessoal, derivada de regras institucionais e arranjos contratuais, assim como os vínculos de beneficência que unem os indivíduos que desempenham papel de voluntários, pesquisadores e patrocinadores.<sup>(36, 37)</sup>

#### 2.4.4 **Justiça**

Os termos equidade, merecimento e direito têm sido usados por alguns filósofos para qualificar a justiça. Assim a interpretação da justiça como um tratamento eqüitativo, justo e apropriado à luz do que é devido ao indivíduo, também conhecida como justiça distributiva, sendo o tratamento oposto – injustiça – a negação de algum benefício ou uma distribuição desigual.<sup>(36)</sup>

O Princípio da Justiça pode ser entendido como sendo a expressão da justiça distributiva, que é a distribuição justa, equitativa e apropriada na sociedade, de

acordo com normas que estruturam os termos da cooperação social. Uma situação de justiça, de acordo com esta perspectiva, estará sempre presente que uma pessoa receba benefícios ou encargos devidos às suas propriedades ou circunstâncias particulares. Aristóteles propôs a justiça formal, afirmando que os iguais devem ser tratados de forma igual e os diferentes devem ser tratados de forma diferente.<sup>(36)</sup>

A resolução 196/96, diz que a eticidade requer que a pesquisa tenha relevância social com vantagens significativas para os sujeitos e minimização do ônus para os sujeitos mais vulneráveis. Isto garante a igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio-humanitária, sendo esta a materialização da justiça e equidade.<sup>(24)</sup>

A resolução 251/97 determina que os ônus e benefícios do processo de investigação e dos resultados da pesquisa devem ser distribuídos de forma justa entre as partes e devem estar explícitos nos protocolos. Quase sempre a justificativa para condução de estudos de bioequivalência é que estes estudos propiciarão o aumento da oferta de produtos e conseqüentemente ampliaria o acesso da população a tais tratamentos, o que não é aleivoso. Não obstante, há que se ter consciência que o principal motivo de tais estudos é de ordem econômica. Tal situação encontra fundamentos na concentração de estudos em drogas que possibilitam maiores vendas e, conseqüentemente, favoreceriam um melhor custo-benefício, perdendo a relevância social já citada.<sup>(27)</sup>

Outra razão que guia a realização de estudos é a ânsia e gana de prestígio e reconhecimento acadêmico. Neste caso, os envolvidos não são necessariamente os patrocinadores, mas sim os investigadores, que muitas vezes têm em paralelo uma carreira acadêmica, com objetivos e características próprias, não necessariamente vinculadas a excelência.

A avaliação da necessidade de realização de um estudo de bioequivalência deve levar em conta a pertinência do mesmo, e esta avaliação é compartilhada pela Anvisa e pelo patrocinador. A Anvisa determina a pertinência de forma a garantir a eficácia do produto, ou seja, é uma avaliação basicamente técnica, enquanto que o patrocinador decide quais os produtos a serem investigados. Esta segunda avaliação quase sempre é baseada em fatores econômicos, e não nas necessidades e prioridades da população.

Vidotti acrescenta que há políticas públicas em número crescente no país referentes ao acesso a medicamentos e a pesquisa e desenvolvimento de fármacos

e medicamentos, mas os medicamentos novos lançados no mercado brasileiro se ajustam de forma rudimentar às necessidades de saúde pública de tratamentos farmacológicos. Assim, há doenças, como as cardiovasculares, que têm grande quantidade de medicamentos novos lançados e, outras, como hanseníase, para a qual não há tratamentos novos. De forma similar, os estudos de BD/BE têm tendências à priorização medicamentos ordinários, que já há grande quantidade no mercado, não havendo, por exemplo, registro no Sineb de estudos de bioequivalência para medicamentos para o tratamento de malária.<sup>(42)</sup>

Além das condições já citadas (relevância social, objetivos precisos, métodos validados e custos materiais e humanos) necessários à validade ética interna, há que se considerar alguns postulados normativos da década de 30, de R. Merton, que garantiriam a validade externa da pesquisa: universalismo, publicidade do conhecimento gerado, ausência de conflitos de interesse e um ceticismo organizado.<sup>(5)</sup>

São as teorias que geram os princípios, que por conseqüências resultam em regras e por fim em juízos e ações. A justiça foi incorporada como princípio *prima facie* aos três primeiros de forma a assegurar a justificação moral do equilíbrio reflexivo. Conferindo ainda coerência harmônica, poder interpretativo e legitimação procedimental aos demais princípios.<sup>(43)</sup>

Os princípios não podem intentar substituir um sistema moral complexo e unificado. Considerando os conceitos éticos e epistemológicos, um determinado tema tem forma, magnitude e dinâmica distintos numa bioética de princípios que em uma de dos direitos humanos. Cabendo à justiça ser a moduladora fundamental de toda a teoria moral e sua racionalidade.<sup>(43)</sup>

Nem toda bioética que sustenta os princípios éticos como parte de sua concepção tem de ser chamada de fundamentalista, bem como, nem toda posição fundamentalista reverte-se num imperialismo moral. Neste sentido, a visão fundamentalista é deletéria quando não considera o contexto cultural e social, e fatores morais, e quando dissocia e/ou subordina direitos humanos dos princípios em sua aplicação.<sup>(43)</sup>

Há que se ponderar com cuidado para não utilizar a justiça como forma justificadora de transgressões, mas sim para proporcionar um equilíbrio reflexivo entre os princípios de forma a assegurar coerência em suas aplicações, contudo, nem todas as razões são boas e nem todas as boas razões são suficientes.<sup>(43)</sup>

O princípio da justiça formal ou princípio da justiça formal eqüitativa corresponde a uma antiga definição de Aristóteles, na qual os iguais devem ser tratados igualmente e os desiguais desigualmente. Neste contexto, a parte difícil é estabelecer quem ou quais são iguais, e com base em quais parâmetros.

O princípio da justiça material baseia-se num igual tratamento baseado num substantivo processo de distribuição, desde que esta distribuição limite-se a necessidades fundamentais do ser humano. Alguns filósofos destacam que esta distribuição deve dar-se ainda conforme, o esforço, mérito, contribuição, necessidade ou mesmo de forma igual.<sup>(36)</sup>

A complexidade dos temas emergentes do dia-a-dia revela que princípios abstratos, com argumentos morais, muitas vezes não são capazes de apresentar respostas rápidas e ágeis necessárias à manutenção de um equilíbrio entre os atores envolvidos.<sup>(36)</sup>

A justiça distributiva ora comentada, baseada na justa distribuição dos benefícios e encargos, se esbarra na dificuldade de como distribuir? Ou, redistribuir, e com quais critérios? Muitos filósofos trataram de teorias que tentassem resolver tal dilema, como: - o Utilitarismo, que propunha uma mistura de critérios de forma a obter uma máxima utilidade pública, ou – o Liberalismo, que propunha a liberdade social e econômica nas relações, ou - o Comunismo, que trata de um processo de evolução baseado nas práticas e tradições da comunidade, ou – teorias igualitárias, que defendiam o igual acesso a bens necessários.<sup>(36)</sup>

Apesar de úteis e bastante proveitosas, nenhuma teoria é capaz por si só de clarificar e dar a coerência e compreensividade necessárias à uma prática normativa e regulamentadora em sua totalidade, cabendo ao regulador utilizar com parcimônia todas as teorias e avaliar suas respectivas parcelas de aplicabilidade, no contexto e realidade nacional.

## 2.5 REGULAÇÃO ÉTICA EM BD/BE

A regulação ética refere-se à bioética normativa e as ações necessárias e/ou realizadas para fins de alcançar o objetivo final que se coaduna com a bioética analítica, também conhecida com descritiva. Esta articulação entre o descritivo e o

normativo pode ser difícil, devendo-se evitar o sofisma naturalista, isto é, confundir fatos e valores, mas deve-se partir de situações problemáticas concretas, como os estudos de BD/BE, para procurar resolvê-las de modo razoável.<sup>(29)</sup>

A prática médica como promotora da saúde e do bem-estar humanos tem sido alvo de regulações desde tempos imemoriais, como o Código Hamurabi (1950 a.C.); os juramentos ético-profissionais, como os de Hipócrates (450 a.C.), Aseph Ben Berachyahu (século 6), Moisés Ben Maimon (1204) ou Mohamed Hasin (1770); os postulados de Claude Bernard (1865), instruções e normas no início do século 20 na Prússia e Alemanha, entre outros.<sup>(32)</sup>

Conforme exigido pelas Boas Práticas Clínicas, os protocolos de estudo devem ser revisados por um comitê de ética em pesquisa independente, que salvguarde os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os sujeitos de pesquisa. Devendo estes ser colegiados interdisciplinares independentes, com '*múnus público*', criados para defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.<sup>(24, 30)</sup>

Pela resolução 196/96 fica criado no Brasil uma instância, em nível nacional, representada pela Conep e em níveis locais pelos CEP's, constituindo o sistema CEP/Conep. Quando da entrada em vigor da resolução, em 1996, existiam somente 5 CEP's no Brasil, e quatorze anos depois, em março de 2010, este número saltou para 601<sup>(24, 26)</sup>.

Não obstante, um grande número de CEP's não representa, necessariamente, um maior controle, considerando que ainda não há um mecanismo eficaz de avaliação destes CEP's. Deve-se ressaltar a importância destes comitês, que avaliam projetos e estudos em diferentes áreas do conhecimento, muitas vezes sem o investimento necessário em capacitação e treinamento. A institucionalização de uma sistemática de instrução e desenvolvimento, tanto técnica quanto ética, contribuiria para o bom desempenho das atividades destes comitês.

O treinamento técnico dos membros não resultaria em custos, mas sim num investimento para o aperfeiçoamento da qualidade das avaliações. No caso de estudos de BD/BE, em que a grande parte dos membros dos CEP's desconhecem sua finalidade, um processo de esclarecimento poderia ser feito sem custo algum,

bastando um contato com a Anvisa para a organização logística, considerando a determinação legal de interação entre estes entes.

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) foi criada com a incumbência de examinar, do ponto de vista ético, as pesquisas com a participação de seres humanos, bem como a adequação e atualização das normas desta natureza existentes. Constitui-se em uma instância colegiada, independente com formação multidisciplinar e natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa e independente vinculada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS), do Ministério da Saúde (MS).<sup>(24)</sup>

É também de competência do Conep, após apreciação pelos CEP's, aprovar e acompanhar pesquisas em algumas áreas, consideradas como temáticas especiais; são elas: genética e reprodução humanas, populações indígenas, biossegurança, novos procedimentos e equipamentos para a saúde e aquelas com a participação de pesquisadores do exterior, denominadas pesquisas com cooperação estrangeira. Também é de sua competência acompanhar, junto com a Anvisa, pesquisas com fármacos, medicamentos e vacinas, após sua aprovação pelos comitês de ética, incluindo-se aí as de BD/BE.<sup>(24)</sup>

Além das atividades já citadas, o Conep é responsável pelo credenciamento, controle e acompanhamento dos trabalhos dos CEP's, podendo estes serem avaliados a qualquer tempo, a critério da Conep, conforme determina a resolução 370, de 8 de março de 2007. Entretanto, percebe-se um distanciamento destes dois entes, situação esta que pode ter sido gerada pela grande quantidade de centros espalhados por todo o Brasil, ou mesmo pela grande carga de trabalho dos membros da Conep, aliado ao reduzido quantitativo de pessoal e extensa demanda laboral.<sup>(25)</sup>

O CEP, além de avaliar os protocolos de pesquisa, lhe é atribuída a função de acompanhar os ensaios por meio de relatórios e com visitas *in loco*, podendo interrompê-las quando julgar indicado. Outra característica de seu funcionamento é que ao apreciar os projetos de pesquisa, o CEP torna-se co-responsável pelos aspectos éticos em caso de aprovação.

Este controle, regulação e regulamentação de pesquisas também é exercido por órgãos regulatórios nos campos específicos de sua competência. Os campos que a Anvisa atua são definidos pela Lei 6360 de 23 de setembro de 1976, que são: medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos, correlatos, produtos de higiene,

cosméticos, perfumes, saneantes domissanitários, produtos destinados à correção estética, entre outros. Esta necessidade de complementaridade entre agentes é reiterado por guias internacionais e nacionais. <sup>(44)</sup>

As pesquisas clínicas de medicamentos, pelas suas especificidades e riscos, traz em sua regulamentação específica, a resolução 251/97, novas atribuições dos CEP's e descreve diversas situações de inter-relacionamento entre CEP's, Conep e Anvisa, como em caso de Eventos Adversos Sérios (EAS), fraude ou infringência ética. Todavia, sabe-se que esta conectividade é precária, principalmente com a Anvisa. Segundo a norma, é da competência do Conep a comunicação à Anvisa os casos de infrações e desvios éticos para que esta última tome as “medidas cabíveis”. <sup>(27)</sup>

Verifica-se que a norma concedeu poderes limitados ao sistema CEP/Conep, considerando que a estes somente é permitido avaliar os estudos e sua respectiva condução. Entretanto, em se verificando desvios, estes comitês estão limitados à suspender ou cancelar o estudo, sem poderes para emitir qualquer punição direta aos responsáveis (investigadores, patrocinadores e suas respectivas instituições), tal como multas.

Durante a avaliação de protocolos e, principalmente, durante inspeções para verificação de Boas Práticas, nota-se que muitas das obrigações éticas descritas nos protocolos e procedimentos de trabalho são “letras mortas”, considerando que não são exercidas na prática laboral. Muitas das obrigações éticas inerentes a uma pesquisa com seres humanos eram difíceis de se evidenciar, como por exemplo, o intervalo mínimo de um ano para que um mesmo voluntário participe de outro ensaio clínico.

Diante desta situação de impotência, ferramentas de controle foram desenvolvidas: o Cadastro Nacional de Voluntários em Bioequivalência (CNVB) e o Sistema Nacional de informações em estudos de Bioequivalência (Sineb) são exemplos recentes.

### 2.5.1 O Processo de Inspeccionar

O modelo de “não-avaliação” pode ser considerado o primórdio dos modelos de avaliação e persiste até os dias atuais, sendo muitas vezes defendido como um modelo neutro por muitos pesquisadores contemporâneos, que por sua vez consideram as ponderações da Bioética impróprias e muitas vezes limitantes ao desenvolvimento científico-tecnológico. <sup>(5)</sup>

A palavra inspeccionar é derivada da contração do prefixo latino *in* (dentro) como o verbo *spectare* (olhar), que revela a função de “olhar por dentro”, expressando o papel de verificação minuciosa de métodos, processos, pessoas e estruturas de forma a garantir a veracidade, confiabilidade e qualidade dos dados e resultados, além de assegurar a proteção dos envolvidos na pesquisa. <sup>(32)</sup>

A inspeção *in loco* tem caráter educativo, com finalidade de aperfeiçoar o cumprimento das Boas Práticas, e punitivo, quando da verificação de fraudes ou desvios graves de qualidade, seja por negligência, imperícia ou imprudência. <sup>(32)</sup>

Avaliar consiste em fazer um julgamento de valor a respeito de uma ação/intervenção ou sobre qualquer de seus componentes. O processo avaliativo deve basear-se em uma comparação entre o que se está avaliando e a situação considerada ideal (Padrão). <sup>(45)</sup>

Na vigilância sanitária, as normas e guias de inspeção/avaliação são ferramentas de uso corriqueiro, já que uma avaliação sem referenciais, baseada em senso comum (coloquialmente chamado de “achismo”), gera um julgamento informal (subjetivo) e não uma avaliação sistemática, que é o desejado.

Neste contexto, surge um entrave, que é a escolha do padrão ideal. Esta escolha deve levar em consideração algumas características: <sup>(45)</sup>

- Utilidade: Necessidade da informação;
- Exeqüibilidade: Viável e pragmática;
- Propriedade: Seja ética;
- Precisão: Produza descobertas corretas (informações válidas e confiáveis);

Na prática da vigilância sanitária, é comum que sejam utilizados padrões internacionais de órgãos reguladores de países desenvolvidos (Food and Drug Administration – FDA – EUA, Health Canadá, etc.) e/ou entidades reconhecidas internacionalmente (Organização Mundial de Saúde – OMS, Organização Pan

Americana de Saúde – OPAS, etc.). A dificuldade surge quando, mesmo sabendo a necessidade e importância de um determinado padrão (Utilidade), sua viabilidade é limitada (exeqüibilidade) no contexto da realidade do nosso país.

Neste contexto, geralmente, os padrões de qualidade são estabelecidos politicamente, levando-se, primariamente, em consideração os aspectos econômicos (que a empresa “X” não terá condições de cumprir a norma e fechará as portas, causando perda de arrecadação de impostos) em detrimento aos aspectos de saúde pública (que a empresa “X” produzirá produtos de baixa qualidade, causando dor e doenças). Assim sendo, para o atendimento de um dos princípios (Exeqüibilidade), os outros três (Utilidade, Propriedade e Precisão) são descartados.

Não obstante ao fato de que a avaliação sirva para conhecer um determinado objeto visando sua melhoria, ela por si só não é capaz de alterá-lo. As normas que criam padrões e indicadores de referência para a avaliação em vigilância sanitária, geralmente, possuem ferramentas que permitem tomar uma decisão ou atitude frente às informações obtidas.<sup>(46)</sup>

Dentre as atitudes/decisões possíveis, cita-se como exemplo a suspensão, interdição, cancelamentos e/ou multa a um centro de BD/BE que descumpra os parâmetros de qualidade mínimos exigidos.

Quando se considera aspectos éticos na condução de estudos de BD/BE, sua violação deve ser apurada e, quando for o caso, punida pela Anvisa. A resolução 251/97, em seu item VI.1.c, diz que é atividade da Conep comunicar às autoridades competentes, em particular à Anvisa, para medidas cabíveis, os casos de infração ética apurados na execução dos projetos de pesquisa.<sup>(27)</sup>

Um ponto crucial do momento decisório é que muitas vezes o avaliador tem diversas possibilidades de ação frente a um mesmo resultado de uma avaliação, ou seja, constatando um desvio de qualidade em um estabelecimento (hospital, Centro de BD/BE, etc.) pode-se solicitar o treinamento do pessoal envolvido com desvio, fechar o estabelecimento, aplicar uma multa ou até mesmo todos simultaneamente. Levando-se em consideração que uma avaliação nunca é isenta, é neste momento que surge o poder discricionário do avaliador, que é a capacidade/poder de optar pela tomada uma ação (a melhor), dentre duas ou mais opções disponíveis e igualmente legais.

A decisão está intrinsecamente ligada à formação deste avaliador, fato este que justifica a necessidade que o avaliador, ou equipe de avaliadores, seja

multidisciplinar, capacitado e experiente, para reduzir ao máximo o enviesamento desta, e permitir a melhor escolha. Partindo da premissa que os Padrões são princípios de orientação e não regras mecânicas, sua aplicação é Avaliador-dependente.<sup>(46)</sup>

Outro ponto crítico no momento decisório é que, muitas vezes, os responsáveis pela tomada de ação (chefes, diretores, presidentes, etc.) são pessoas externas ao processo de avaliação. Não raramente, esses atores que ocupam cargos de chefia são políticos e não possuem a capacidade e comprometimento suficientes para a execução das ações necessárias. Assim sendo, a ação é baseada em motivos outros que não os achados da avaliação.

#### 2.5.1.1 Avaliação em BD/BE

O processo de avaliação desenvolvido pela Anvisa, através da Cobio, é baseado na verificação *in loco* dos procedimentos técnicos, operacionais, científicos e éticos adotados na realização dos estudos de BD/BE. A avaliação, também chamada de inspeção ou de auditoria, é realizada periodicamente (anualmente) ou a qualquer momento, nos casos de denuncia e/ou desvio de qualidade.

Considerando a amplitude e complexidade do tema, a resolução 103/03, que o disciplina, explicita em seu artigo 5º o caráter supranacional das Boas Práticas, quando coloca que:<sup>(23)</sup>

*Art. 5º A Certificação de que trata o artigo acima, emitida de acordo com o Anexo III, dependerá da comprovação do cumprimento das normas nacionais e internacionais de Pesquisa Clínica, dos regulamentos técnicos vigentes pertinentes aos ensaios de Biodisponibilidade/Bioequivalência em medicamentos e dos itens do Roteiro de Inspeção de Boas Práticas em Biodisponibilidade/ Bioequivalência pelo Centro solicitante. (grifo nosso)*

Como auxílio à execução da inspeção, há um roteiro que sintetiza e classifica as diversas exigências em quatro categorias de risco potencial inerente, levando-se em consideração sua relação à qualidade do ensaio e segurança do trabalhador em sua interação com as atividades realizadas, garantindo, dessa forma, confiabilidade dos resultados obtidos. As categorias são: Imprescindível, Necessário, Recomendável e Informativo, considerando que estas poderiam influir no estudo em grau crítico, menos crítico, não crítico ou não influir, respectivamente.<sup>(23)</sup>

Aliando-se o caráter de garantia de exequibilidade das exigências e a necessidade de desenvolvimento contínuo, as exigências enquadradas como recomendáveis, não cumpridas em uma inspeção, serão classificadas como necessárias em uma próxima, e o mesmo ocorre para aquelas necessárias, que serão classificadas como imprescindíveis em uma próxima. <sup>(23)</sup>

Atualmente, há que se cumprir diversos requisitos para o desenvolvimento de uma pesquisa em humanos, e dentre eles consta a necessidade de utilização de uma metodologia consistente e eficiente de avaliação, de profissionais com a devida qualificação e que seja desenvolvida num local apropriado. <sup>(5)</sup>

A avaliação de uma unidade clínica, com fins de certificação, segue a seguinte seqüência: <sup>(23)</sup>

- Informações gerais: Verificam-se informações de cadastro (endereço, razão social, etc.) e de estruturação mínimas (alvará sanitário, do corpo de bombeiros, etc.)
- Corpo técnico: Verificam-se o perfil do corpo técnico do centro, centrando-se na titulação e educação continuada. Em conformidade com o item III.h da CNS 196/06, que requer que o centro conte com os recursos humanos e materiais necessários que garantam o bem-estar do sujeito da pesquisa, devendo ainda haver adequação entre a competência do pesquisador e o projeto proposto;
- Instalações: Verificam-se principalmente condições de limpeza gerais.
- Instalações auxiliares: Verificam-se áreas externas ao centro (vestuário, sanitários do corpo técnico, etc.)
- Ala de internação: Verificam-se a estrutura (ventilação, iluminação, organização, capacidade, sala de descanso, sala de lazer, refeitório, etc.), a presença de UTI móvel (ambulância completa), caso o centro não seja em hospital, e presença de médico responsável durante toda a internação.
- Equipamentos/consultório/enfermagem/carrinho de emergência: avalia-se a calibração (anual), distribuição, treinamento e qualidade dos equipamentos de emergência (nobrek, laringoscópio, ambú, estetoscópio, esfignomanômetro, etc.)
- Sala de preparação de amostras: verifica-se a independência, estrutura e controle da sala de preparação, avaliando os equipamentos (freezer, centrifuga, termômetro, geladeiras, geradores, etc.) e procedimentos.

- Documentação: Avaliam-se os bancos de dados utilizados, atentando-se para o sigilo, confidencialidade e confiabilidade (uso de senhas), além das condições dos locais (arquivo) e prazos de arquivamento (5 anos). Em conformidade com o item III.i. da CNS 196/06, que requer que o centro preveja procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de auto-estima, de prestígio e/ou econômico – financeiro.
- Boas Práticas Clínicas: Avalia-se os principais aspectos éticos na condução dos estudos (pré-aprovação do CEP, Independência do CEP, condições de assinatura do TCLE, Condução em casos de EAS, ressarcimento, seguro, indenização, qualidade dos medicamentos, inventário dos medicamentos, confidencialidade, etc.)
- Procedimentos: Verificam-se as condições em que o estudo é conduzido, de forma a garantir que o mesmo tenha validade, e se são conduzidos conforme os Procedimentos Operacionais Padrão (POP).
- POP: Avalia-se a adequação dos POP's aos padrões de qualidade exigido.

Além da série de avaliações ora exposta para a unidade clínica de internação, avalia-se também os laboratórios de análises clínicas que realizam os ensaios para garantir que os voluntários estão saudáveis quando da seleção para o estudo (pré-estudo) e que continuam hígidos em sua saída (pós-estudo). Estes exames foram estabelecidos pela RDC 41/2000 para que garantissem a condição de fisicamente sadio ao voluntário, dentre eles (hemograma, urina, sorologia (hepatite B e C, HIV e Beta HCG para mulheres) e bioquímicos para verificação de função renal e hepática).<sup>(22)</sup>

Em muitas inspeções também é comum a realização de auditorias em estudos já finalizados para verificar a compatibilização do que foi executado (prática) com os marcos legais vigentes (teoria).

## 2.5.2 Conflitos de Interesse

Há conflito de interesse, quando interesses individuais ou institucionais têm potencial para influenciar os resultados dos estudos e/ou obrigações e responsabilidades daqueles entes diretamente envolvidos em sua condução.

Os conflitos podem ser relacionados a interesses financeiros, como também para fornecer vantagens e benefícios profissionais, institucionais e privados, que dependem significativamente dos resultados alcançados.

Os conflitos podem envolver pessoalmente os pesquisadores, considerando que muitos almejam ser reconhecidos academicamente, carecendo-se assim de incrementos curriculares que os subsidiem positivamente como *experts* no ramo de Bioequivalência, ou que ambicionam galgar postos superiores dentro do centro, ou até mesmo para se manterem empregados.

Podem ocorrer também os conflitos financeiros diretos, quando o pesquisador recebe benefícios, prêmios e ou brindes pela obtenção de resultados “positivos”. Nestes casos, o conflito pode se manifestar pela relação do pesquisador com o centro ao qual está vinculado ou com o patrocinador do estudo.

Neste sentido, os centros deveriam possuir um transparente processo para identificar e lidar em situações de conflito de interesse presentes e potenciais. Uma das formas de evitar a manipulação de resultados é o detalhamento das condições de realização do estudo antes de seu início, devendo-se estipular e detalhar todos os aportes financeiros envolvidos.

O Financiamento de estudos de Bioequivalência pode trazer restrições quanto à qualidade e metodologia a serem utilizadas, contudo, nunca deve ser vinculado a resultados, ou seja, o pagamento a ser feito pelo patrocinador ao centro deve ser fixo independentemente se o resultado for positivo (Bioequivalente) ou negativo (bioinequivalente), incluindo-se aí os prêmios, os brindes ou quaisquer benefícios desta natureza.

Atualmente exige-se que os Centros de bioequivalência sejam independentes dos patrocinadores. Esta independência é exigida sob alguns aspectos:

- a) Jurídico: o Centro deve possuir Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) próprio.
- b) Técnico: o Centro deve possuir quadro de pessoal próprio.

c) Físico: o Centro deve possuir instalações próprias, independentes daquelas da indústria farmacêutica.

Estas exigências basearam-se na necessidade de garantia da qualidade preconizada por guias nacionais e internacionais. Contudo, verifica-se na prática que há diversos Centros atendem aos critérios físico, jurídico e técnico, mas são “vinculados” a empresas farmacêuticas, recebendo financiamento e suporte destas.

Atualmente, é grande a pressão política para que a Anvisa permita que indústrias farmacêuticas possuam Centros de Bioequivalência próprios, e que possam testar seus próprios produtos. As empresas alegam que há que se garantir o livre direito de comércio, e que as limitações impostas pela Anvisa (jurídicas, técnicas e físicas) são barreiras econômicas e comerciais ao desenvolvimento.

O tema é delicado e diversas são as opiniões sobre o mesmo. Entendo que há um caminho para permitir que indústrias farmacêuticas possuam Centros garantindo-se a independência e autonomia dos mesmos, e este seria a imposição regulamentar de que um Centro de BD/BE de indústria fosse impedido de realizar estudos em seus próprios medicamentos.

É importante ressaltar que os conflitos não se limitam aos centros, mas abarcam também consultores, CEP's e órgãos reguladores.

### 2.5.3 Estruturação do CNVB e do Sineb

Atualmente existem 26 centros de bioequivalência certificados no Brasil para a realização de estudos, e destes, 14 realizam a etapa clínica dos estudos de BD/BE. Cerca de 30% (5) dos centros nacionais com etapa clínica certificada estão na cidade de Campinas.

Não só a concentração dos centros é importante como também a sua produtividade, ou seja, a quantidade de estudos que realizam, e conseqüentemente, a quantidade de voluntários que internam. A figura 04 apresentada a seguir demonstra a participação de cada um dos centros nacionais na condução dos 259 estudos clínicos de BD/BE concluídos em 2009:

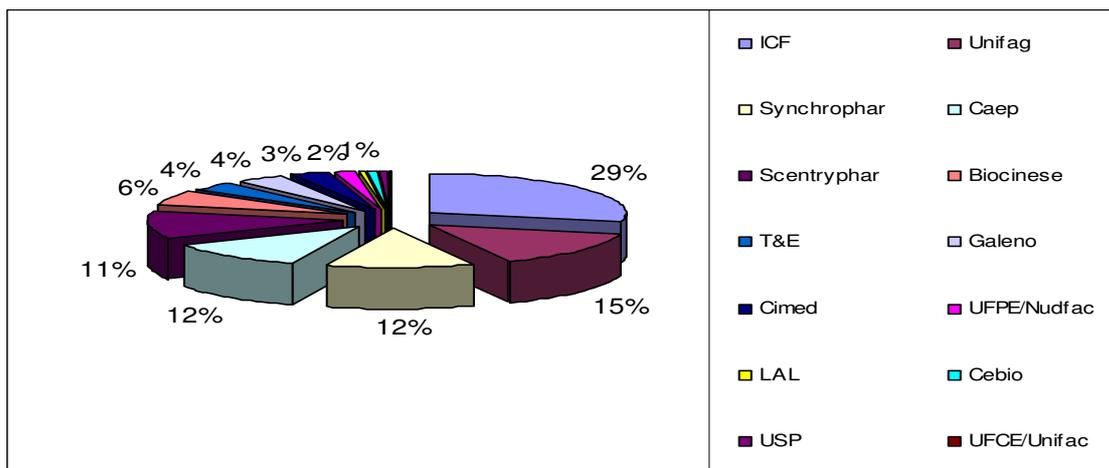


Figura 04: Participação proporcional dos centros de BD/BE na condução de estudos clínicos concluídos no ano de 2009.

Numa primeira avaliação da Figura 04 nota-se uma aparente homogeneização na distribuição da execução dos estudos de BD/BE, contudo, numa abordagem mais minuciosa, percebe-se que cerca de 60% dos 259 estudos concluídos em 2009 concentraram-se na cidade de Campinas/SP, conforme demonstrado na figura 05 abaixo.

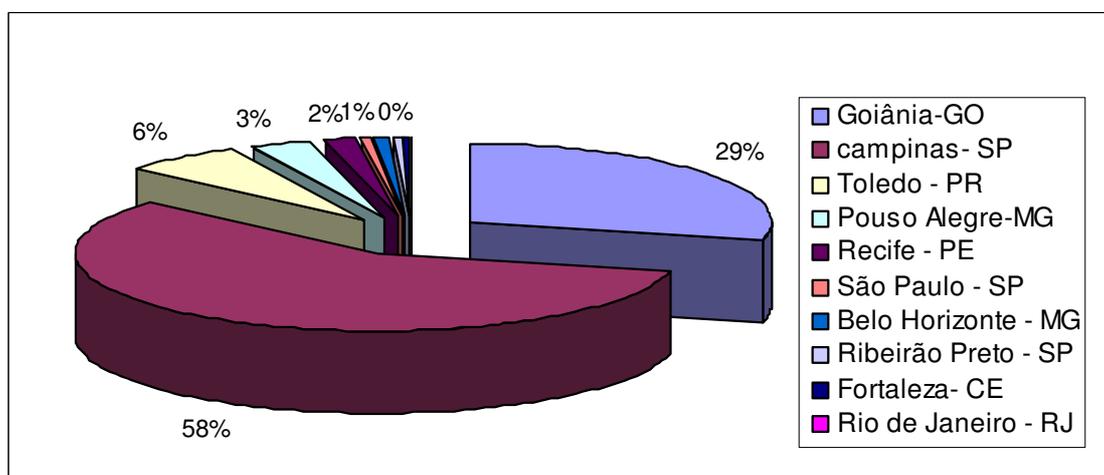


Figura 05: Distribuição proporcional dos estudos clínicos de BD/BE concluídos no ano de 2009 pela cidade/região.

A resolução 251/97, em seu item III.2.j, recomenda que uma mesma pessoa não seja sujeito de pesquisa em novo projeto antes de decorrido um ano de sua participação em pesquisa anterior, a menos que possa haver benefício direto ao sujeito da pesquisa, e como já discutido anteriormente, os estudos de BD/BE não agregam benefícios aos voluntários, que deveriam cumprir este período. <sup>(27)</sup>

Certos centros consideravam que a resolução 251/97 era uma recomendação não vinculativa, ou seja, não havia a obrigação de acatamento, e que é a responsabilidade do Pesquisador recomendar o prazo entre as participações nos estudos. Neste sentido, utilizavam um critério análogo ao de doação a bancos de sangue, estabelecendo um período mínimo de três a quatro meses. A RDC 153 de 14 de junho de 2004, que estabelece frequência e intervalo entre doações de sangue, recomenda no máximo quatro doações anuais para homens e três para mulheres e intervalo mínimo de dois e três meses respectivamente entre as doações. Mesmo os prazos definidos na RDC 153/04 sendo significativamente inferiores aos da resolução 251/97, ainda assim não havia um controle eficiente de seu cumprimento.<sup>(47)</sup>

Em razão da elevada concentração de centros de BD/BE em algumas cidades, a exemplo de Campinas-SP, conforme demonstrado na figura 05, os inspetores da Cobio, durante as visitas *in loco*, observavam situações em que um mesmo voluntário participava de estudos em Centros distintos sem respeitar o período mínimo de descanso estabelecido pelos mesmos.

Alguns centros alegavam cumprir o intervalo de um ano, contudo, o controle era limitado a perguntar ao voluntário se este cumpria este requisito no momento da seleção. A informação era obtida apenas por meio de uma entrevista, sem qualquer garantia de fidedignidade, ou seja, o pesquisador “confiava” no voluntário quando ele dizia não ter participado de outro estudo (pesquisa) em um intervalo pré-estabelecido.

Outros centros possuíam registros informatizados que vetava a participação de sujeitos pelo cadastro em estudo anterior, neste caso, o controle só era efetuado dentro do próprio centro, podendo o sujeito participar de um estudo em um Centro “A” num dia e na semana seguinte participar de outro estudo no Centro “B”.

O voluntário que participa de vários estudos simultaneamente, ao ser selecionado, é submetido a outra medicação podendo prejudicar sua saúde e/ou comprometer a validade do estudo, visto a possibilidade de interação medicamentosa entre as drogas. As questões apresentadas implicavam diretamente em riscos à saúde do voluntário e comprometiam os resultados da pesquisa.

Alguns grupos vulneráveis da população, ou seja, aqueles que visivelmente têm sua capacidade de autodeterminação reduzida, sobretudo no que se refere ao consentimento livre e esclarecido, e que deveriam ser especialmente protegidos

pelos supervisores éticos, são os que geralmente se submetem aos riscos e desconfortos inerentes à pesquisa, em troca de retribuição financeira.

Apesar da vedação do pagamento a voluntários, as normativas nacionais permitem o ressarcimento para cobertura, em compensação, exclusiva de despesas decorrentes da participação do sujeito de pesquisa. Neste sentido, pessoas participavam de várias pesquisas em diversos centros simultaneamente em troca do ressarcimento que recebiam, transformando-se em “voluntários profissionais”.<sup>(24)</sup>

Esta “profissionalização” dos voluntários foi amplamente divulgada na mídia. No dia 25/05/03, o Fantástico exibiu reportagem com esta temática exibindo relatos de voluntários que afirmavam ser voluntários profissionais, que não respeitavam o intervalo mínimo de participação e que viviam do dinheiro do ressarcimento. Os sujeitos entrevistados também afirmavam que sabiam dos riscos que corriam, contudo, suas situações financeiras ruins os forçavam.<sup>(48)</sup>

Em 17 de novembro de 2004, no Diário de Pernambuco, a reportagem: “Anvisa investiga testes em seres humanos” destacava que: “...as cobaias humanas afirmam ter recebido valores entre R\$ 130 e R\$ 200 para participarem das pesquisas...”. Apesar de legal e eticamente aprovados, estes ressarcimentos se tornavam fonte de dependência e vício para os participantes.<sup>(49)</sup>

Além da profissionalização dos voluntários de pesquisas, outro problema era que naquele período a Anvisa não sabia o exato tamanho do problema, ou seja, quantas pessoas estavam ou poderiam estar nesta situação, considerando que não havia um sistema que compilasse informações dos estudos, sendo as estatísticas baseadas em cálculos por aproximações.

Neste contexto de incertezas que diversas outras denúncias foram veiculadas em jornais de grande circulação no País, como a Folha de São Paulo em 27 de julho de 2001: “Brasil já tem mais de 500 mil cobaias humanas” e o Correio Brasileiro em 14 de agosto de 2005: “*O terror das cobaias*”. Essa última, já falava em 600 mil voluntários no país e afirma que: “A falta de um banco de dados dos voluntários é outro fator que pode colocar em risco a vida das cobaias humanas”.<sup>(50,51)</sup>

Neste sentido, considerando a necessidade de adotar medidas para controlar e monitorar a participação de voluntários em estudos de BD/BE, de resguardar a saúde destes e amparar os referenciais básicos da Bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, em 21 de setembro de 2006 a Cibio apresentou uma proposta, a Consulta Pública (CP) 58/06, de criação do CNVB, para contribuir

para o desenvolvimento e aprimoramento dos critérios para realização de pesquisas no Brasil. <sup>(52)</sup>

O CNVB ofereceria garantias ao pesquisador de que no momento da seleção os voluntários não participaram recentemente de outro estudo, reduzindo a possibilidade de interações medicamentosas e evitando a profissionalização dos mesmos.

O Cadastro também disponibilizaria à Anvisa informações sobre o andamento de todos os estudos em desenvolvimento no país, dispondo de Estatísticas consistentes neste campo e propiciando o controle efetivo da participação de voluntários entre centros de bioequivalência no País.

Durante as discussões da CP verificou-se que haveria a necessidade de um sistema mais amplo e completo, que além de acompanhar e monitorar todos os estudos em andamento e concluídos, dinamizasse o processo de análise/avaliação/controlado dos estudos, possibilitasse o acesso às informações confiáveis de forma segura e rápida e propiciasse a transição de um modelo de protocolização de estudos em “papel” para um modelo “on-line”, implementando uma modernização dos tramites burocráticos da Anvisa. Destes anseios surgiu a idéia de criação do Sineb, do qual o CNVB fazia parte.

Dois anos após a CP 58, em maio de 2008 foi publicada a RDC 34, instituindo o CNVB e o Sineb, e estabelecendo que os centros de BD/BE e Equivalência Farmacêutica (Eqfar) deveriam se adequar até 1º de Setembro, quando o cadastro passou a ser obrigatório. <sup>(53)</sup>

Três meses após a obrigatoriedade, o sistema já possuía mais de 600 estudos registrados (505 de Eqfar e 110 de BD/BE), com mais de 3.000 voluntários cadastrados. Em 2009 foram cadastrados mais de 400 ensaios clínicos de BD/BE, com um montante de voluntários cadastrados superior a 17.000. A distribuição destes estudos deu-se de uma forma equilibrada durante os meses do ano, conforme demonstrado pela figura 06.

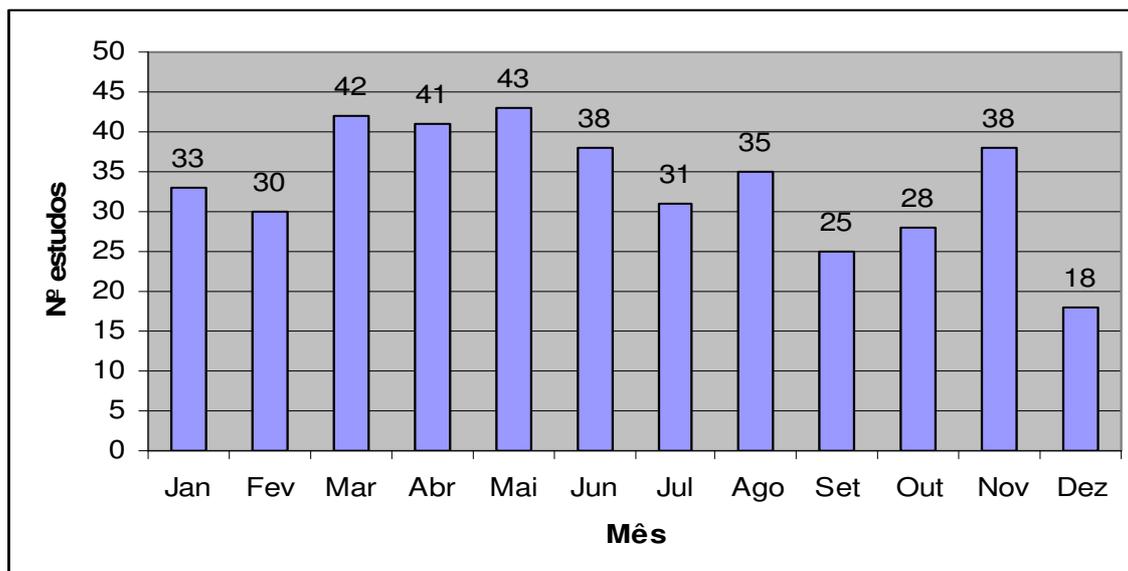


Figura 06: Distribuição de estudos de BD/BE durante o ano de 2009.

O CNVB foi idealizado de forma a resguardar a identidade dos voluntários, conforme exigido pela Resolução 196/96, utilizando o CPF (Cadastro de Pessoa Física) para cadastramento, não disponibilizando informações sigilosas a respeito do voluntário (nome, endereço, telefone, etc.), mas somente as informações consideradas imprescindíveis que garantam a rastreabilidade dos estudos e dos voluntários. As informações são fornecidas (cadastradas) pelos próprios centros de BD/BE (responsável pela etapa clínica) e geridas pela Anvisa.

O Sineb, sistema que engloba o CNVB tem também filtros que garantem o cumprimento de outras obrigações éticas e técnicas. O sistema exige o ajuntamento do Parecer favorável do CEP antecipadamente ao cadastro de voluntários, e em caso deste ainda não ter sido emitido o cadastro é bloqueado.

Apesar de ser uma ferramenta simples, garante o cumprimento de um fundamento pétreo das Boas Práticas Clínicas, explicitado no item 5.5.1 do Guia e reiterado no *caput* do Capítulo VII da Resolução 196/96, conforme citados abaixo respectivamente: <sup>(24)</sup>

*5.5.1 Antes de iniciar un estudio, el investigador/institución deberá(n) contar con la aprobación/ opinión favorable, escrita y fechada, del CEI/CRI del protocolo de estudio, el formulario de consentimiento informado, las actualizaciones del mismo, procedimientos de reclutamiento de sujetos (por ejemplo, anuncios) y de cualquier otra información escrita que se le proporcionará a lãs personas.(grifo nosso)*

*Toda pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser submetida à apreciação de um comitê de ética em pesquisa.*

Esta determinação é, por vezes, descumprida pelos centros de BD/BE, contudo, este desvio somente é percebido após a realização do estudo, e geralmente o CEP já emitiu o parecer cujo único vício é sua temporalidade. Nestes casos em específico existia uma dificuldade de tomar atitudes contra o centro de BD/BE, pois muitos inspetores interpretavam esta situação como um desvio logístico e não ético.

O Sineb também impede o cadastro de estudos de bioequivalência sem o cadastro dos respectivos estudos de Eqfar, que são os testes *in vitro*, que também devem ser prévios, de forma a garantir a qualidade e segurança dos medicamentos que serão administrados aos voluntários.

A resolução 251/97, a resolução 196/96 e o Guia de BPC trazem esta determinação em seus textos, conforme citados abaixo, respectivamente: <sup>(24, 27, 30)</sup>

*1.5 - É fundamental que toda pesquisa na área temática deva estar alicerçada em normas e conhecimentos cientificamente consagrados em experiências laboratoriais, in vitro e conhecimento da literatura pertinente.*

*III.b) estar fundamentada na experimentação prévia realizada em laboratórios, animais ou em outros fatos científicos;*

*6.12.1 Ao planejar os ensaios, o patrocinador deve assegurar que dados suficientes sobre segurança e eficácia de estudos não clínicos e/ou clínicos estejam disponíveis para apoiar a exposição humana pela via, nas dosagens, pela duração e na população a ser estudada.*

Para estudos de BD/BE, além de garantir qualidade e segurança dos produtos a serem administrados, os testes *in vitro* fornecem garantias mais robustas de que o estudo *in vivo* não falhará por problemas farmacotécnicos, evitando-se assim a condução de estudos ao acaso, que em se apresentando resultados negativos, terão que ser repetidos, submetendo-se assim uma nova população de voluntários, relegando-se a dignidade inerente à pessoa humana.

Este assentamento de necessidade de fundamentação técnico-científico preteritamente à experimentação *in vivo* também já foi razão de inadimplemento pelos centros de BD/BE.

A falta de embasamento técnico (estudos *in vitro*) ou ético (Parecer do CEP) para a condução de estudos de BD/BE causava um dilema durante a avaliação destes estudos, pois: a) A reprovação de um estudo com resultados positivos (Bioequivalente) implicaria em submeter novos voluntários a realização de outro estudo, o que contraria a resolução 196/96 que diz que a condução de ensaios clínicos deve oferecer possibilidades de responder a incertezas e que o conhecimento não possa ser obtido por outros meios. b) A aprovação de um estudo

com resultados positivos implicaria em aceitar um estudo que foi conduzido com desvios éticos.<sup>(24)</sup>

Neste sentido, a necessidade de ajuntamento de Parecer favorável do CEP e Certificado de Esclarecimento previamente ao cadastramento de voluntários para início da etapa clínica contribuiu para um eficaz mecanismo de regulação ética e técnica.

### 2.5.3.1 O CNVB/Sineb como Sistema de Vigilância em Saúde

A Vigilância Epidemiológica consiste num sistema de coleta, análise e disseminação contínua de informações relevantes para a prevenção e o controle de um problema de saúde pública. Na base do sistema, existe a “monitorização” de agravos a saúde: são as observações acumuladas que formam um banco de dados sobre determinadas situações de saúde que afetam a população. Sobre esta base, apóia-se um processo de análise e interpretação, realizado por pessoal especializado, de modo que resulte na disseminação de informações para aqueles que necessitam conhecê-la, ao lado de recomendações, e mesmo ações, para possibilitar um efetivo “controle” da situação.

O retorno das informações ou “feedback” fornece ao centro de controle subsídios para o procedimento de correções adaptativas do curso dos processos.<sup>(49)</sup>

Para o ministério da saúde, a vigilância epidemiológica é o conjunto de atividades que proporcionam a informação indispensável para conhecer, detectar ou prever qualquer mudança que possa ocorrer nos fatores condicionantes do processo saúde-doença, com a finalidade de recomendar e adotar oportunamente as medidas indicadas que levem à prevenção e ao controle.

O banco de dados do CNVB/Sineb funcionará como um elemento fundamental no sistema de vigilância, um mecanismo de alerta continuado sobre a incidência e prevalência de determinadas situações de saúde relacionadas à estudos e voluntários de estudos de Bioequivalência.

A coleta, análise e interpretação, de forma contínua e sistemática, de dados sobre saúde, são essenciais ao planejamento, implementação e avaliação das práticas de saúde pública, ao lado de disseminação oportuna das informações para aqueles que necessitam conhecê-las. O elo final da cadeia de eventos que compõe

a vigilância epidemiológica consiste na aplicação das informações para prevenção e controle. Um sistema de vigilância inclui capacidade operacional de coleta de dados, sua análise e disseminação para subsidio ao desenvolvimento de programas da saúde. <sup>(54)</sup>

### 3 OBJETIVOS

A pesquisa teve como objetivos:

1) Discutir a aplicação dos referenciais bioéticos da pesquisa clínica tradicional aos estudos clínicos de bioequivalência.

2) Discutir formas de regulação em estudos de BD/BE.

3) Delinear qualitativamente e quantitativamente o perfil da população de sujeitos de pesquisa que se voluntariam para participar de estudos de BD/BE.

4) Avaliar grau de satisfação dos usuários do setor regulado referente ao Sineb/CNVB e às informações disponíveis neste sistema.

## 4 MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa analítico-descritiva de caráter exploratório, utilizando para coleta de dados um questionário auto-preenchido com 25 questões fechadas e abertas (Apêndice A). O inquérito teve extensão nacional, sendo a amostragem tipo censo, com submissão via e-mail aos coordenadores dos 26 centros de bioequivalência certificados do Brasil que realizaram estudos de BD/BE durante o ano de 2009. O estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Brasília anteriormente ao seu início, conforme Anexo 02, bem como o TCLE (Apêndice B).

O Inquérito foi o método utilizado para a coleta de dados, sendo muito utilizado em diversos estudos epidemiológicos, fornecendo informações importantes sobre a frequência e a distribuição de um evento. O questionário utilizado foi composto de 25 questões, que abrangeu duas vertentes de avaliação: uma bioética e outra técnica.<sup>(55)</sup>

Além de levantamento e revisão bibliográfica de trabalhos relevantes relacionados ao objeto de ação, foram analisadas informações contidas nos relatórios de inspeção a centros de bioequivalência e em exigências técnicas de estudos, disponíveis nos bancos de dados da Anvisa, e dados cadastrados no CNVB e Sineb, fornecidos pelos Centros.

### 4.1 DELINEAMENTO BIOÉTICO E MERCADOLÓGICO

Esta vertente da pesquisa avaliou questões mercadológicas e fez um levantamento de informações referentes ao perfil dos voluntários e à peculiaridades de estudos de BD/BE. Determinou ainda a impressão do setor regulado quanto a aspectos normativos e técnicos da condução dos estudos de BD/BE.

#### 4.1.1 Referenciais Bioéticos

Nesta parte da pesquisa buscou-se fazer uma avaliação da aplicabilidade dos referenciais bioéticos de Beneficência, Não-maleficência, Justiça e Autonomia da pesquisa clínica tradicional aos estudos clínicos de bioequivalência. De forma ampla, considerou-se os aspectos práticos da pesquisa clínica e seus impactos sobre o sujeito de pesquisa. Fez-se uma caracterização dos estudos de BD/BE quanto ao seu enquadramento como uma pesquisa clínica tradicional, seguindo-se por uma avaliação de pontos críticos que afetam os princípios básicos da pesquisa clínica:

- a) Quanto ao princípio da autonomia, destacou-se aspectos do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e da influencia da vulnerabilidade dos voluntários. Fez-se ainda um levantamento quanto ao oferecimento de “bonificação” e quanto à taxa de desistência de voluntários após leitura do TCLE em estudos de BD/BE.
- b) Quanto ao princípio da não-maleficência, discutiu-se requisitos de testes pré-estudos de equivalência farmacêutica (*in vitro*) e sistematização de cobertura indenizatória para casos de efeitos adversos e/ou danos.
- c) Quanto ao princípio de beneficência, tratou-se de temas como a globalização, avaliação de risco e eticidade do pagamento e/ou ressarcimento a voluntários.
- d) Quanto ao princípio da justiça, avaliou-se matérias referentes a conflitos de interesse, relevância social nos estudos de BD/BE, gestão dos bônus e ônus provenientes da pesquisa, dentre outras.

Averiguou-se também o intervalo de tempo utilizado como repouso de participação entre estudos. O intervalo utilizado antes da implantação do Sineb e qual intervalo era considerado como sendo o ideal também foram avaliados. Ofereceu-se as seguintes opções de resposta: a) 1 ano, baseado na exigência da resolução 251/97, b) 6 meses, baseado na determinação da RDC 34/08, e c) 4 e 3 meses, baseado na RDC 153/03.

Avaliou-se a apreciação e opinião dos centros de BD/BE quanto: 1) à qualidade do trabalho executado pelos CEP's e pela Anvisa, 2) ao arcabouço normativo ético e técnico, referente à temática Bioequivalência, no Brasil, 3) à influência do sistema (CNVB/Sineb) no controle da profissionalização dos voluntários. Estas questões, em que se objetivou avaliar a satisfação do usuário

referente a um determinado parâmetro, utilizaram-se de uma escala de “Muito Bom, Bom, Regular e Ruim”.

Buscou ainda apontar e destacar a relevância dos ensaios clínicos de bioequivalência como parte importante da pesquisa clínica nacional.

#### **4.1.2 Aspectos Mercadológicos**

Quanto às questões mercadológicas, buscou-se determinar: 1) o valor de ressarcimento médio recebido pelos voluntários dos estudos e se houve necessidade de aumento após a implantação do Sineb 2) o custo para a realização de um estudo de bioequivalência, total e por cada uma de suas etapas (clínica, analítica e estatística), 3) o número de estudos internacionais (para patrocinadores estrangeiros) e previsões de aumento para os próximos anos, e 4) a quantidade de voluntários cadastrados nos banco de dados internos dos centros de BD/BE.

Estas informações supracitadas foram coletadas por questionários, contudo, diversas outras informações foram extraídas do próprio Sineb/CNVB, tais como: 1) o número de voluntários participantes de estudos, 2) o número de estudos conduzidos, 3) a participação dos centros na condução dos estudos, 4) a participação de patrocinadores nos estudos conduzidos, 5) os índices de aprovação/reprovação de estudos de BD/BE, 6) a participação dos centros na produção nacional de estudos de BD/BE, 7) a distribuição da produção por região/cidade, 8) a distribuição de estudos durante os meses do ano, dentre outros.

#### **4.1.3 Regulação Ética**

Analisou-se o papel desempenhado pelos órgãos responsáveis pelo controle ético e técnico (CEP's, Conep, Anvisa, etc.), além de aspectos referentes a seu funcionamento e estruturação. Fez-se ainda um levantamento quanto à frequência de visitas e/ou inspeções efetuadas pelo CEP e/ou Conep.

Discorreu-se sobre a importância de algumas ferramentas de regulação ética e técnica desenvolvidas e utilizadas pela Anvisa, tais como do processo de inspeção/certificação e do CNVB/Sineb.

#### 4.1.4 Perfil dos Voluntários

O delineamento do perfil dos voluntários abrangeu diversas condições sociais, com a oferta de opções de respostas pré-definidas. 1) a condição de escolaridade foi avaliada pela distribuição percentual dos voluntários entre a seguinte estratificação: analfabeto, ensino fundamental, ensino médio, ensino superior e pós-graduado; 2) a renda foi avaliada pela seguinte divisão: Desempregado,  $\leq 1$  salário mínimo, 1-3 salários mínimos, 3-5 salários mínimos e  $\geq 5$  salários mínimos; 3) a raça/cor foi categorizada da seguinte forma: branca, preta, amarela, parda e indígena, conforme definições utilizadas pelo Instituto Brasileiro Geografia e Estatística (IBGE).

Ex-presidiários, desempregados, moradores de rua, estudantes e militares, são grupos tradicionalmente considerados como vulneráveis desde tempos antigos. Desta forma, a prevalência e distribuição destas características também foi avaliada, utilizando-se limites pré-estabelecidos ( $\leq 1\%$ ; 1-10%; 10-30%; 30-50% e  $\geq 50\%$ ).

## 4.2 AVALIAÇÃO DO SINEB/CNVB

Os Sistemas de Informações (SIs) são instrumentos capazes de coletar dados e transformá-los em informações úteis para o processo de tomada de decisão. Esses sistemas são fundamentais na disseminação de informações adequadas para os gestores e demais usuários, no entanto, nem sempre os SIs são capazes de fornecer as informações necessárias para o processo de tomada de decisão. Neste sentido, há a necessidade de disponibilização de informações novas, rápidas e altamente confiáveis e os SIs nem sempre são capazes de fornecer essas informações.<sup>(55)</sup>

Para que possíveis deficiências sejam detectadas faz-se necessário um processo de avaliação do Sistema de Informação (SI), visando detectar possíveis falhas que possam comprometer a disponibilização das informações necessárias para a tomada de decisão. Apesar dos SIs serem sistemas complexos, difíceis e caros para desenvolver, complicados para usar, resistentes à mudança e caros para operar e manter, eles às vezes não fazem corretamente o que foram desenvolvidos para fazer.<sup>(55,56)</sup>

O Sineb/CNVB foi implantado com sucesso, contudo, há a necessidade de avaliarmos a aceitabilidade as informações disponibilizadas, bem como do próprio sistema, pelo setor regulado.

Uma das definições mais simples e abrangente sobre avaliação a considera como um julgamento sobre uma intervenção ou sobre qualquer de seus componentes com o objetivo de auxiliar na tomada de decisões.<sup>(57)</sup>

A tarefa de avaliar é tão necessária quanto complexa. Requer um investimento cuidadoso e consistente, fruto de consenso. É necessário compatibilizar os instrumentos, como acordar o objeto e os objetivos da avaliação, pois a avaliação não é exclusivamente um procedimento de natureza técnica: é antes de tudo uma negociação entre os diferentes atores sociais.<sup>(57)</sup>

Para que as ações reguladoras e o monitoramento de seu "impacto" sejam efetivos, as várias esferas do governo devem dispor de sistemas de informação confiáveis, que abranjam tanto o setor privado quanto o público.

Avaliar a qualidade das ações regulatórias com implicação na saúde é fundamental. O melhor conhecimento do desempenho nos serviços constitui um elemento da maior relevância na progressiva caracterização do que deve ser considerado um sistema desejável e economicamente acessível ao país.<sup>(57)</sup>

A correta avaliação é determinante para definir se a intervenção foi adequada, confiável e válida, ou seja, se foi eficaz, efetiva e eficiente. Estas informações permitem o aprimoramento desta intervenção, bem como fornecem subsídios para sua manutenção, suspensão e/ou interrupção.

A avaliação do sistema CNVB/Sineb pode ser classificada como um estudo Analítico-descritivo. Analítico já que tem o objetivo de investigar em profundidade a associação entre eventos, no intuito de estabelecer explicações para uma eventual relação observada entre eles, e Descritivo, já que também informa sobre a frequência e a distribuição de eventos.

O termo “avaliar” significa determinar, apreciar ou fazer julgamentos. Tem o sentido de determinar o valor ou a quantidade de alguma coisa. A avaliação é útil para definição da “qualidade” de um serviço ou sistema, que é o grau de adequação ou excelência alcançado na execução das ações e serviços.

Pode-se definir as principais características desejáveis na aferição da qualidade de um serviço como sendo: <sup>(46)</sup>

- Eficácia – Capacidade de produzir o efeito desejado, quando o serviço é colocado em condições ideais de uso.
- Efetividade – Capacidade de produzir o efeito desejado, quando em uso rotineiro; é a relação entre o impacto real e o impacto potencial.
- Eficiência – relação entre o impacto real e o custo das ações.
- Acesso – remoção de obstáculos à utilização dos serviços disponíveis.
- Aceitação – fornecimento de serviços de acordo com as normas culturais, sociais e de outra natureza, e com as expectativas dos usuários em potencial.
- Qualidade técnico-científica – a aplicação das ações em acordo com o conhecimento e a tecnologia disponível.

Tais características poderão ser observadas pela avaliação de alguns atributos que conferem a qualidade esperada e necessária a um SI. Segundo adaptações de modelos avaliativos de Zwass, Romney e Souza, as informações disponibilizadas no Sineb/CNVB foram avaliadas, a partir da opinião dos usuários do setor regulado, quanto à adequação às seguintes características: <sup>(55, 59, 58)</sup>

- Estar dispostas de forma apropriada (relatórios), ou seja, com um nível de detalhes e formatos apropriados à situação (apresentação);
- Ser completas, ou seja, deve incluir tudo que o usuário precisa saber (completude);
- Ser exatas e confiáveis, ou seja, devem corresponder à realidade e estar livre de erros (confiabilidade), considerando que qualquer banco de dados é passível de conter imperfeições, e se estas estiverem presentes, os indicadores preparados com esse material estarão viciados, pelas mesmas distorções existentes no banco de dados;
- Ser úteis para os atores envolvidos e estejam disponíveis quando necessárias, sem desatualizações (utilidade);

- Ser concisas, ou seja, não incluir elementos desnecessários ou manter dados prolixos e ser objetiva (concisão);
- Ser importantes e relevantes, ou seja, que reduzam incertezas e melhorem a habilidade dos gestores de fazer, confirmar ou corrigir previsões (relevância);
- Ser confidenciais, de forma a assegurar o sigilo de dados e documentos que trazem segredos industriais e daqueles referentes à garantia da integridade dos voluntários (confidencialidade).

Adicionalmente à avaliação das informações disponibilizadas pelo Sineb/CNVB, a avaliação do SI também é importante, devendo verificar aspectos como funcionalidade, interface com o usuário, facilidade de acesso, flexibilidade e uma avaliação do SI como um todo, conforme esquematizado no quadro 04. <sup>(55)</sup>

QUADRO 04: CATEGORIAS DE ANÁLISE E ASPECTOS AVALIADOS.

Categoria de Análise	Aspectos
Avaliação do sistema	Funcionalidade; interface com o usuário; facilidade de acesso; flexibilidade e o sistema como um todo.
Avaliação das informações disponibilizadas no sistema	Apresentação dos relatórios; completude; exatidão/confiabilidade; utilidade; concisão; relevância; consistência e confidencialidade.

Os critérios abordados no Inquérito permitiram avaliar o banco de dados quanto às seguintes características técnicas:

- Simplicidade – em relação á estrutura e á forma de funcionamento.
- Flexibilidade – em adaptar-se a novas necessidades.
- Aceitabilidade – dos centros em participar do sistema.
- Validade – fidedignidade das informações com a real situação.
- Representatividade – os dados devem refletir a situação dos centros de todo o Brasil.
- Oportunidade - que reflete a agilidade da coleta dos dados e do fluxo de informações, de modo que os resultados estejam disponíveis para serem prontamente utilizados.

Também foi avaliada a influência, tanto técnica como bioética, para a sociedade e para o setor regulado de novas ferramentas de controle implantadas pelo sistema, além de peculiaridades de estudos de BD/BE. Esta avaliação permitirá

obter informações que subsidiem a avaliação dos processos de desenvolvimento, implantação e monitoramento do CNVB e Sineb, bem como a importância e repercussão destes sistemas para a sociedade e para o setor regulado.

Por fim, há que se ponderar, durante o processo, que as avaliações nunca são isentas, mas cabe aos atores do processo agir com o maior rigor e ética possíveis, atuando como agentes facilitadores e pedagogos na utilização dos resultados. E, aos avaliados, aplicam-se os mesmos princípios aplicáveis aos avaliadores, ‘monitorando’ e ‘avaliando’ as condições dos programas e sistema de interesse da saúde. <sup>(57)</sup>

Para que o resultado do estudo seja aceito na comunidade científica, alguns pontos foram ser convenientemente tratados no desenvolvimento e aplicação da pesquisa, são eles:

#### 4.3 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram avaliados sob uma abordagem quantitativa e/ou qualitativa, dependendo do tema tratado na questão.

Para algumas questões de natureza ética, onde o objetivo foi avaliar a frequência de ocorrência, utilizou-se limites pré-estabelecidos ( $\leq 1\%$ ; 1-10%; 10-30%; 30-50% e  $\geq 50\%$ ). Para situações em que se objetivou avaliar a satisfação do usuário referente a um determinado parâmetro, utilizou-se uma escala de “Muito Bom, Bom, Regular e Ruim”, considerando-se como critério de aceitabilidade (aprovação) os aspectos que tiveram respostas “Muito Bom” ou “Bom”.

Para fins de referenciamento mundial, os dados referentes à aspectos financeiros foram apresentados na moeda nacional (Real) e com a respectiva conversão em dólar americano – United State Dolar - (USD\$). Utilizou-se a cotação do dia da aplicação do questionário 24/02/2010 (1,826).

A avaliação dos resultados foi feita de formas distintas, conforme a natureza das informações. As perguntas de natureza ética abrangeram somente os 14 centros que realizam a etapa clínica dos estudos de BD/BE, já para as questões de natureza técnicas gerais e/ou referentes ao sistema de informação foram consideradas as respostas de todos os centros de BD/BE.

Uma dificuldade de interpretação das perdas, na amostra, reside em que elas podem estar diretamente relacionadas ao objeto de estudo. Não somente a quantidade de perdas é importante, mas também a sua qualidade. Como a produtividade dos centros de Bioequivalência cadastrados no CNVB/Sineb varia bastante, às respostas de centros com alta atividade terão uma ponderação e representatividade maiores dentro do grupo amostral.

As respostas foram analisadas e compiladas de duas formas: Proporcional e Ponderada. A análise proporcional tratou as respostas com um único peso e a análise ponderada tratou as respostas atribuindo uma ponderação (peso) conforme o nível de representatividade do centro na questão avaliada.

A definição do peso para as questões deu-se da seguinte forma:

Passo 1: o sistema Sineb/CNVB foi dividido em 5 módulos: Cadastro do estudo, da etapa clínica, dos voluntários, da etapa analítica e da etapa estatística.

Passo 2: Computou-se o número de cadastros efetuados por cada centro de BD/BE em cada módulo no ano de 2009.

Passo 3: Calculou-se a representatividade de cada centro por módulo, e no geral.

#### **4.3.1 Conflitos de Interesse**

Variáveis confundidoras dizem que um resultado pode ser imputado, total ou parcialmente, a algum fator não levado em consideração no decorrer do estudo, ou seja, um fator confundidor pode fazer aparecer ou desaparecer uma associação e superestimar ou subestimar o verdadeiro resultado.

Partido das premissas de que a avaliação é um dispositivo de produção de informação e, conseqüentemente, é fonte de poder para os atores que a controlam, e que apesar de ser uma ferramenta de extrema importância, não é uma verdade absoluta, muitos são os interessados em seus resultados. Neste momento que a legitimidade da avaliação é questionada, devido aos conflitos de interesses. <sup>(3)</sup>

Os pesquisadores/avaliadores, apesar dos mecanismos de limitação da subjetividade, não são isentos no processo, podendo enviesar os resultados. Fatores de caráter pessoal também surgem, como a possibilidade de ampliar seu

prestígio e poder diante da sociedade civil e científica, ou mesmo obter uma promoção funcional.

Os financiadores/investidores comumente vinculam o fornecimento e/ou abastecimento de verbas à um determinado projeto, mediante o sucesso e/ou resultados favoráveis de uma avaliação.

Os Administradores são os responsáveis por garantir a realização de determinados objetivos e/ou efeitos sobre uma situação problemática mediante um projeto de intervenção. A avaliação seria determinante para definir se a intervenção foi adequada, confiável e válida, ou seja, se foi eficaz, efetiva e eficiente. Estas informações deveriam permitir o aprimoramento desta intervenção, bem como, fornecer subsídios que viabilizassem sua manutenção, suspensão e/ou interrupção. Contudo, os objetivos dos Administradores também podem ser direcionados, como atrasar uma decisão, legitimar uma decisão já tomada, ampliar seu poder e controle sobre a intervenção e/ou satisfazer organismos de financiamento. <sup>(3)</sup>

Os usuários, de uma forma geral, é o público alvo de projetos de intervenção e fornecem informações diretas desta aos avaliadores. Para estes a avaliação é uma relação de suas expectativas pelo serviço ou produto com o auferido, municiando os executores de uma retroalimentação de suas ações. Entretanto, usualmente estes fornecem avaliações depreciativas, ou subavaliações, com o intuito de direcionar o sistema coordenativo a promover incrementos dos investimentos para aquela situação, ou mesmo para forçar a extinção deste sistema, quanto o mesmo traz restrições e/ou obrigações para os mesmos. <sup>(3)</sup>

Na interpretação de qualquer estudo epidemiológico, há sempre o problema de variáveis confundidoras, e em termos ideais, elas devem ser identificadas e devidamente neutralizadas. Tentou-se fazer este controle no planejamento da pesquisa (prevenção) e na análise dos dados (ajuste), de forma a fornecer credibilidade ao estudo.

#### 4.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A correta seleção da população do estudo tenta evitar o chamado viés da “amostragem”, “da amostra” ou “da população”. Sua presença, em uma

investigação, tem como consequência produzir estimativas distorcidas da relação entre eventos. <sup>(3)</sup>

No presente estudo, o planejamento da coleta de dados tentou minimizar ou prevenir este viés, já que a amostra investigada corresponde a 100% da população usuária do sistema, podendo o presente estudo ser tratado como um censo.

A capacidade de expressar opiniões, a credibilidade e a percepção quanto ao propósito da investigação intervêm, direta ou indiretamente, na exatidão e validade das respostas. <sup>(3)</sup> Assim sendo, os questionários foram direcionadas a um mesmo profissional na instituição, que no caso, foi o Coordenador.

Outro efeito que pode estar presente no estudo é o da intimidação do entrevistado pelo entrevistador, já que este último trabalha no órgão de controle e regulação do setor sob avaliação (Bioequivalência). Muitos efeitos, como este, não têm como ser evitados, contudo, devem ser considerados na avaliação e interpretação dos dados.

#### 4.5 O INQUÉRITO COMO FERRAMENTA NO PROCESSO AVALIATIVO

A dificuldade de medir resultados em saúde e atribuí-los às ações dos Sistemas de Saúde reside no fato de que esses resultados podem estar influenciados por diversos outros fatores externos aos sistemas de serviços de saúde. Assim sendo, a escolha da melhor ferramenta de avaliação é um ponto crucial no processo avaliativo. <sup>(57)</sup>

Quando avaliamos um Sistema de Saúde, tentando identificar seu impacto sobre a população, estamos fazendo um estudo epidemiológico, pois a epidemiologia é o ramo da saúde que estuda, na população, a ocorrência, a distribuição e os fatores determinantes dos eventos relacionados com a saúde. <sup>(3)</sup>

O conhecimento de fatores determinantes permite a aplicação de medidas direcionadas a alvos específicos, cientificamente identificados, que resulta em aumento da eficácia das intervenções. A sistemática predominante de raciocínio, em epidemiologia, é própria da lógica indutiva, mediante a qual, partindo-se de certo número de dados, estabelece-se uma proposição mais geral. <sup>(3)</sup>

São inúmeras as ferramentas para a coleta de dados, e o Inquérito é uma delas, sendo muito utilizado em diversos estudos epidemiológicos, fornecendo informações importantes sobre a frequência e a distribuição de um evento. <sup>(3)</sup>

Para que o inquérito alcance sucesso, ou seja, que os objetivos da investigação sejam alcançados, há a necessidade de um instrumento adequado (questionário) para coleta de dados, e é nesta condição que a reprodutibilidade e a validade das informações obtidas poderão ser definidas. O rigor e os critérios utilizados na definição dos quesitos que serão incluídos ou retirados do instrumento contribuíram para a reprodutibilidade e a validade deste. <sup>(3)</sup>

O tipo de inquérito utilizado poderia ser definido pela forma: questionário auto-preenchido via e-mail, com questões fechadas: nas quais há limite de alternativas a serem assinaladas, pela extensão: nacional, pela base de dados utilizada: institucional e pela técnica de submissão: interrogatório.

#### **4.5.1 A Adequada Aferição dos Eventos e a Adequada Expressão dos Resultados**

Neste tipo de estudo, os vieses ou fatores de confundimento, comumente designados como “variáveis externas” ou “extrínsecas”, têm de ser neutralizadas, de modo que não venham a confundir a interpretação da relação entre os dois eventos principais investigados.

Os vieses de “aferição”, “informação” ou “observação” referem-se a erros sistemáticos de aferição. A suspeita de sua presença significa que os resultados encontrados numa investigação podem estar distorcidos, de alguma maneira, quer para mais, quer para menos, em relação ao seu valor real. Isso inviabilizaria a correta aferição do evento. <sup>(3)</sup>

Para evitar esse tipo de desvio, o planejamento do questionário foi feito de forma criteriosa, tentando-se dar precisão e clareza na definição dos eventos a serem avaliados e coletados, além do uso de indicadores apropriados para expressar os eventos.

Em um dos tipos de vieses de aferição, o do instrumento de coleta de dados, a qualidade da informação produzida está diretamente relacionada ao instrumento

empregado para coleta de dados (questionário). A adoção de definições objetivas dos eventos e procedimentos estritos de conduta durante o processo de aferição permitirá minimizar o efeito denominado “halo” ou “auréola”, que está relacionado ao observador, ou condutor do inquérito. <sup>(3)</sup>

O contexto em que os questionários são aplicados e quem os responde, interferem na qualidade dos resultados obtidos. O viés advindo do uso de informante inadequado, ou efeito “proxy”, fragiliza as informações obtidas, e apesar da facilidade operacional, ela induz a sub-notificações e não-representatividade dos resultados. Por esse motivo os questionários foram direcionados à um mesmo profissional na instituição, no caso, aos coordenadores dos centros, considerando que a capacidade de expressar opiniões, a credibilidade e a percepção quanto ao propósito da investigação intervêm, direta ou indiretamente, na exatidão e validade das respostas. <sup>(3)</sup>

## 5 RESULTADOS

Dos 23 centros nacionais de BD/BE certificados, 10 (43,5%) responderam ao questionário enviado, sendo estes responsáveis por 60,6% das informações inseridas no Sineb em 2009.

Dos 14 centros nacionais de BD/BE certificados que realizam a etapa clínica dos estudos, 8 (57,1%) responderam ao questionário enviado, sendo estes responsáveis por 55,8% dos estudos clínicos conduzidos em 2009.

Durante o ano de 2009, 353 estudos foram corretamente cadastrados e tiveram o CNVB e a etapa clínica devidamente concluídos. Destes 353, 271 (76,8%) tiveram a etapa bioanalítica devidamente concluída, e destes 271, 236 (66,9%) tiveram a etapa estatística devidamente concluída.

Os respondentes ao presente estudo foram responsáveis por 57,2% (202) dos 353 estudos cadastrados, por 55,8% (197) dos 353 cadastros de voluntários, por 55,8% (197) das 353 etapas clínicas conduzidas, por 66,8% (181) das 271 etapas bioanalíticas realizadas e por 67,4% (159) das 236 etapas estatísticas conduzidas.

Considerando que uma maior participação infere um maior uso do sistema, os pesos das respostas de cada centro respondente foram definidos conforme a proporção de sua representatividade na condução das etapas dos estudos de BD/BE realizados e concluídos em 2009, podendo ser verificados na tabela 02. Quanto à representatividade pela condução de etapas clínicas, verifica-se que apenas três centros foram responsáveis por 47,6% da produção nacional em 2009, o que demonstra uma concentração da atividade. A etapa estatística foi a mais bem representada, correspondendo a 67,4% da produtividade nacional.

Tabela 02 - Representatividade dos centros de BD/BE participantes do estudo segundo critérios de completude de etapas conduzidas, Brasil, 2010.

MÓDULO	CADASTRO		CNVB		CLÍNICA		ANALÍTICA		ESTATÍSTICA		GERAL
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	%
Centro A	100	28,3%	100	28,3%	100	28,3%	88	32,5%	83	35,2%	30,5
Centro B	2	0,6%	2	0,6%	2	0,6%	X	X	X	X	0,3
Centro C	1	0,3%	1	0,3%	1	0,3%	0	0,0%	X	X	0,2
Centro D	0	0,0%	X	X		0,0%	4	1,5%	X	X	0,3
Centro E	8	2,3%	8	2,3%	8	2,3%	7	2,6%	7	3,0%	2,5
Centro F	39	11,0%	34	9,6%	34	9,6%	32	11,8%	35	14,8%	11,4
Centro G	34	9,6%	34	9,6%	34	9,6%	1	0,4%	25	10,6%	8,0
Centro H	13	3,7%	13	3,7%	13	3,7%	14	5,2%	8	3,4%	3,9
Centro I	5	1,4%	5	1,4%	5	1,4%	0	0,0%	1	0,4%	0,9
Centro J	0	0,0%	X	X	X	X	35	12,9%	X	X	2,6
Total	202	57,2%	197	55,8%	197	55,8%	181	66,8%	159	67,4%	60,6

## 5.1 PESQUISA CLÍNICA DE BD/BE

Durante a avaliação dos TCLE para estudos de BD/BE, seja em uma inspeção ou na análise de protocolo/estudos, verifica-se que, não raramente, o ressarcimento encontra-se vinculado à participação integral no estudo, tornando-se uma forma de coação e intimidação à participação, perdendo-se assim sua independência e caráter de manifestação de autonomia plena.

Os resultados deste trabalho possibilitaram confirmar a prática de mecanismos de “fidelização” dos voluntários às pesquisas de BD/BE. Verificou-se que 60% dos centros clínicos que participaram da pesquisa possuíam algum mecanismo que poderia interferir na decisão do voluntário em continuar ou não num estudo de BD/BE, conforme verifica-se na figura 07.

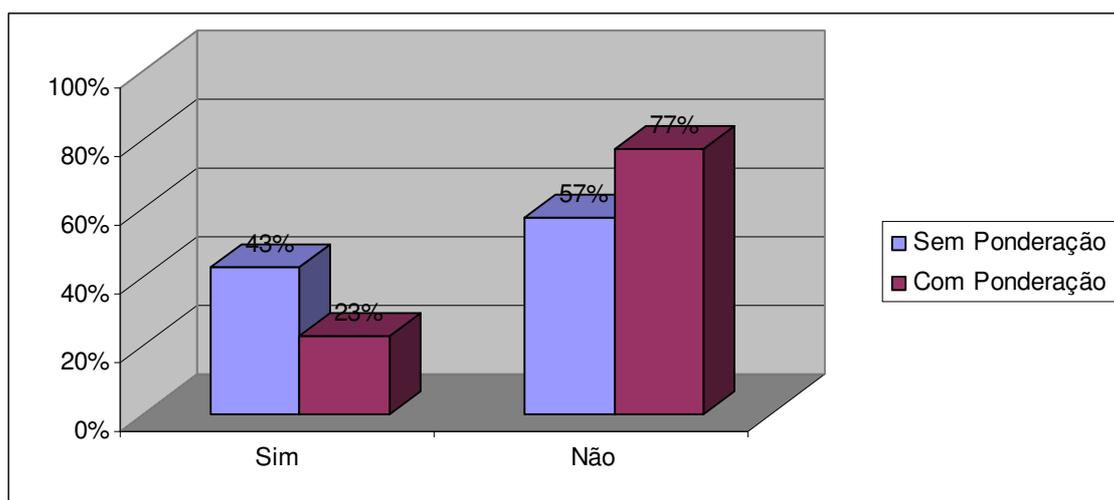


Figura 07: Proporção de centros de BD/BE que oferecem “bonificação” aos voluntários.

A prática de “bonificação” consiste em oferecer alguma vantagem adicional ao voluntário para que este permaneça na pesquisa até sua conclusão. No presente trabalho foram relatadas situações onde o voluntário que participasse de metade do estudo receberia somente 33% do valor do ressarcimento, ou seja, o ressarcimento não era proporcional ao tempo e desgaste despendido, mas sim à participação integral no estudo. Também foi citado o oferecimento de cestas básicas para aqueles que concluíssem o estudo, além de casos mais graves onde somente fazia jus ao ressarcimento aqueles que concluíssem o estudo.

É importante salientar que todos os tipos de bonificação relatados pelos centros avaliados foram devidamente autorizados, ou até mesmo sugeridos, pelos CEP's responsáveis pela avaliação dos protocolos.

Retomando o processo de informação previa ao estudo, estudos clínicos convencionais, ou seja, aqueles que visam a avaliação de novas drogas e/ou métodos diagnósticos, a taxa de desistência é de cerca de 50% após o processo de informação, enquanto que para estudos de bioequivalência, a taxa de desistência média ponderada verificada neste trabalho ficou em 16%, conforme figura 08. Em estudos convencionais, quanto mais completo e eficaz o processo de fornecimento de informações maior é a recusa, o que pode ter um comportamento inverso para estudos de bioequivalência, onde, quanto melhor é o processo de informação maior é a adesão. <sup>(5)</sup>

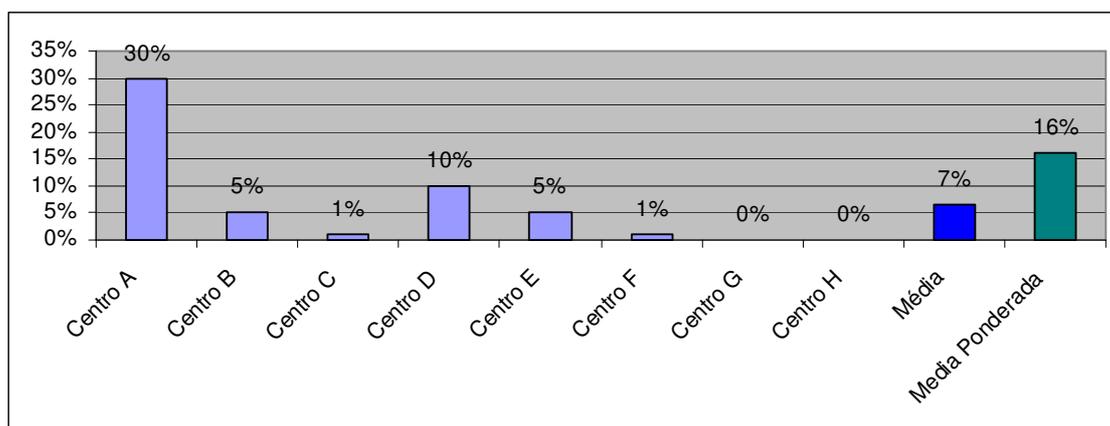


Figura 08: Taxa de desistência de voluntários após a leitura do TCLE.

Pelo presente estudo averiguou-se que o valor médio de ressarcimento para voluntários de estudos tradicionais de BD/BE (cross over / 2x2) é de R\$527,00 (USD\$288,06), conforme levantamento mostrado na figura 09.

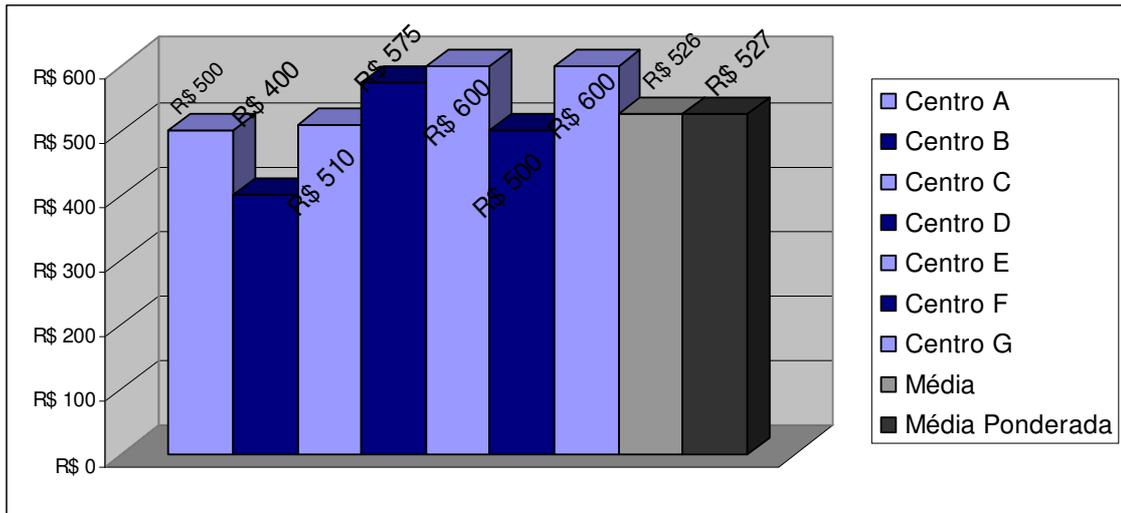


Figura 09: Valor de ressarcimento para voluntários de estudos de BD/BE.

Conforme apresentado na figura 10, constatou-se também que o custo de um estudo de BD/BE é em torno de R\$160.000,00 (USD\$84.720,70). Considerando o custo médio de um estudo, o pagamento de voluntários (R\$526,00 (USD\$288,06) x 27 voluntários) representa cerca de R\$14.200,00 (USD\$7.776,56), ou seja, 10% do custo total do estudo.

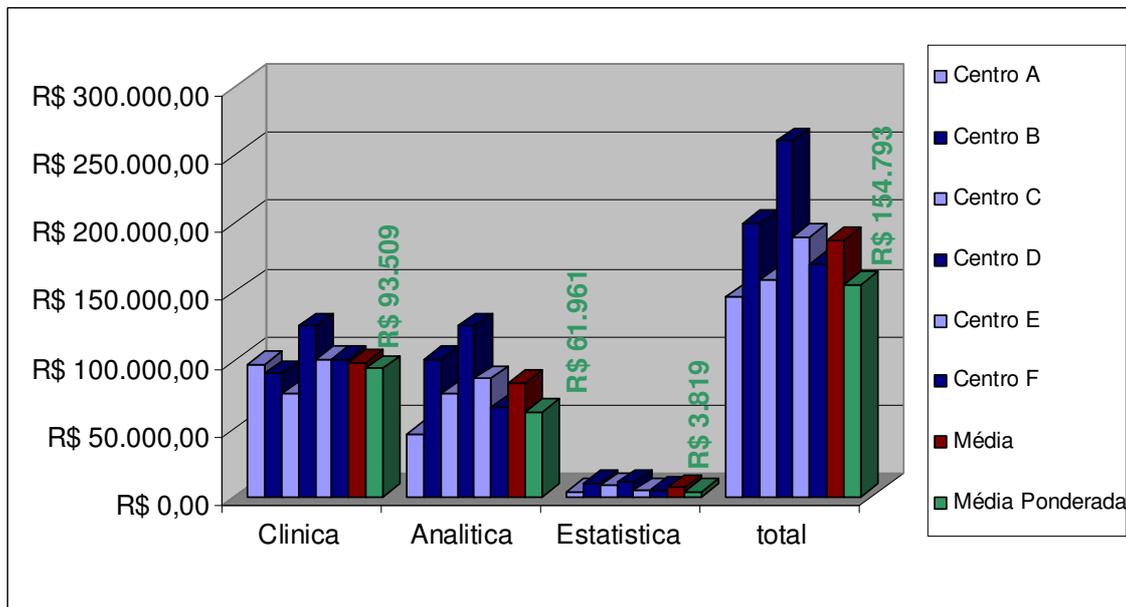


Figura 10: Custo da realização de estudos de BD/BE.

Quanto ao arcabouço normativo ético no Brasil, os Centros de BD/BE o consideraram adequado, conforme demonstrado na figura 11.

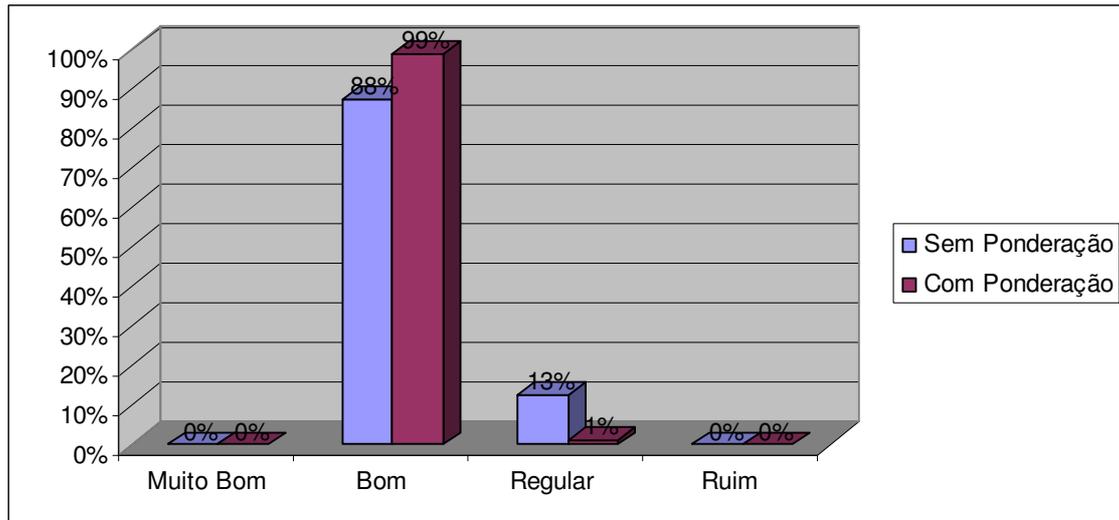


Figura 11: Avaliação do arcabouço normativo ético do Brasil pelos centros de BD/BE.

De forma semelhante, a avaliação da estrutura normativa técnica referente à temática de Bioequivalência do Brasil obteve avaliação positiva, com aprovação superior a 70%, conforme demonstrado na figura 12.

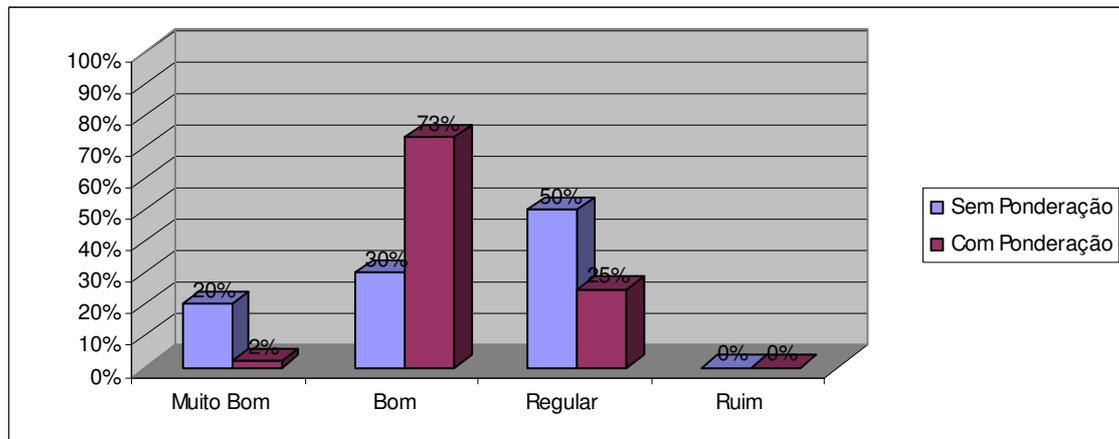


Figura 12: Avaliação do arcabouço normativo técnico referente à temática de Bioequivalência do Brasil.

Segundo a avaliação dos centros de BD/BE, o trabalho executado pelos CEP's, referente a protocolos de Bioequivalência é adequado, obtendo aprovação de 100% dos respondentes, conforme evidenciado na figura 13. De forma similar, o trabalho executado pela Anvisa, referente à temática de Bioequivalência, também obteve alto índice de aprovação (98%), vide figura 14. Tais avaliações inferem um adequado potencial técnico das entidades envolvidas na regulação da matéria BD/BE no Brasil.

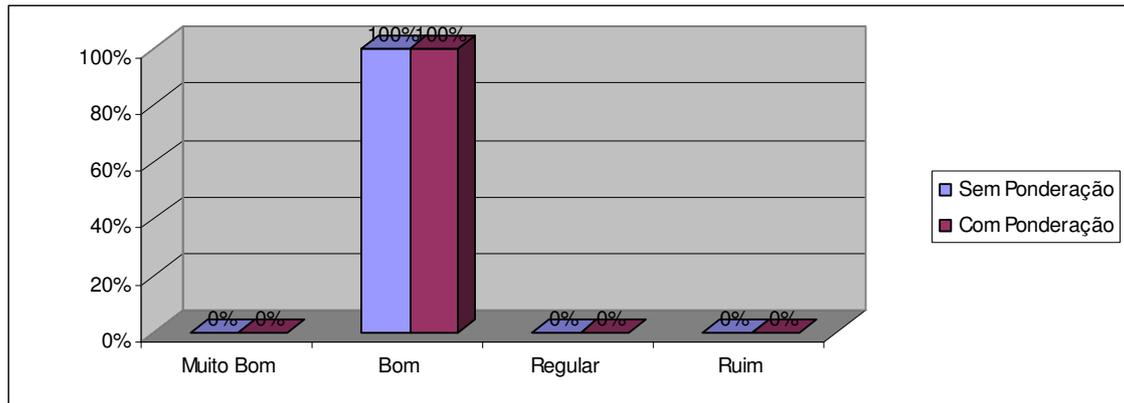


Figura 13: Avaliação do trabalho executado pelos CEP's, referente a protocolos de Bioequivalência.

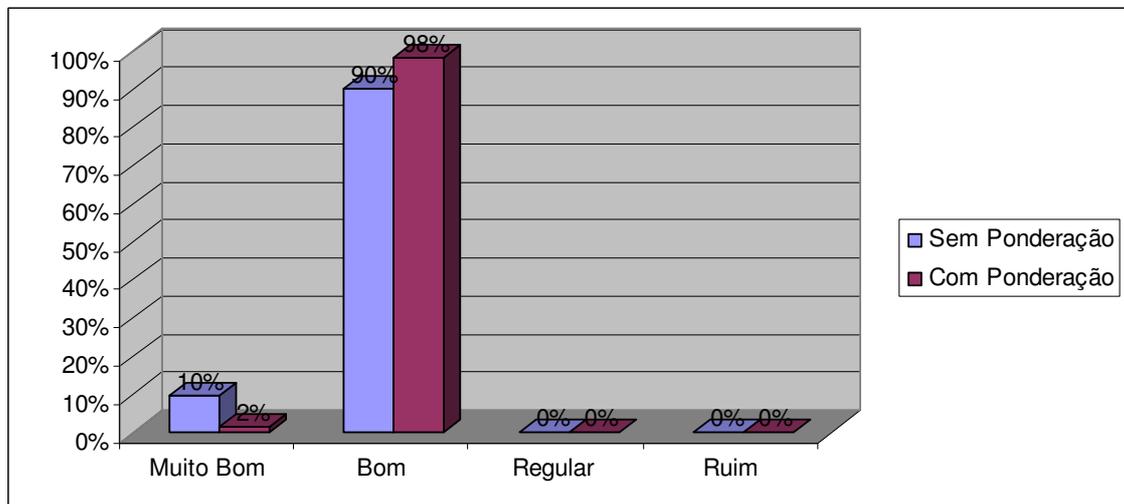


Figura 14: Avaliação do trabalho executado pela Anvisa, referente à temática de Bioequivalência.

Apesar da boa avaliação, o acompanhamento dos Centros de BD/BE realizado pelos CEP's é feito por meio de relatórios. Segundo o resultado obtido deste trabalho, as visitas, inspeções e/ou monitoria de estudos *in loco* por CEP's acontecem, mas com pouca frequência. Dos centros avaliados, cerca de 50% nunca receberam qualquer visita de CEP e/ou Conep, conforme averiguado pela figura 15.

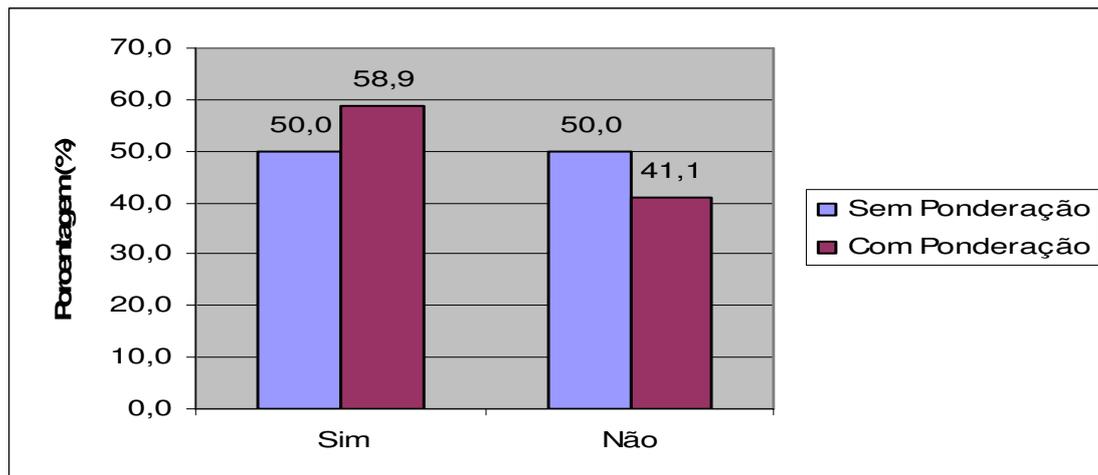


Figura 15: Proporção de centros de BD/BE que já tiveram visita e/ou inspeção pelo CEP e/ou Conep.

Dos centros de BD/BE que tiveram visitas/inspeções, estas foram numa média de duas, conforme demonstrado na figura 16.

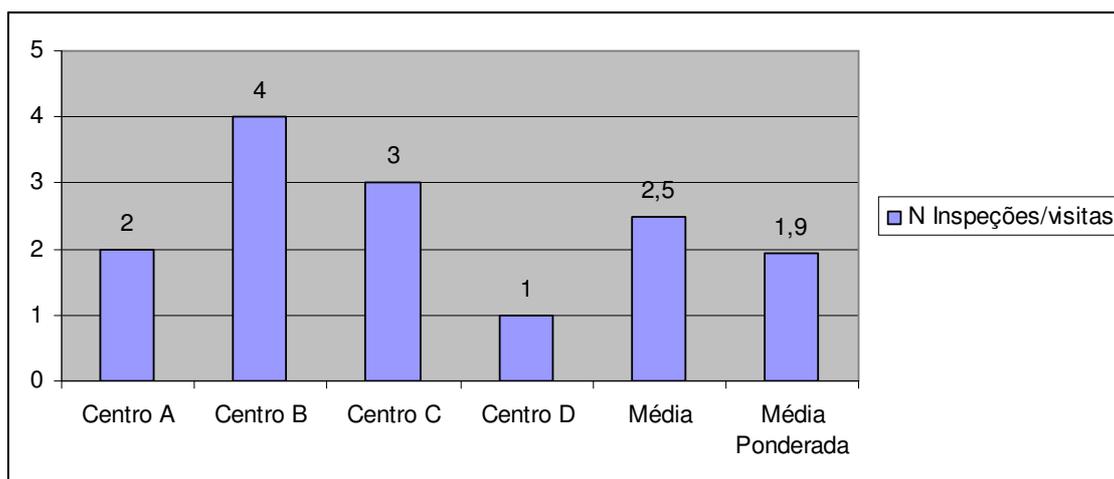


Figura 16: Número de inspeções/visitas dos Comitês de ética (CEP/Conep) a centros de BD/BE.

A garantia que um centro possui condições técnicas suficientes aumenta as garantias de que uma gama de voluntários não serão expostos a riscos desnecessários. Apesar de todo o esforço na tentativa de assegurar um grau de proficiência adequado aos centros de BD/BE, ainda é alto o número de estudos que falham em demonstrar resultados positivos nos testes de BD/BE, conforme demonstrado na Figura 17.

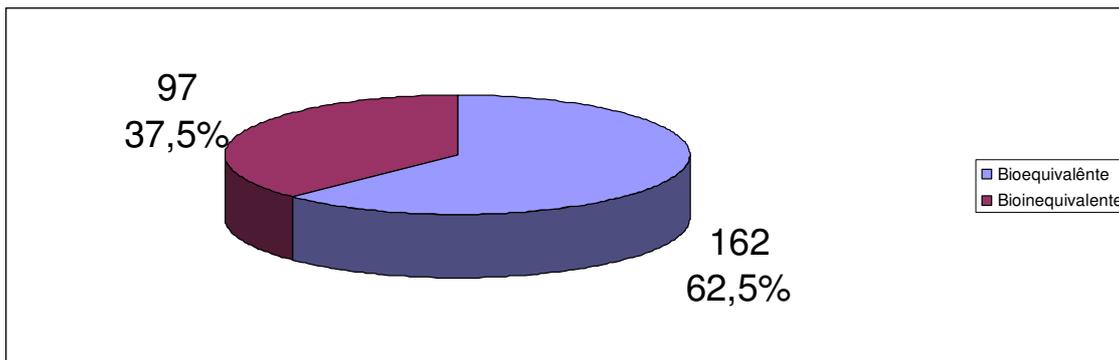


Figura 17: Resultados de estudos de BD/BE concluídos - 2009

Muitos dos estudos de BD/BE (37% em 2009) concluem pela bioinequivalência das formulações, o que impede a comercialização destas formulações pela conseqüente impossibilidade de intercambialidade dos medicamentos.

Em caso de conclusão positiva dos estudos pelos centros de BD/BE, estes ainda são submetidos à avaliação da Anvisa. Em média, 15% dos estudos submetidos à Anvisa são indeferidos, assim sendo, cerca de 24 dos 162 a serem submetidos provavelmente serão indeferidos, o que corresponde a 9% do total de estudos, conforme demonstrado na figura 18.

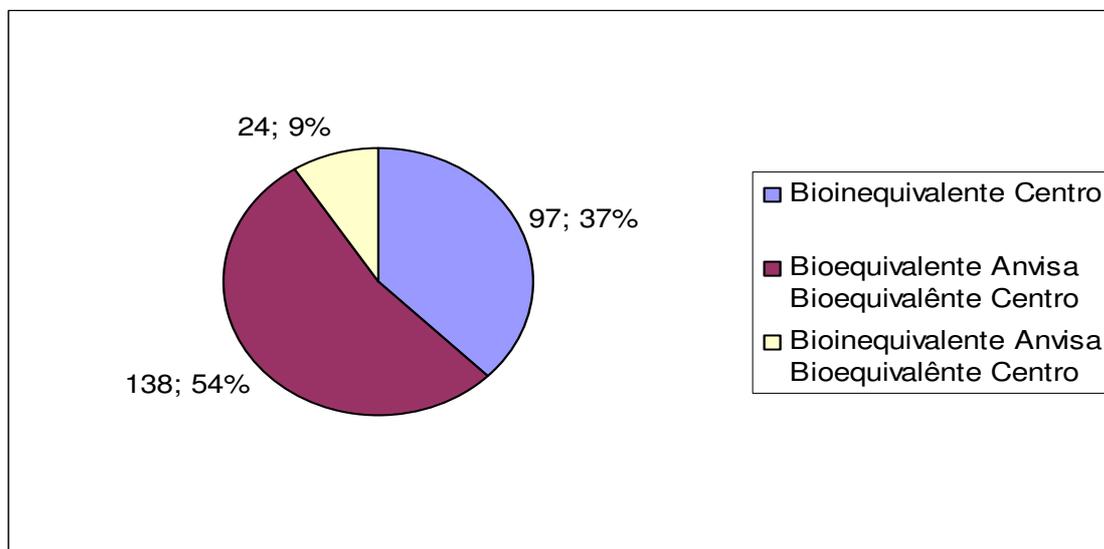


Figura 18: Proporção média de reprovação de estudos de BD/BE pela Anvisa

Pelo exposto, cerca de metade dos estudos de BD/BE realizados no Brasil (46%) são indeferidos. Este alto percentual de bioinequivalência poderia ser devido a problemas farmacotécnicos da forma farmacêutica, contudo, a maioria das reprovações de estudos feitas pela Anvisa é decorrente de procedimentos indevidos de condução, que poderiam ser evitados pela correta adesão ao cumprimento de

Boas Práticas. As avaliações/inspeções *in loco* contribuiriam para garantir o seguimento de Boas Práticas clínica, analítica e estatística, evitando-se assim centenas de estudos desnecessários.

Pelo presente estudo, averiguou-se que antes da implantação do Sineb/CNVB, dos centros avaliados, mais de 87% utilizavam 3 meses como intervalo para participação em diferentes estudos, representando mais de 97% dos estudos conduzidos pelo grupo estudado, conforme figura 19.

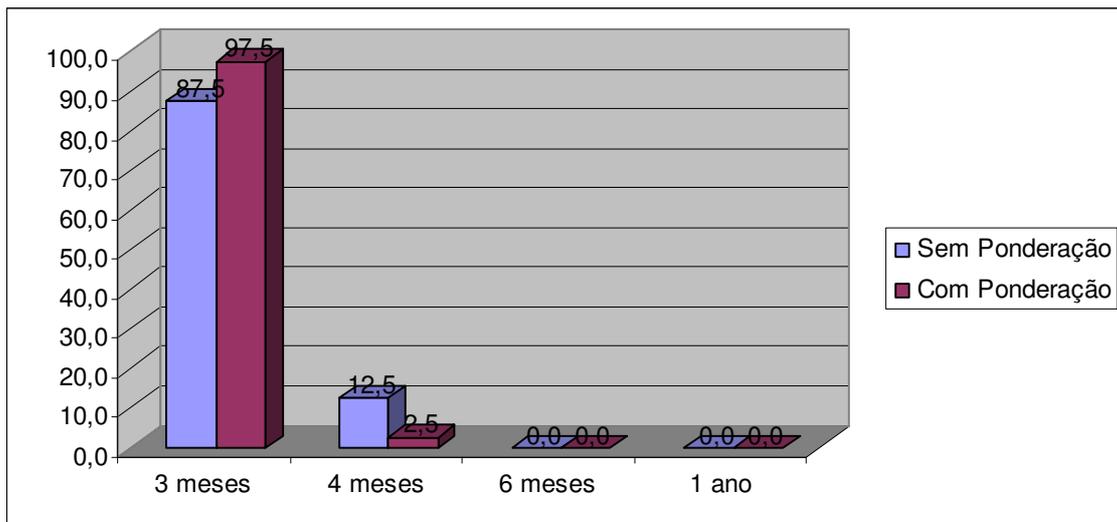


Figura 19: Intervalo de tempo utilizado para a participação de um mesmo voluntário em diferentes estudos antes do Sineb/CNVB.

Quanto aos 6 meses estabelecidos, pela RDC 34/08, como o intervalo mínimo de repouso para a participação em diferentes estudos, este ponto ainda não está bem aceito pelo setor regulado, considerando que a maioria dos centros (75%) ainda consideram o intervalo de 3 meses (intervalo utilizado anteriormente à norma) o ideal ou mais adequado aos estudos de BD/BE, conforme demonstrado na figura 20. Contudo quando se considera a ponderação, a proporção daqueles que optaram pelo intervalo de 6 meses se equipara ao de 3 meses, o que demonstra que ainda não há uma harmonização quanto ao tema.

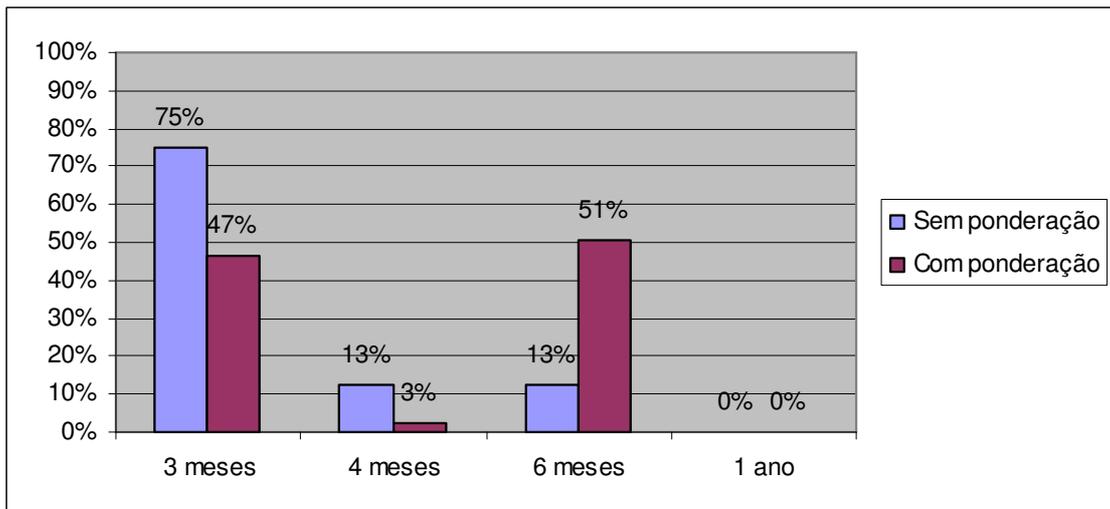


Figura 20: Intervalo de tempo considerado mais adequado para a participação de um mesmo voluntário em diferentes estudos.

As novas diretrizes e limitações introduzidas pela RDC 34/08 acarretaram algumas mudanças na rotina dos centros, e dentre estas, a necessidade de aumento no valor pago aos voluntários por ressarcimento, que foi relatado por cerca de 1/3 dos centros, conforme demonstrado pela figura 21.

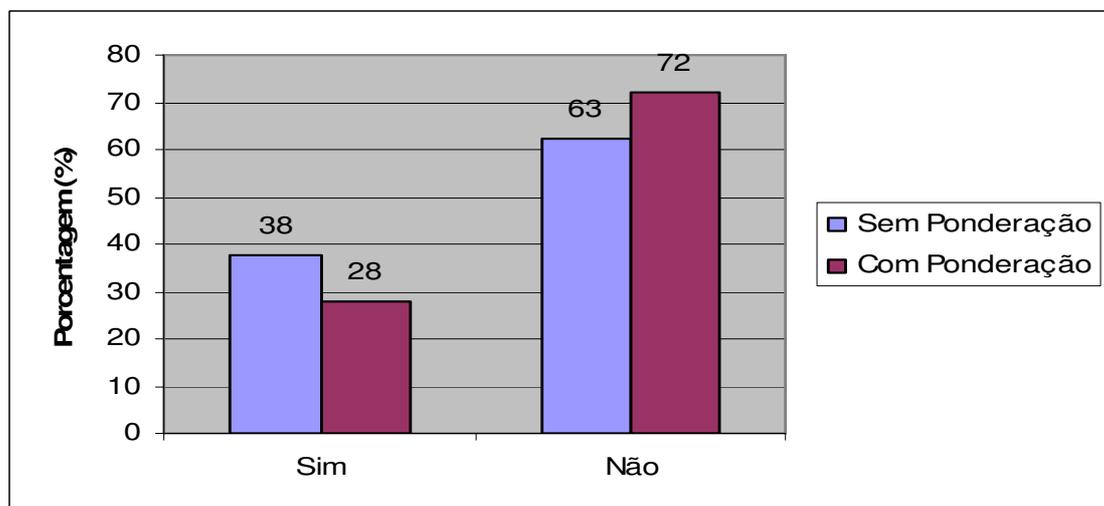


Figura 21: Proporção de centro que tiveram que aumentar o valor do ressarcimento após a implantação do Sineb/CNVB.

Apesar do impacto nos costumes e rotinas dos centros, 100% dos pesquisados entrevistados aprovaram a ferramenta do Sineb/CNVB como útil no controle da profissionalização dos voluntários, conforme demonstrado na figura 22.

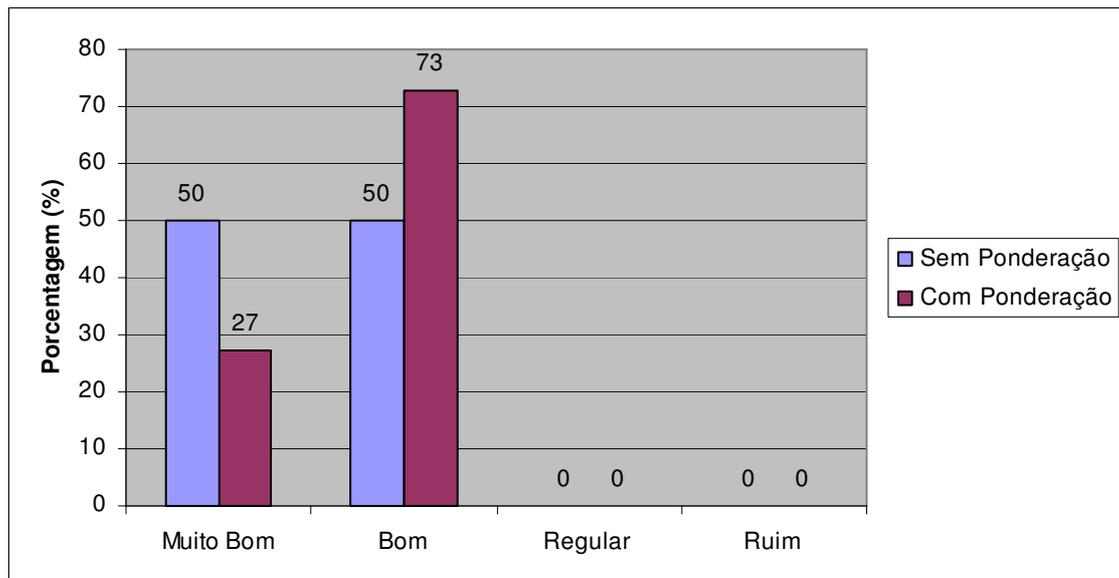


Figura 22: Avaliação da influência do Sineb/CNVB para o controle da profissionalização de voluntários de pesquisa.

Antes da existência do sistema (Sineb/CNVB), como já esclarecido, não havia nenhum mecanismo de regulação eficaz que impedisse a multi-participação dos voluntários, o presente estudo também buscou avaliar qual a taxa de voluntários vetados durante o processo de recrutamento por já ter participado de pesquisas em outros centros, de forma a avaliar o impacto do controle efetuado pelo sistema.

A figura 23 demonstra a proporção de voluntários excluídos no processo de recrutamento por terem participação em outros estudos, e que foram apontados/denunciados pelo cruzamento de informações feito pelo Sineb/CNVB.

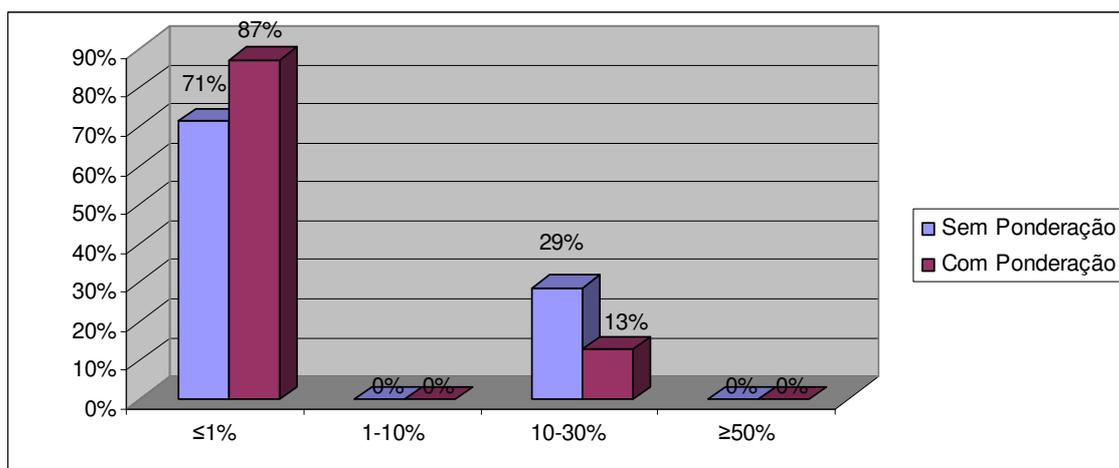


Figura 23: Distribuição de bloqueio de cadastro de voluntários pelo Sineb/CNVB.

## 5.2 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE VOLUNTÁRIOS A ESTUDOS DE BD/BE

A resolução 196/96 prevê que estudos sem benefícios devem possuir condições de serem bem suportadas pelos sujeitos da pesquisa, considerando sua situação física, social e educacional. Assim sendo, o delineamento qualitativo e quantitativo do perfil da população de sujeitos de pesquisa que se voluntariam para participar de estudos de BD/BE é importante, considerando que esta é uma forma que permite caracterizar e/ou identificar possíveis condições de vulnerabilidade. <sup>(24)</sup>

### 5.2.1 Situação Educacional

A situação educacional muitas vezes é ignorada, ou não considerada, nos processos de recrutamento e seleção. O presente trabalho demonstrou que o levantamento da situação educacional somente é realizado em 12,5% dos centros de BD/BE pesquisados, que possuem uma representatividade de cerca de 50% do universo analisado, conforme demonstrado na figura 24.

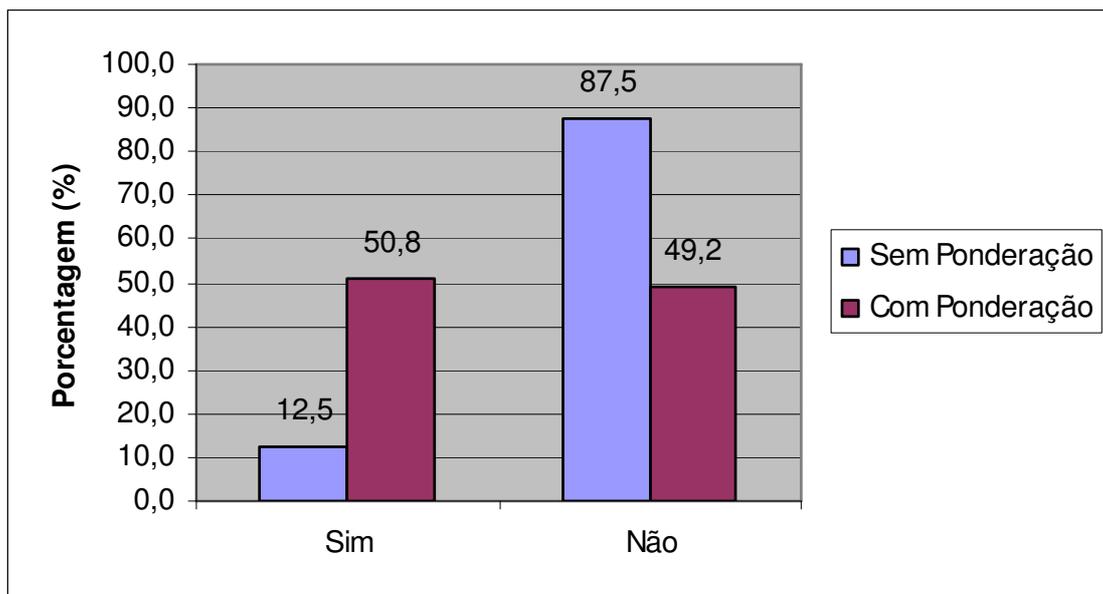


Figura 24: Proporção de centros que realizam levantamento da situação educacional dos voluntários.

Analisando os dados da figura 25, percebe-se que os extremos, ou seja, voluntários analfabetos e pós-graduados, tiveram ocorrência muito limitada (0%). A maioria (53%) dos voluntários possuem nível educacional intermediário.

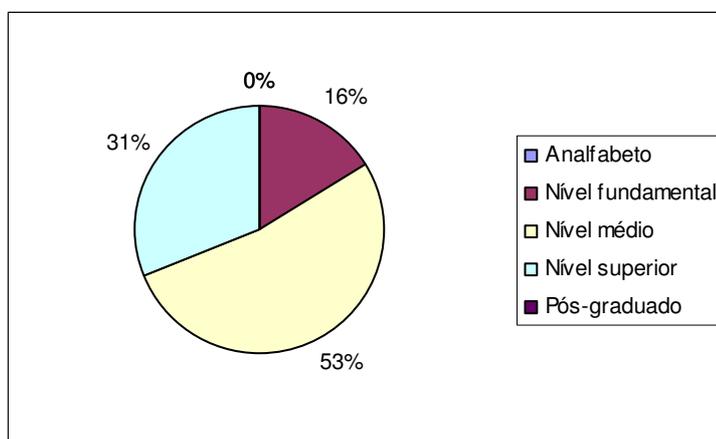


Figura 25: Nível de escolaridade de voluntários participantes de estudos de BD/BE.

Alguns centros relataram que, apesar de não realizarem levantamentos referentes à escolaridade dos voluntários, fazem restrição à internação de voluntários analfabetos.

O desenvolvimento educacional de um voluntário pode estar diretamente ligado a sua forma de compreensão da realidade e das condições a que se esta submetendo. Neste sentido, questionou-se (a Anvisa) a possibilidade de restrição à seleção e recrutamento de analfabetos para estudos de bioequivalência, no entanto, alega-se (os centros de BD/BE) que tal limitação imporiam barreiras que inviabilizariam a condução de estudos.

A predominância de voluntários de nível médio e superior (>80%) permite inferir que os voluntários possuem condições intelectuais adequadas para a tomada de decisão, contudo, estes achados devem ser analisados levando-se em consideração os dados expostos na figura 27, que trata de levantamento da participação de grupos vulneráveis nos estudo de BD/BE.

### 5.2.2 Situação social

A situação social é considerada um "todo contextual" que apresenta uma estrutura temporal e uma configuração específica. Neste sentido, diversas variáveis que possuem relação com situações sociais específicas foram avaliadas.

Ex-presidiários, desempregados, moradores de rua, estudantes e militares, são grupos tradicionalmente considerados como vulneráveis, desde tempos antigos e sua representatividade foi avaliada na condução de estudos de BD/BE. <sup>(60)</sup>

Este estudo demonstrou que poucos foram os centros que declararam utilizar voluntários em condições de vulnerabilidade em quantidades significantes. As figuras 26 e 27 demonstraram que desempregados e estudantes tem forte presença nos estudos de BD/BE.

A evidente presença de estudantes neste tipo de estudo permite explicar a situação educacional relativamente adequada.

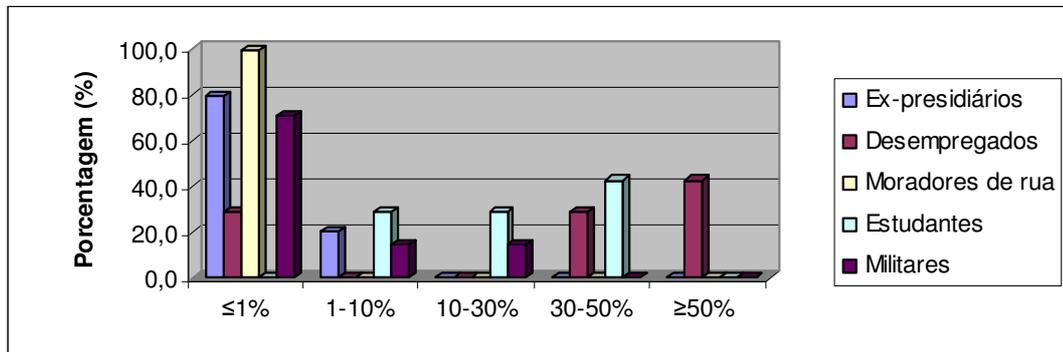


Figura 26: Distribuição proporcional de voluntários de estudos de BD/BE em condições de vulnerabilidade.

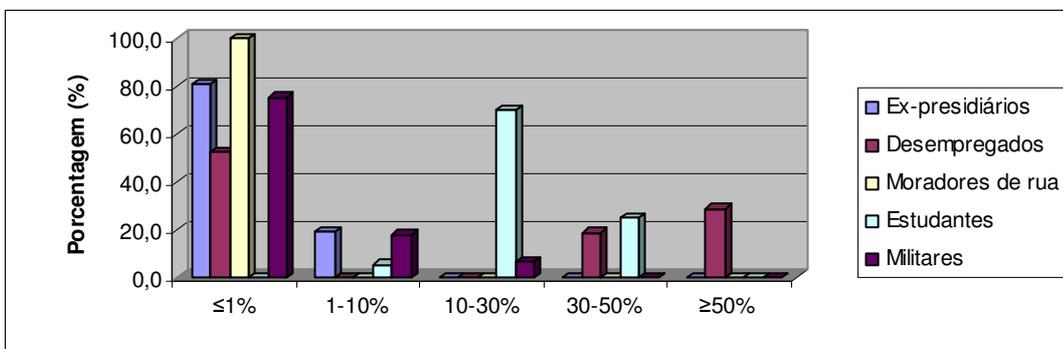


Figura 27: Distribuição ponderada de voluntários de estudos de BD/BE em condições de vulnerabilidade.

Outra característica que pode estar envolvida e determinar a situação social de um grupo é a raça/cor do sujeito de pesquisa. Neste sentido procurou-se fazer um levantamento desta qualidade na população de voluntários de estudo de BD/BE. A população foi categorizada conforme definições utilizadas pelo Instituto Brasileiro Geografia e Estatística (IBGE).

Segundo constatado por este estudo, cerca de 25% dos centros respondentes declararam que fazem levantamento quanto à cor e/ou raça dos voluntários, o que corresponde a 21,3% dos estudos conduzidos pelo grupo avaliado, conforme figura 28.

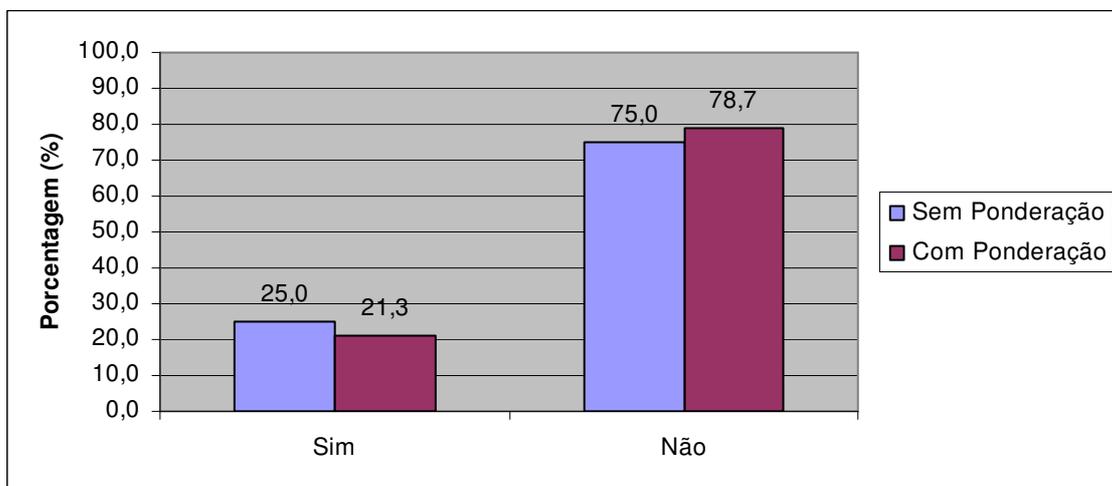


Figura 28: Proporção de centros que fazem levantamento quanto à cor e/ou raça dos voluntários de estudos de BD/BE.

Dos centros que fazem levantamento quanto à cor e/ou raça dos voluntários, percebe-se que há uma predominância para pessoas das cores/raça parda e branca, representado juntas cerca de 85% de toda a população de voluntários, conforme se verifica na figura 29.

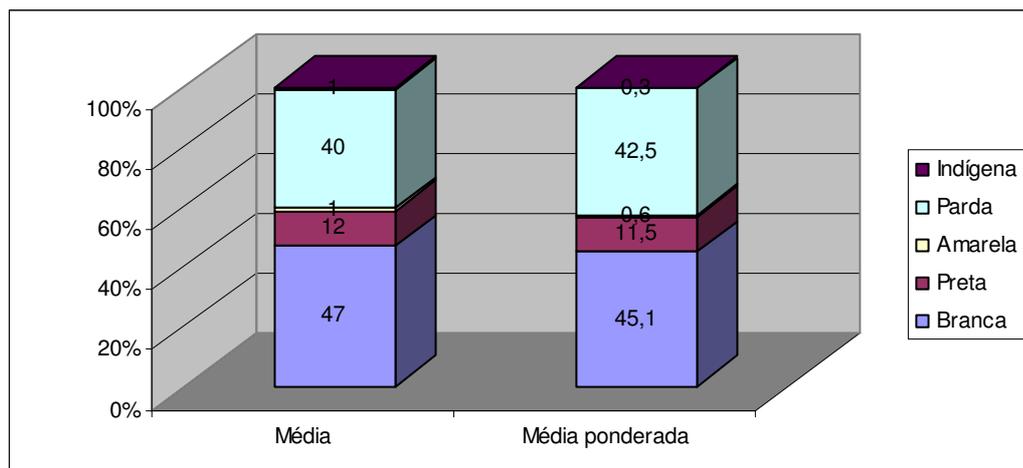


Figura 29: Proporção de cor e/ou raça dos voluntários de estudos de BD/BE.

A renda dos voluntários é fator relevante na caracterização de um grupo populacional. Neste sentido, que se tentou-se avaliar a capacidade financeira dos envolvidos nos estudos, contudo, cerca de 85% dos participantes, que representam quase 100% dos estudos conduzidos pelo grupo avaliado informaram não possuir este dado, conforme demonstrado na figura 30.

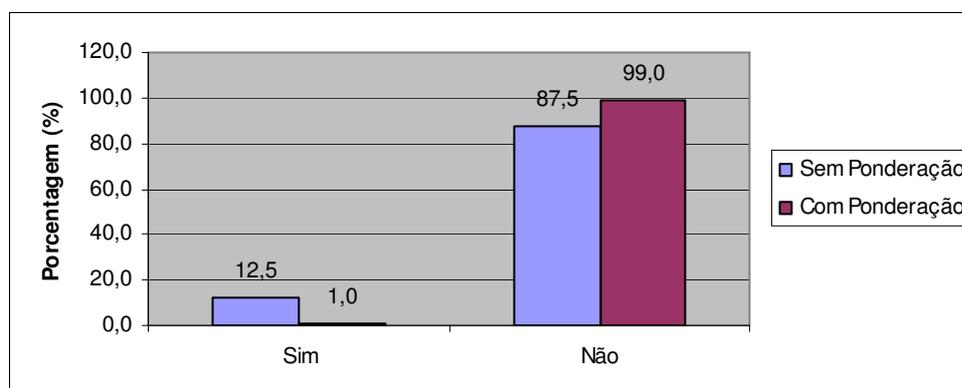


Figura 30: Proporção de centros que fazem levantamento quanto à remuneração dos voluntários de estudos de BD/BE.

### 5.2.3 Situação Física

A realização de estudos tradicionais de BD/BE requer que voluntários estejam saudáveis quando da seleção para o estudo (pré-estudo) e que continuem hígidos em sua saída (pós-estudo), realizando-se para isso uma série de exames

laboratoriais, tais como: hemograma, urina, sorologia (hepatite B e C, HIV e Beta HCG para mulheres) e bioquímicos para verificação de função renal e hepática.

Além de exames laboratoriais, há uma avaliação clínica que objetiva a busca de qualquer anormalidade (enfermidade) que possa acarretar risco para o voluntário e/ou possa interferir no estudo. Em caso de verificação de anormalidades o centro deverá possuir mecanismos atenção integral ou de encaminhamento do voluntário para algum serviço de saúde para o devido acompanhamento.

A condição física do voluntário também é acompanhada durante todo o período de internação, através de controle de pressão arterial, pulso e temperatura.

Considerando a prática investigativa e experiência de centros de BD/BE internacionais, há o entendimento que a realização de testes para verificação de uso de drogas de abuso antes da internação é importante, além de aumentar a confiabilidade dos resultados dos estudos e reduzir os riscos inerentes ao uso simultâneo de medicamentos e drogas de abuso, contudo, isso ainda não é feito na maioria dos centros de BD/BE do Brasil.

Quando da observação de algum efeito adverso resultante da participação em estudo de BD/BE, cabe ao Investigado Principal garantir todos os meios (medicamentosos, hospitalares, clínicos, etc.) que assegurem o restabelecimento integral das condições de saúde do voluntário ao mesmo patamar de quanto este foi recrutado, além da devida comunicação à Anvisa.

Atualmente a Cobio recebe as notificações de eventos adversos ocorridos durante a condução de estudos, contudo, ainda não há um sistema que permita um acompanhamento eficaz, bem como o traçado de frequência e distribuição destes achados.

Um trabalho de levantamento de eventos adversos permitiria assegurar condições que facilitasse a contratação de seguros de vida para os voluntários, já que atualmente as seguradoras evitam fazer este tipo de seguro ou cobram valores muito onerosos, pois não sabem a extensão do risco, além de possibilitar um contínuo acompanhamento do desenvolvimento do cuidado despedido com os voluntários.

### 5.3 AVALIAÇÃO DO SISTEMA

Os questionários aplicados avaliaram o grau de satisfação dos usuários perante o Sistema e perante as informações disponibilizadas por ele.

#### 5.3.1 Avaliação do Sistema

A categoria de análise “avaliação do sistema” compreende 5 aspectos. Para o aspecto “funcionalidade”, os sistemas avaliados apresentaram os seguintes resultados: Pela sistemática proporcional, a maioria dos respondentes (70%) considerou a funcionalidade do sistema “boa”, 10% “muito boa” e 20% dos respondentes indicou esse aspecto do sistema como “regular”, resultando numa aprovação de 80%. Pela sistemática ponderada, o conceito “bom” representou 82%, o “muito bom” 1% e o “regular” 17% das respostas, resultando numa aprovação de 83%. De acordo com esse resultado, conclui-se que os sistemas avaliados são considerados funcionais e apresentam um bom desempenho com relação a prática de suas tarefas. O conceito “ruim” não foi citado pelos entrevistados.

Em relação ao aspecto “interface com o usuário”, pela sistemática proporcional, 50% dos respondentes consideraram a interface do usuário do sistema “boa”, 20% “muito boa”, 20% “regular” e 10% “ruim”, resultando numa aprovação de 70%. Pela sistemática ponderada, o conceito “bom” representou 61%, o “muito bom” 21%, o “regular” 1% e o “ruim” 17% das respostas, resultando numa aprovação de 82%. Analisando os resultados conclui-se que a interface com o usuário foi bem avaliada pelas pessoas que responderam ao questionário.

Quanto ao aspecto “facilidade de acesso”, pela sistemática proporcional, 40% dos respondentes consideraram “muito bom” o acesso, 20% “bom”, 30% “regular” e 10% “ruim”, resultando numa aprovação de 60%. Pela sistemática ponderada, o conceito “muito bom” representou 75%, o “bom” 1%, o “regular” 23% e o “ruim” 1% das respostas, resultando numa aprovação de 76%. Os resultados demonstraram que o sistema atente à característica de simplicidade.

Referindo ao aspecto “flexibilidade”, pela sistemática proporcional, 30% dos respondentes consideraram “boa”, 10% “muito boa”, 50% “regular” e 10% “ruim”,

resultando numa aprovação de 40%. Pela sistemática ponderada, o conceito “bom” representou 15%, o “muito bom” 6,7%, o “regular” 78% e o “ruim” 0,3% das respostas, resultando numa aprovação de 21,7%. Os resultados demonstram que o sistema tem dificuldades de adaptação a novas necessidades.

Considerando o aspecto “geral”, pela sistemática proporcional, 40% dos respondentes o consideraram “bom”, 10% “muito bom” e 50% “regular”, resultando numa aprovação de 50%. Pela sistemática ponderada, o conceito “bom” representou 67%, o “muito bom” 7% e o “regular” 27% das respostas, resultando numa aprovação de 73%.

As Figuras 31 e 32 mostram as avaliações proporcionais e ponderadas do sistema Sineb, respectivamente.

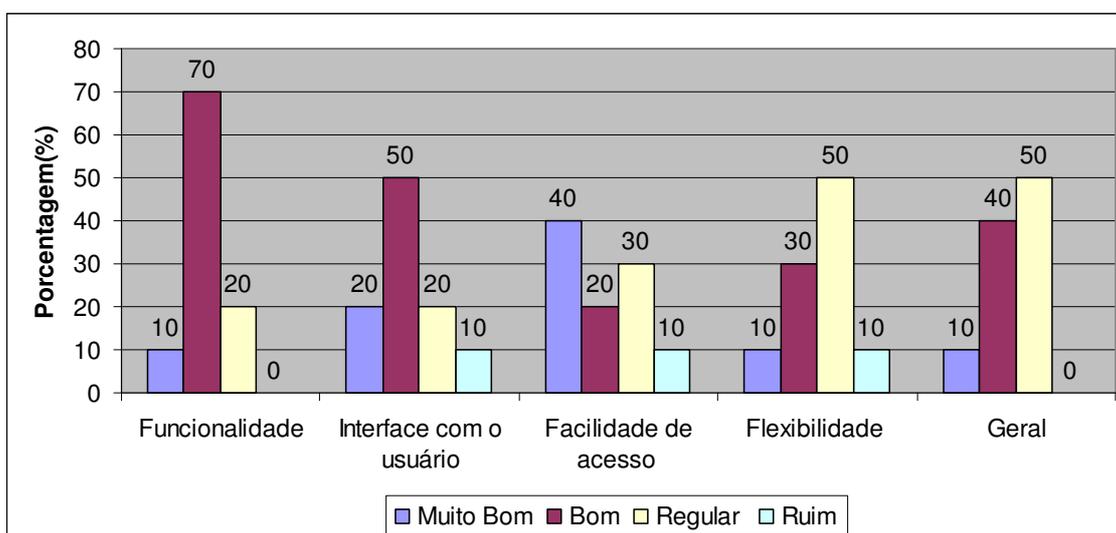


Figura 31: Avaliação proporcional do sistema Sineb/CNVB.

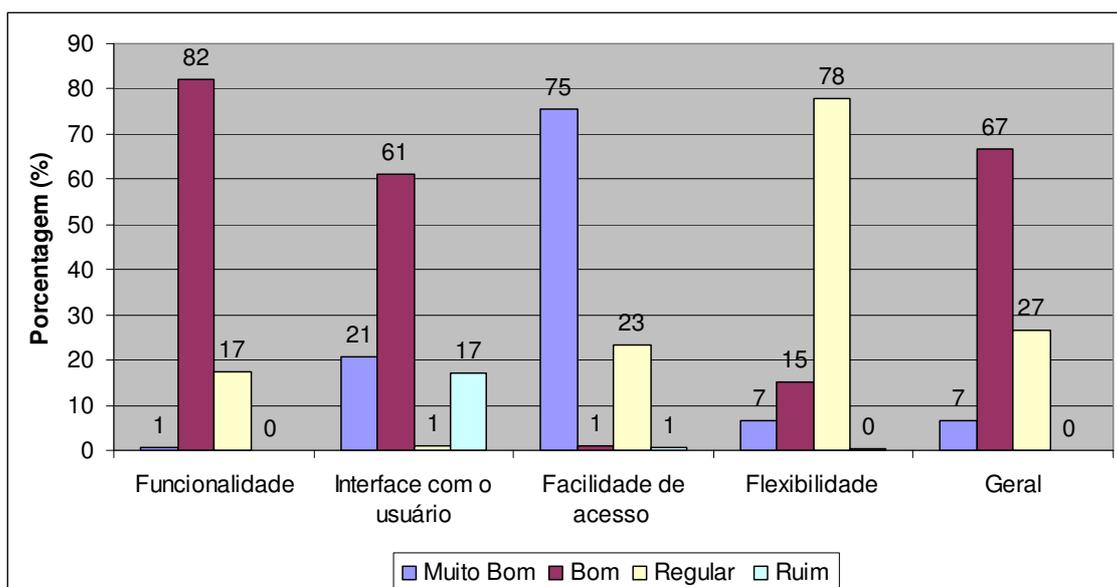


Figura 32: Avaliação ponderada do sistema Sineb/CNVB.

### 5.3.2 Avaliação das Informações Disponibilizadas pelo Sistema

A categoria de análise “avaliação das informações disponibilizadas” compreende 8 aspectos. Para o aspecto “Apresentação (Relatórios)”, a avaliação das informações disponibilizadas no Sineb/CNVB apresentou os seguintes resultados: 40% dos respondentes consideraram “muito boa”, 40% boa e 20% “regular”, resultando numa aprovação de 80%. Pela sistemática ponderada, o conceito “muito bom” representou 22%, o “bom” 57% e o “regular” 22% das respostas, resultando numa aprovação de 79%.

Considerando o aspecto “Completeness”, ou seja, se as informações são e/ou estão completas na quantidade necessária, pela sistemática proporcional, 30% dos respondentes o consideraram “muito bom”, 50% “bom” e 20% “regular”, resultando numa aprovação de 80%. Pela sistemática ponderada, o conceito “muito bom” representou 15%, o “bom” 67% e o “regular” 18% das respostas, resultando numa aprovação de 82%.

Referindo ao aspecto “Exatidão/Confiabilidade”, que refere-se à correspondência das informações cadastradas com os dados brutos, pela sistemática proporcional, 60% dos respondentes consideraram as informações “muito boas” e 40% “boas”, resultando numa aprovação de 100%. Pela sistemática

ponderada, o conceito “muito bom” representou 76% e o “bom” 24% das respostas, resultando também numa aprovação de 100%.

Quanto ao aspecto “Utilidade”, ou seja, que as informações a serem cadastradas no sistema sejam necessárias e tenham utilidade prática, pela sistemática proporcional, 50% dos respondentes consideraram as informações “muito boas”, 40% “boas” e 10% “regulares”, resultando numa aprovação de 90%. Pela sistemática ponderada, o conceito “muito bom” representou 77%, o “bom” 22,5% e o “regular” 0,5% das respostas, resultando numa aprovação de 99,5%.

Em relação ao aspecto “Concisão”, ou seja, a capacidades das informações de serem objetivas evitando-se assim a prolixidade, pela sistemática proporcional, 40% dos respondentes considerou as informações “muito boas”, 30% “boas” e 30% “regulares”, resultando numa aprovação de 70%. Pela sistemática ponderada, o conceito “muito bom” representou 21%, o “bom” 72% e o “regular” 7% das respostas, resultando numa aprovação de 93%.

O aspecto “Relevância”, ou seja, a importância das informações cadastradas, pela sistemática proporcional, 40% dos respondentes considerou as informações “muito boas” e 60% “boas”, resultando numa aprovação de 100%. Pela sistemática ponderada, o conceito “muito bom” representou 23% e o “bom” 77% das respostas, resultando mantendo-se a aprovação de 100%.

Considerando o aspecto “Consistência”, ou seja, se a informação fornecida é consistente com outras fontes de dados, pela sistemática proporcional, 40% dos respondentes considerou as informações “muito boas”, 40% “boas” e 20% “regulares”, resultando numa aprovação de 80%. Pela sistemática ponderada, o conceito “muito bom” representou 70%, o “bom” 25% e o “regular” 5% das respostas, resultando numa aprovação de 95%.

Quanto ao aspecto “Confidencialidade”, ou seja, capacidade que o sistema tem para garantir o sigilo das informações, pela sistemática proporcional, 50% dos respondentes considerou as informações “muito boas”, 40% “boas” e 10% “regulares”, resultando numa aprovação de 90%. Pela sistemática ponderada, o conceito “muito bom” representou 85%, o “bom” 7% e o “regular” 8% das respostas, resultando numa aprovação de 92%.

As Figura 33 e 34 mostram as avaliações proporcionais e ponderadas das informações disponibilizadas no sistema Sineb/CNVB, respectivamente.

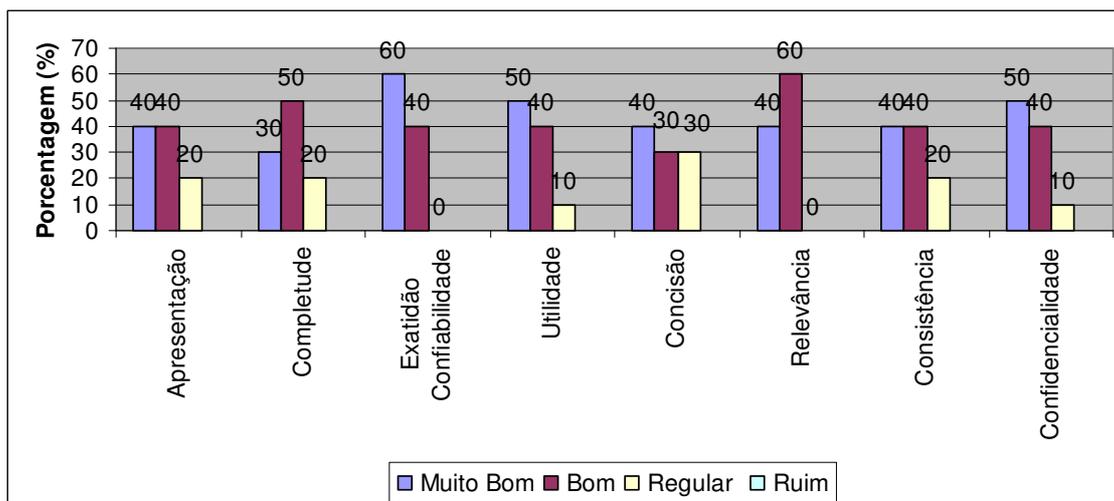


Figura 33: Avaliação proporcional das informações disponibilizadas no sistema Sineb/CNVB.

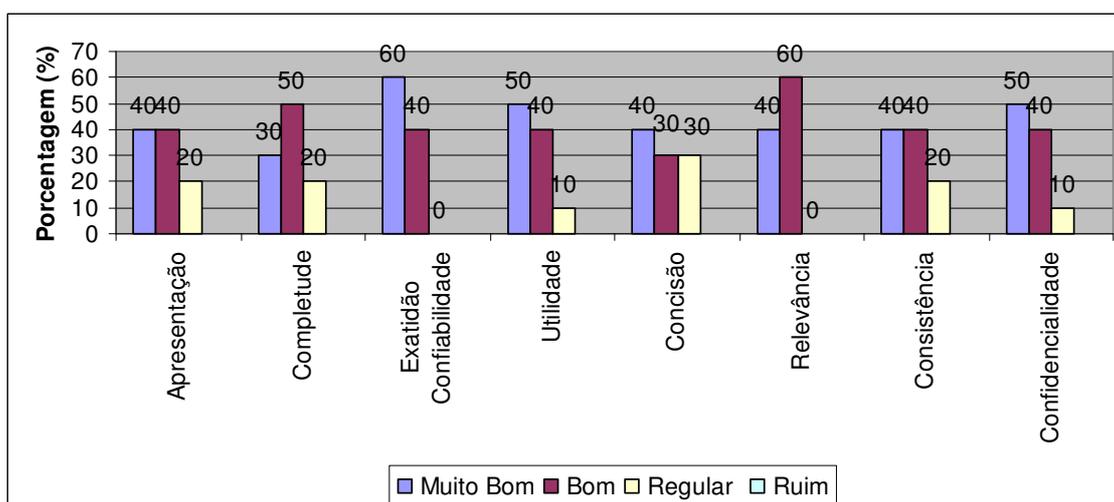


Figura 34: Avaliação ponderada das informações disponibilizadas no sistema Sineb/CNVB.

Pelo presente estudo verificou-se que as informações disponibilizadas no Sineb/CNVB foram consideradas adequadas, obtendo uma aprovação ponderada (Muito Bom ou Bom) superior a 78% em todos os aspectos avaliados, conforme demonstrado na figura 35.

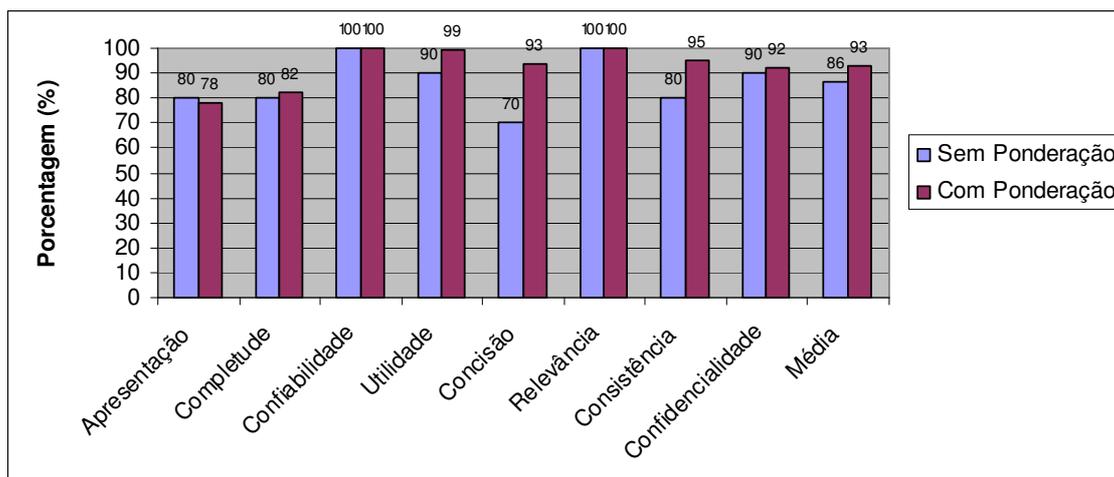


Figura 35: Avaliação de aceitabilidade (aprovação) das informações disponibilizadas no sistema Sineb/CNVB.

O sistema em si também obteve um alto índice de aprovação (Muito Bom ou Bom), com avaliações superiores a 70% em muitos dos aspectos avaliados. A “flexibilidade” foi o aspecto com pior avaliação pelos centros de BD/BE, sendo um ponto crítico que revela uma fragilidade do sistema, conforme demonstrado na figura 36.

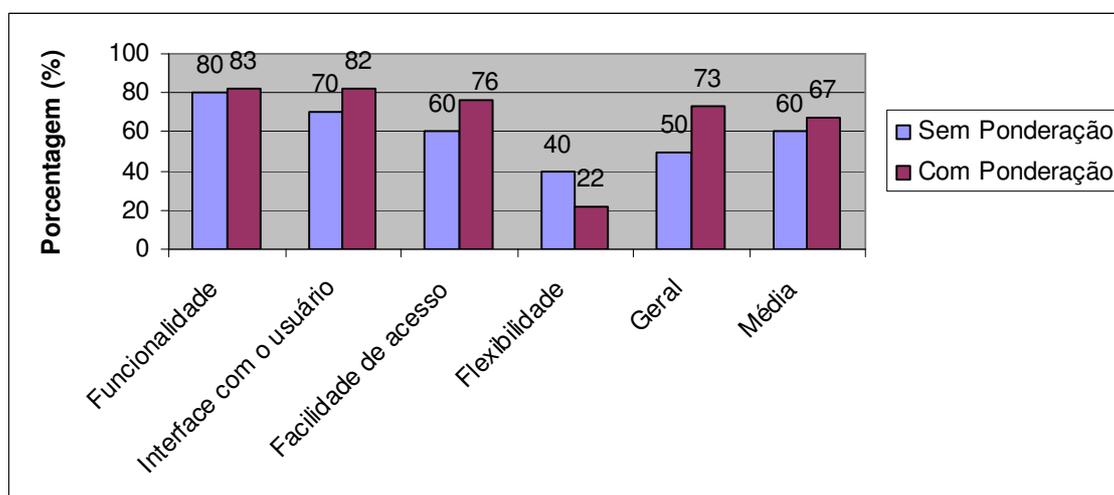


Figura 36: Avaliação de aceitabilidade (aprovação) do sistema Sineb/CNVB.

Mesmo considerando o bom índice de aprovação do SI, buscou-se fazer uma análise qualitativa das dificuldades já enfrentadas pelos centros no uso do Sineb/CNVB. Baseando-se na experiência adquirida na tratativa de problemas deste SI, algumas opções mais comuns foram elencadas.

Dos respondentes, 100% declararam já ter tido alguma das dificuldades sugeridas, e outras também foram citadas, tais como: problemas com senhas,

*logins*, necessidade de perfis específicos, sistema de trabalho e verificação *on line*, etc.

Como demonstrado na figura 37, os problemas técnicos e de suporte foram bem evidenciados, fato que sugere que a Anvisa deveria focar estes pontos para aprimoramento.

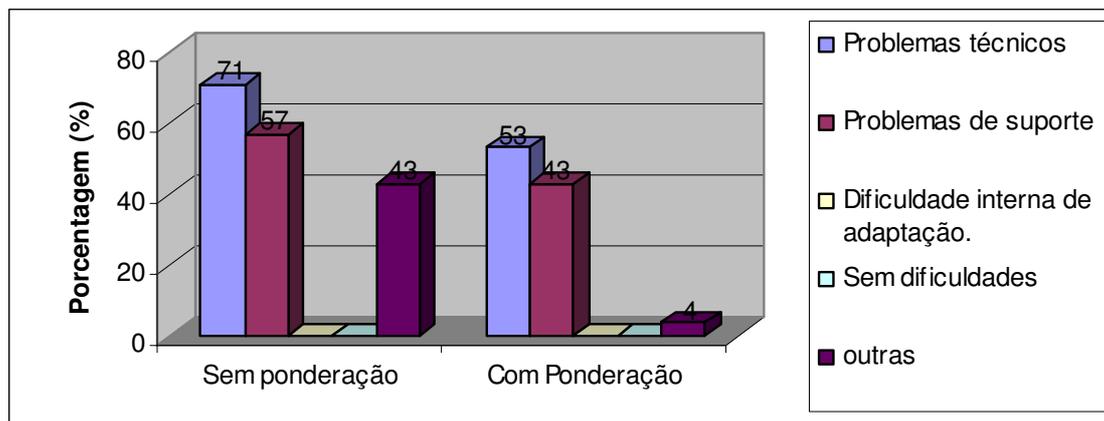


Figura 37: Avaliação de problemas relacionados ao sistema Sineb/CNVB.

Neste estudo, verificou-se também que a visão da Anvisa quanto à necessidade e importância dos estudos de BD/BE para assegurar a eficácia e intercambialidade de medicamentos disponibilizados no mercado farmacêutico é corroborada pelos centros de BD/BE do Brasil, que consideraram que os estudos de BD/BE são necessários (85%) e/ou imprescindíveis (15%), conforme figura 38.

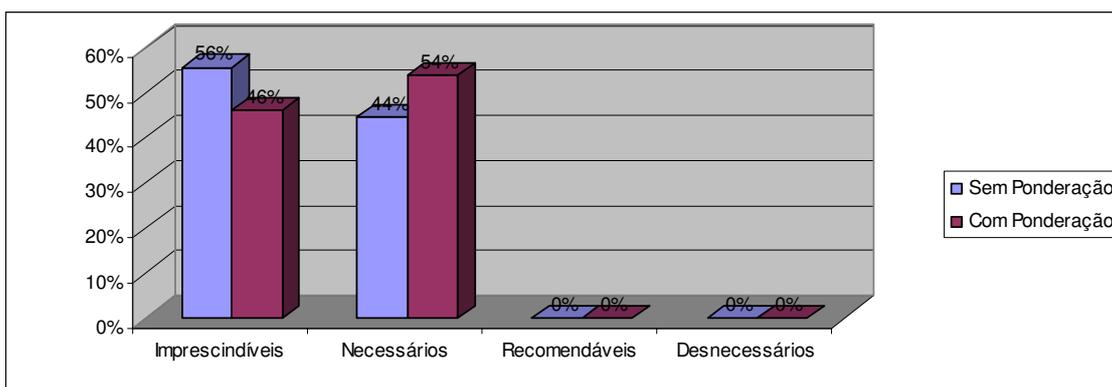


Figura 38: Avaliação da importância dos testes de Bioequivalência para a garantia de eficácia e intercambialidade de medicamentos.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 VALORES E PRINCÍPIOS

Alguns pesquisadores argumentam que o TCLE, bem como todo o protocolo de investigação, quando avaliado por um comitê de ética, assegura-se de forma vinculante a garantia de segurança e bem estar dos sujeitos de pesquisa. Contudo, há que se questionar a qualidade da avaliação dos comitês, considerando a grande demanda de trabalho e o pouco tempo para avaliação, além dos escassos investimentos em capacitação de seus membros. Todos estes fatores colocam em xeque a validade supostamente inquestionável das avaliações dos CEP's. As vozes da cutela argumentam que a historia já nos mostrou a ineficácia da regulação política, com permissão de estudos que resultaram em acidentes nucleares, holocaustos, bombas atômicas, armas biológicas e químicas, destruição de ecossistemas, dentre outros. <sup>(5,11)</sup>

Quanto à supervisão dos órgãos reguladores, pontua-se que a Anvisa somente avalia o TCLE após a realização dos estudos de BD/BE, cabendo aos CEP's a avaliação prévia. Há que se registrar ainda que não é raro a avaliação de estudos que iniciaram antes da avaliação do TCLE pelo CEP ou com diversas falhas metodológicas nos protocolos, especificamente nos TCLE.

Analisando o caráter imperioso da garantida da autonomia dos sujeitos de pesquisa, a exclusão de pessoas incapazes é necessária à realização dos estudos de BD/BE. Para estudos de bioequivalência é necessário que o voluntário seja maior de 18 (dezoito) anos, ou seja, que possua a maturidade intelectual necessária e que possua plenas condições mentais. A avaliação da competência mental requer o cumprimento de 4 (quatro) critérios:<sup>(5)</sup>

- O sujeito deve entender todas as informações a ele fornecidas;
- O sujeito deve entender as conseqüências da participação (riscos e benefícios);
- O sujeito deve compreender que precisará tomar decisões de grande relevância;
- As decisões devem ser congruentes com os antecedentes biográficos e psicológicos.

Desta forma, pessoas com o diagnóstico de morte encefálica, crianças, adolescentes, mulheres grávidas, portadores de transtornos ou doença mental ou em situação de substancial diminuição em suas capacidades de consentimento são proibidos de participar de estudos de BD/BE. Considerando ainda que estudos de BD/BE se prestam a avaliar características farmacocinéticas gerais, desvinculadas de estereótipos e que servirão para extrapolação de resultados para toda a população brasileira, a seleção específica, e conseqüente participação, de comunidades culturalmente diferenciadas, inclusive indígenas, também não é permitida. Estas exceções se fundamentam na ilação de que tais pessoas possuem uma restrição à liberdade ou aos esclarecimentos necessários para o adequado consentimento.

Estas atividades de proteção exercidas pela Anvisa são muitas vezes confundidas, ou erroneamente nomeada como uma forma de paternalismo, que é o ato de uma pessoa com conhecimento decidir em nome de outra, com a finalidade de assegurar um benefício ou evitar um dano. Assim, essa beneficência paternalista poderia ser concretizada em estudos de BD/BE quando impedimos o recrutamento de voluntários vulneráveis.<sup>(36)</sup>

Em caso de estudos com medicamentos que possuam fortes efeitos colaterais (ex. citotoxicidade) ou que possam sabidamente causar algum agravo a um voluntário sadio, tais como hormônios, estes poderão ser realizados em pacientes que já fazem uso destes medicamentos. Nesta situação, pode-se realizar um estudo de BD/BE em pacientes esquizofrênicos para a avaliação de um medicamento para esquizofrenia que já é utilizado por este sujeito. Estes estudos específicos deverão ser previamente autorizados pela Anvisa antes de iniciados, mesmo após a aprovação do CEP.

Alguns filósofos alegam que o paternalismo viola direitos individuais e restringe escolhas livres, lesando o princípio da autonomia e falha ao tratar indivíduos de forma moralmente igual. Esta linha de pensamento anti-paternalista alega também que o paternalismo pode se perder e gerar abuso de poder. Contudo, há que se ponderar que uma intervenção paternalista não substitui a autonomia dos indivíduos, considerando que naquele momento esta autonomia não existe, ou se existe, é limitada. Neste sentido, ações para assegurar a beneficência (ou não-maleficência) que possuem caráter paternalistas são plenamente justificáveis.<sup>(36)</sup>

O ato paternalístico da beneficência baseia-se no fato de que o indivíduo estará limitado em sua autonomia devido à uma condição pessoal. Esta bioética de proteção deve perpassar os níveis da bioética analítica e da normativa, não se restringindo à proteção interpessoal, mas também à social, por meio de ações protetoras de um Estado Social legítimo, não podendo ser rotulado como um Estado paternalista que influencia e interfere no poder de autonomia dos indivíduos, mas sim, como um Estado que protege para que o protegido se torne capaz de se proteger por si próprio no futuro e defender seu poder de autodeterminação. <sup>(29)</sup>

Quando a faculdade da autonomia está lesada, considera-se que o sujeito e/ou população está, ou é, vulnerável. Segundo as pautas CIOMS (2002), pessoas vulneráveis são aquelas que de forma absoluta ou relativa são incapazes de proteger seus próprios interesses. <sup>(5)</sup>

O termo vulnerável pode ser desmembrado em três tipos: dano orgânico prévio, dano mental prévio e o de falta de empoderamento social, que é a incapacidade de sustentar suas necessidades econômicas e políticas. Para estudos de bioequivalência, é necessário que o sujeito de pesquisa seja sadio, físico e mentalmente, assim sendo, a falta de empoderamento é o fator determinante nas populações deste tipo de estudo. <sup>(5)</sup>

Uma bioética paternalista *light* é aquela que protege voluntários vulneráveis, com seu poder de autonomia lesado, já a bioética paternalista forte intervém na decisão de indivíduos autônomos e conscientes. Um rígido paternalismo é justificado quando: - o indivíduo está sob risco de um evitável e significativo dano; - a ação paternalista irá provavelmente prevenir o dano; - os potenciais benefícios da ação compensam o risco do paciente; - e esta atitude paternalista, que acarretaria perda de autonomia, é a última alternativa para assegurar a redução dos riscos e a garantia de benefícios. Um ponto de impasse é a avaliação destas condições, e quão preditivas elas são. <sup>(36)</sup>

A probabilidade de utilização de uma dinâmica paternalista é diretamente proporcional ao aumento dos benefícios e à redução dos riscos gerados pela intervenção. Não obstante a escolha da abrangência das ações ditas paternalistas, estabelece-se um poder discricionário de caráter valorativo indivíduo-dependente, e muitos são os casos onde o investigador principal, devido aos diversos conflitos de interesses envolvidos, pode não ser o melhor avaliador. Neste contexto que o poder regulador do estado, em forma da ANVISA, se põe a definir, dosar e implementar

ações de proteção mínimas, também chamadas de paternalistas, a fim de assegurar o bem estar dos voluntários.

Além da importância do consentimento livremente outorgado, há que se considerar a relevância, a utilidade terapêutica, a depuração técnica e a solvência científica para a realização destes ensaios clínicos. <sup>(11)</sup>

Quanto aos benefícios da pesquisa, cabe aos investigadores estabelecer um ressarcimento que verdadeiramente reconhecesse o esforço e a boa disposição dos voluntários em participar de estudos. A aplicação do princípio da beneficência é parcialmente vinculado com as relações morais entre os envolvidos, contudo há que discutir limites mínimos de sua aplicação. Provavelmente o pagamento seria rechaçado pelos avaliadores éticos por se tratar de um incentivo indevido, considerando que atrairia pessoas interessadas no dinheiro. Contudo, me vem a pergunta: “Que pessoa se voluntariaria à participação em um estudo, onde teria que ter diversas retiradas de sangue, ser confinada em uma clínica longe da família e ter diversas restrições comportamentais e alimentares, além de ingerir uma droga para uma patologia da qual não é portadora, para que uma empresa farmacêutica possa aumentar sua participação (lucro) no mercado farmacêutico? A resposta seria: ou uma pessoa altamente altruísta ou extremamente vulnerável. <sup>(5, 36)</sup>

Certo que muitas são as controvérsias quanto a esse tema, já que para muitos, o pagamento geraria uma situação de dependência que, por conseqüência, alteraria a capacidade de autonomia plena do indivíduo. Contudo, uma solução seria o benefício social, em que o centro devesse reverter uma quantia proporcional aos estudos para a comunidade em que vivem os sujeitos de pesquisa. Esse pagamento indireto possibilitaria um retorno claro de benefícios para o sujeito, considerando, que seu amplo acesso aos benefícios, como membro da comunidade, seria possibilitado.

Alcançado a necessidade de obrigatoriedade do benefício direto, cabe agora estabelecer e valorar este benefício. Um investimento social de 10% do valor do estudo é plausível e razoável e é considerado um valor moralmente aceitável, considerando que este percentual é usualmente utilizado em outras formas de beneficência, como em doações. Este investimento social poderia se dar na forma de implantação de postos de saúde, unidades móveis de urgência, doação de medicamentos essenciais, manutenção de praças, dentre diversas outras. <sup>(36)</sup>

De toda forma, esta dissertação não exauriu a discussão ética em pesquisa de BD/BE, mas sim a iniciou. Princípios como a autonomia, não-maleficência, justiça, beneficência são historicamente importantes, contudo, tem-se que considerar outros, que incluem altruísmo, alcance e interesse da comunidade e sociedade, respeito à diversidade cultural e social, mérito, integridade, dentre outros. (61, 62)

O Mérito versa sobre benefícios justificáveis, o uso de recursos, corpo técnico, instalações e métodos apropriados, com prévio conhecimento e estudo, que assegurem a segurança dos participantes a despeito dos diversos interesses envolvidos. Certificações mediante Inspeções *in loco* poderiam garantir a adequação a este critério.

A integridade de um estudo pode ser materializada pela busca do conhecimento sob a égide dos bons princípios e da honestidade, garantindo-se ampla divulgação dos resultados, sejam eles positivos ou negativos, de forma a contribuir para o conhecimento público. Em pesquisas de estudos de BD/BE, apesar do índice de resultados negativos ser em torno de 50%, são raras as publicações de estudos bioinequivalentes, pois a captação de clientes pelos centros é diretamente relacionada à obtenção de resultados positivos.

A justiça concretiza-se com a justa distribuição e acesso aos benefícios da pesquisa, sem exploração de participantes ou grupos específicos, além de um delineamento imparcial, principalmente com relação aos critérios de exclusão, inclusão, objetivos, seleção e recrutamento do estudo.

O benefício do estudo aos participantes deve justificar o risco de dano e/ou desconforto, e cabe aos responsáveis minimizar estes riscos e clarificar aos voluntários o custo-benefício da participação, assegurando sua retribuição na forma de um justo pagamento proporcional aos investimentos e lucros, diretos e potenciais, do estudo. Neste contexto, cabe aos reguladores prover os instrumentos necessários para garantir a integridade dos sujeitos, evitando a profissionalização clínica.

O respeito envolve o reconhecimento de um valor intrínseco do ser humano e se expressa pela garantia de privacidade, confidencialidade, autonomia e consideração pelas crenças e heranças culturais, incidindo-se tanto sobre o indivíduo quanto sobre a coletividade.

A linguagem principialista, de origem anglo-saxão, é ambígua em suas significações e sua aplicação em contextos e situações tão dispares quanto as encontradas na América - latina requer uma profunda avaliação. Neste sentido, esta bioética relativista deve ponderar-se com fundamentos que ultrapassam os limites disciplinares e acadêmicos, contudo sem abrir mão de pilares como a busca de justiça e de proteção dos vulneráveis. <sup>(43)</sup>

A bioética é definida como a “disciplina sistemática, com clara orientação normativa e orientada para a aplicação em um âmbito social específico”. Assim sendo, a avaliação bioética de ensaios de BD/BE deve dar-se como um todo, e os princípios devem ser entendidos como complementares e relacionados uns com os outros. Cada princípio deve ser avaliado em um contexto macro junto com os demais princípios, e a aplicação prática destes valores e princípios não deve ser mecânica, mas sempre considerar o contexto em que se insere, e não ser considerados como postulados absolutos, para não se incorrer um dedutivismo abstrato e num fundamentalismo alheio às problemática objeto. <sup>(43)</sup>

## 6.2 REGULAÇÃO EM BD/BE

Após a sistematização dos marcos normativos da pesquisa clínica, especificamente no campo da BD/BE, percebeu-se que as normas brasileiras seguem tendências internacionais de proteção, prevenção e promoção das garantias de integralidade pessoal, liberdade e dignidade da pessoa humana.

Apesar de abrangente, as principais normas nacionais (196/96 e 251/97) que versam sobre ética necessitam ser atualizadas em questões estratégicas, como as formas de controle exercidas pelo sistema CEP/Conep e Anvisa. Há também a necessidade de haver formas de conexão e interação entre estas instituições.

Apesar da boa avaliação, 100% de aprovação, que o trabalho recebida pelo trabalho executado pelos CEP's e Anvisa, é imperativo que os membros de ambas as instituições se capacitem continuamente para garantir qualidade, eficiência e eficácia nas atividades que desempenham. O desenvolvimento de um programa de orientação específico para tratar de estudos de bioequivalência poderia ser desenvolvido pela Anvisa para apoiar os CEP's interessados no tema. Em

retribuição, o Conep poderia operacionalizar um programa de treinamento em Bioética para os avaliadores da Anvisa.

Este programa de capacitação e treinamento cruzado teria custos mínimos de logística (deslocamento e hospedagem), que poderiam ser arcados com as taxas já cobradas dos centros de BD/BE e das Indústrias farmacêuticas pela Anvisa. Considerando não haver remuneração do corpo docente e a Anvisa possuir espaço para o desenvolvimento do projeto, este se mostra bastante factível.

Tendo em consideração que inspeções em BPC são processos de avaliação sistemáticos, complexos e frutíferos para a manutenção da qualidade dos procedimentos, a realização de inspeções de BD/BE conjuntas entre Anvisa e CEP's também seria um grande avanço para as duas organizações, pois permitiria uma ampla troca de informações, que por consequência aprimoraria o desempenho das atividades de ambos.

Verificou-se a necessidade de estabelecimento de marcos regulatórios quanto a temas de grande relevância e impacto na pesquisa de BD/BE, como o estabelecimento de parâmetros para pagamento/ressarcimento de voluntários pela participação em estudos de BD/BE, bem como para definição de indenizações por danos.

O pagamento aos voluntários de pesquisa como forma de retribuição ao seu altruísmo em cooperar para o desenvolvimento científico mundial poderia ser subdividido de duas formas:

- Direta, aquela que seria vinculada proporcionalmente ao valor de contrato do estudo, e seria devida diretamente a cada voluntário por sua participação. Este pagamento deverá ser pré-fixado, não depender de conclusão do estudo, ter data e forma de pagamento definidos no protocolo.
- Indireta, aquela que seria vinculada proporcionalmente ao valor dos lucros advindos do primeiro período de comercialização do medicamento ora em avaliação, e seria destinada a obras de infra-estrutura (postos de saúde, campanhas de vacinação, postos de atendimento dental, distribuição de medicamentos de primeira necessidade, etc.) que beneficiassem a comunidade da qual os voluntários fizessem parte.

Já a indenização para os casos de dano temporários decorrentes da participação em estudos de BD/BE poderia ser baseada em valores que garantam os lucros cessantes para o voluntário que não pôde trabalhar somada a um valor de

compensação pelo desgaste sofrido. Em caso de lesão permanente que impeça o exercício de atividade profissional, dever-se-ia providenciar pensão correspondente à importância do trabalho do qual o voluntário se inabilitou, que também deveria ser somada a um valor de compensação pelo desgaste sofrido.

Para garantir um rápido desenvolver destas situações, os protocolos e TCLE deveriam prever valores mínimos de indenizações, que poderiam ser pré-definidos pela Anvisa. Um valor fixo de 10 vezes o valor do pagamento pela participação, que seria em torno de 5.000 reais, somado a uma pensão equivalente ao valor do pagamento pela participação por cada mês que estiver inabilitado ao trabalho, seria uma compensação temporária justa. Neste sentido, até o julgamento e estabelecimento dos valores finais pelo poder judiciário, o sujeito teria uma proteção mínima.

Nesta conjuntura que as resoluções emanadas da Anvisa necessitam ser atualizadas para refletir o dinamismo inerente ao objeto, com o estabelecimento de mecanismos eficazes de educação, controle e, principalmente, de punição civil e administrativa a centros de BD/BE e principalmente a investigadores infratores.

### 6.2.1 Normas

A chamada ética normativa é o conjunto de teorias éticas para justificar a as normas nesta temática. Neste sentido a ética é vista de uma forma prática e/ou aplicada em problemas ou contextos específicos. Este termos práticos, refere-se ao uso de teorias e argumentos para examinar problemas morais, práticas e/ou políticas de instituições e/ou profissionais, como as relativas aos estudos de bioequivalência.<sup>(36)</sup>

Há uma distinção entre regras e princípios, as regras são mais específicas no conteúdo e restritas no escopo em comparação com os princípios. Neste sentido há a necessidade de regras substanciais, procedimentais e que definam as autoridades competentes para o controle. As normas de caráter nacional, referentes a valores e princípios bioéticos e a direitos humanos normalmente só são encontradas em países desenvolvidos.<sup>(36)</sup>

Uma das tarefas centrais da bioética é a análise crítica e propositiva da estrutura axiológica das práticas médicas. E a partir do conhecimento factual destas práticas, que a bioética se dispõe a revisar seus aspectos normativos e seus valores constitutivos. As práticas cognitivas, como a de um estudo de BD/BE, possuem sistemas dinâmicos, com agentes (pesquisadores), meio (pesquisa clínica), objeto (voluntários e medicamentos) e as ações (baseadas em normas, regras, instruções e valores) de condução dos estudos. Estes itens formam a estrutura axiológica de uma prática cognitiva, que exigem uma avaliação tanto das ações quanto dos resultados. (43)

A maioria dos países em desenvolvimento diz que adota normas e declarações internacionais referentes a bioética, contudo, o problema é que estas declarações e códigos de ética internacionais não são vinculativos, ou seja, não fornecem direitos e obrigações legais que ofereçam uma maior proteção aos voluntários de pesquisa. (63)

Conforme discutido, as Declarações, sejam elas originadas de órgãos de irrefutável confiabilidade, tais como organismos internacionais (OMS, OPAS, UNESCO, CIOMS, AMM – Associação Médica Mundial, etc.), ou não, refletem provisões compartilhadas pela maioria dos membros destas instituições, e tão somente servem como exemplos de abordagem de temas que envolvem o bem-estar da pessoa humana, sendo um modelo que facilite uma transição para normativas nacionais. (64)

Esta incorporação de normativas internacionais em leis e resoluções nacionais deve considerar a realidade religiosa, política, social, cultural e econômica de cada país, entretanto, deve-se garantir que direitos humanos básicos dos voluntários permaneçam intocáveis e inegociáveis, para que não surjam “padrões duplos” de proteção à dignidade humana. Também não devem avançar contra o princípio da universalidade, indivisibilidade e inter-relação dos direitos humanos. (64)

Outra razão que move a necessidade de incorporação nacional das diretivas internacionais assenta-se no simples princípio de racionalidade, considerando que diversas são as declarações, pautas e normas que tratam do mesmo assunto: Bioética, além dos inúmeros órgãos e instituições que se dispõe a regulá-lo.

No Brasil, as diretrizes emanadas das normas editadas pelo CNS tentam incorporar aos marcos legais nacionais os princípios e diretivas de ética e bioética postulados pelos principais códigos internacionais. Estas resoluções são bastante

adequadas a atender a finalidade a que se propõem, sendo inclusive referência na área para as Américas. Tal configuração é reiterada pelos centros de BD/BE, onde 99% aprovaram o arcabouço normativo ético do Brasil, e 75% aprovaram a estrutura normativa técnica referente a BD/BE.

Como já aventado anteriormente, as normativas do CNS são largamente aplicáveis em estudos e centros de BD/BE, contudo, o processo de construção, aprimoramento e atualização destas normas não conta com uma participação efetiva da Anvisa, especificamente da Cobio. Este distanciamento torna as normas do CNS, em alguns pontos, restritivas às especificidades inerentes da bioequivalência. Do mesmo modo, a publicação de RDC's pela Anvisa deve ser amparada pela consulta ao CNS, além, também, dos diversos outros atores da regulação ética nacional.

Infelizmente, a inclusão de princípios éticos internacionais nos marcos legais nacionais não é suficiente para garantir a concretização de práticas clínicas eticamente corretas, neste sentido, outras práticas regulatórias, tais como inspeções periódicas e sistemas de controle, devem ser previstas e adotadas para efetivar a implementação de padrões éticos mínimos e de proteção de valores fundamentais.

### 6.3 SISTEMA CNVB/SINEB

Os dados gerados pelo sistema permitem informar sobre a magnitude e a distribuição dos estudos de BD/BE, sendo útil para apontar os grupos afetados, sua distribuição geográfica e a tendência com o passar do tempo, bem como para recomendar ou iniciar ações oportunamente, além de avaliar o impacto de medidas tomadas, constituindo um eficaz sistema de vigilância epidemiológica.

Tanto o sistema quanto as informações nele disponíveis foram bem avaliadas pelo setor regulado, com exceção do que quesito: "flexibilidade". Este achado pode estar diretamente relacionado ao sistema de suporte de Tecnologia da Informação (TI) contratado pela Anvisa. Trata-se de uma empresa que presta serviços de forma terceirizada. Neste modelo de contrato os processos de adequação do sistema, aspecto que caracteriza a flexibilidade, devem passar por um moroso e burocrático sistema de aprovação prévio à implantação.

A implantação do Sineb/CNVB contribuiu para o aperfeiçoamento da segurança sanitária do sistema normativo nacional, de forma que colocou em prática os ditames legais das resoluções emanadas dos órgãos de controle, tais como o cumprimento de intervalo mínimo de repouso entre estudos, a aprovação antecipada do estudo pelo CEP, dentre outros.

Há que se clarificar que embora a avaliação sirva para conhecer um determinado objeto visando sua melhoria, ela por si só não é capaz de alterá-lo, sendo imperioso a existência de autores comprometidos e interessados no processo de mudança.

Pelo Sineb/CNVB, se o voluntário que participou de um estudo tentar se voluntariar a participar de outra pesquisa clínica antes de decorridos o intervalo mínimo exigido pela RDC 34/08 (6 meses), será denunciado no momento do recrutamento, devendo este ser excluído do processo seletivo. Dessa forma, o sistema contribuiu significativamente para o controle da profissionalização dos voluntários de pesquisa, atendendo a um de seus principais objetivos.

Foi relatado que o bloqueio de voluntários não é evento comum no processo de recrutamento, contudo, como explicado anteriormente, a profissionalização e multi-participação em estudos de BD/BE foi um problema identificado em cidades que possuíam um grande número de centros, assim sendo, como o presente estudo não obteve respostas representativas destes centros aglomerados, este resultado pode não representar a rotina de recrutamento de voluntários.

#### 6.4 A IMPORTÂNCIA DOS ESTUDOS DE BD/BE

A ciência está crescendo em velocidade e tamanho sem precedentes, o que coloca todo o mundo em situação de alerta e desperta desafios para todo o mundo contemporâneo. É inegável a imensurável contribuição que a ciência deu, e ainda dá, para o progresso da sociedade humana. Nos últimos tempos a ciência permitiu que o homem estendesse qualitativamente e quantitativamente sua expectativa de vida.

A ciência faz parte da natureza humana, e suas descobertas viabilizadas mediante pesquisa podem até ser consideradas um direito natural do homem. Esta

liberdade inata de pensamento, concretizado muitas vezes na pesquisa, é um direito humano que deve ser respeitado em sua integridade, sem sofrer restrições desnecessárias.

As pesquisa em seres humanos, em especial, devem estar fundamentadas na geração de conhecimento e desenvolvimento garantindo a segurança e bem-estar dos voluntários. Em tratamentos medicamentosos, a ausência ou falha de efeito terapêutico, ocasionado por irregularidade ou anormalidade de formulações farmacêuticas, pode ser evidenciada em estudos de BD/BE, e este conhecimento adquirido pode salvar a vida ou evitar a morte de milhões de brasileiros.

Assim sendo, a realização de estudos de bioequivalência objetiva gerar conhecimento referente à farmacocinética de fármacos que serão administrados a milhares de brasileiros, demonstrando sua inevitável necessidade para a maioria dos medicamentos.

Alguns fármacos que já estão mercado a um maior tempo, que já passaram por vários estudos de bioequivalência com resultados positivos, que possuem características típicas de classe I (alta solubilidade e alta permeabilidade), cuja janela terapêutica seja ampla e que sejam importantes para a política de medicamentos do Brasil poderiam ser isentados da realização de novos estudos *in vivo*.

Considerando o exposto, a Anvisa lançou uma CP (nº 91 de 24 de agosto de 2010) que desobriga as empresas de apresentar estudos de bioequivalência de medicamentos cujos fármacos possuam as características supracitadas. Para garantir a adequabilidade e qualidade das formulações bioisentas exigir-se-á estudos *in vitro* em substituição aos de BD/BE.

Esta CP de bioisenção é um dos trabalhos da Anvisa no intento de evitar a submissão de milhares de voluntários a situações de risco e desconforto, inerentes a um ensaio clínico, que são desnecessárias e dispensáveis.

## 6.5 PERFIL DOS VOLUNTÁRIOS

Pode-se entender como pessoas vulneráveis aquelas que por condições sociais, culturais, étnicas, políticas, econômicas, educacionais e de saúde têm as

diferenças, estabelecidas entre eles e a sociedade envolvente, transformadas em desigualdade. A desigualdade, entre outras coisas, os torna incapazes ou pelo menos, dificulta enormemente, a sua capacidade de livremente expressar sua vontade.<sup>(65)</sup> Diante desta caracterização que se baseou a avaliação das características dos voluntários de estudos de BD/BE.

Numa visão global, a vulnerabilidade pode ser compreendida como uma característica inerente dos sujeitos de pesquisa, independente das circunstâncias sob as quais estão submetidos. Rendtorff ratifica esta premissa assumindo ainda que a proteção à vulnerabilidade seria a principal ferramenta para se alcançar a completa proteção dos sujeitos, tornando-se o elo de ligação entre valores morais e princípios reguladores. Não obstante à caracterização do conceito de vulnerabilidade, sua definição e aplicação prática ainda permanece obscura e vaga para fins regulatórios, fato que leva outros autores a reafirmarem que a condição de vulnerabilidade é um modo essencial e universal de ser humano, não podendo constituir um princípio com dimensões éticas, mas é parte essencial de um projeto de estudo e da prática da Bioética da proteção.<sup>(66,67)</sup>

É mais prático e entendível a subdivisão desta característica – Vulnerabilidade - em: intrínseca, que é inerente ao indivíduo, e a extrínseca, que pode ser atribuída a circunstâncias que lhe determinam.<sup>(68)</sup> Na literatura, muitos são os determinantes de vulnerabilidade: O relatório de Belmont e a Declaração de Helsinki trazem 4 condições cada. O primeiro traz: minorias raciais, desvantagens econômicas, doentes graves e a institucionalização do indivíduo, já a Declaração indica indivíduos sob coerção, voluntários sem benefícios nas pesquisas, incapazes e pacientes sob cuidados médicos. As pautas CIOMS de 2002, expandiram esta caracterização apontando diversos determinantes, como: incapazes, crianças, subordinados (estudantes, empregados, militares, policiais, etc.), idosos, beneficiários sociais, desempregados, pacientes de emergência, nômades, pobres, moradores de rua, grupos étnicos/raciais, refugiados, prisioneiros, despolitizados, doentes incuráveis, leigos biotecnológicos, etc.

As condições de estudante e de desempregado figuram-se como características extrínsecas de vulnerabilidade quando correlacionada ao contexto dos indivíduos, podendo ser de natureza transitória. Estas condições foram evidenciadas no levantamento realizado neste estudo.

Quanto ao fator estudante, há que se considerar que esta circunstância, bem como a de militar, para ser considerada relevante e figurar como uma variável que caracterizaria uma situação de vulnerabilidade, deve estar associada à condição de subordinação, variável esta que não foi avaliada no estudo. Pode-se depreender também que este tipo de voluntário está em constante afã pela ascensão social por consequência de sua evolução educacional. Quanto ao fator desemprego, este está de fato relacionado a um estado de desigualdade e revertendo-se como a principal circunstância de caracterização de vulnerabilidade da população de voluntários de estudos de BD/BE.

A condição educacional mostrou-se relativamente adequada, de forma que está de acordo com a caracterização da população geral do Brasil. Há que se ressaltar que apesar de muitos centros de BD/BE declararem que não fazem levantamento da condição educacional, vários relataram que restringem o recrutamento de indivíduos analfabetos, os seja, aqueles que possuem uma situação mais notória de vulnerabilidade, de forma que não podem exercer sua autonomia de forma absoluta.

Assim como a condição educacional, a raça/cor mostrou uma distribuição eqüitativa, considerando a diversidade cultural brasileira, a distribuição não evidenciou uma concentração de voluntários de raça/cor preta, considerando que estes possuem uma condição social desvantajosa na sociedade, em se comparando com a raça branca. Populações tipicamente vulneráveis, como a indígena, também apresentaram baixa prevalência.

A vulnerabilidade da-se de diversas razões, sendo que muitas delas são difíceis de se remediar ou contornar, cabendo ao investigador assegurar minimamente que não haja a exploração de tais fatores. Devendo ainda assegurar que os direitos individuais perpassem os da sociedade.

Condições de privação social e econômica que um grupo vive comprometem sua liberdade de opinião e uma forma de respeito a estes grupos consiste na proteção de sua exploração. Diversas são as formas de se deturpar o princípio de autonomia, como pela coerção, para os casos de militares ou estudantes, e manipulação, como pela situação econômica e educacional. Neste sentido, a persuasão não é algo negativo, considerando que tende a convencer o voluntário por apelo à razão, valores, intenções e ações, sendo compatível com uma decisão livre. No processo de livre escolha e consentimento informado a questão central não

é saber se os voluntários são completamente livres de influências manipuladoras, mas se são suficientemente livres para permanecerem autônomos, ou seja, livre para tomarem suas próprias decisões.<sup>(69)</sup>

Não se defende aqui que estes grupos estudados sejam excluídos dos estudos de BD/BE, sob o risco de aumentar sua vulnerabilidade, estigmatizá-los, perder o caráter generalista dos estudos e podendo até corromper sua autonomia enquanto cidadão que é, bem como interferir de forma indireta em preceitos de justiça e equidade que lhes são assegurados, mas sim, garantir que estas variáveis sejam acompanhadas de perto pelos centros.

Objetiva-se também que os investigadores dos centros, em se tendo o poder discricionário durante o processo de recrutamento, possa optar por sujeitos menos vulneráveis e que não tem sua autonomia reduzida, além de permitir a adoção de ferramentas de proteção destes grupos quando da seleção, tais como, a correta informação das peculiaridades dos estudos, a justa retribuição/compensação, dentre outras.

Neste contexto, caberia que todos os centros fizessem levantamento de condições intrínsecas e extrínsecas de vulnerabilidade de forma a balancear os processos de recrutamento aplicando-se assim o preceitos de justiça, beneficência e respeito a pessoa humana.

## 7 CONCLUSÃO

Concluiu-se que a regulação técnica e bioética nas pesquisas de BD/BE é de suma importância para garantir a qualidade dos resultados e assegurar o bem-estar dos sujeitos de pesquisa. Necessitando haver envolvimento, interação e conhecimento técnico-científico adequado a todos os atores envolvidos na execução, desenvolvimento e controle dos ensaios clínicos de BD/BE.

Demonstrou-se que a população de voluntários de estudos de BD/BE é formada predominantemente de sujeitos saudáveis, com nível médio de escolaridade, de cor/raça predominantemente branca e parda, possuindo como principais características de vulnerabilidade o desemprego e a condição de estudantes.

Conclui-se ainda que a implantação do Sineb/CNVB proporcionou um notável controle técnico e Bioético da condução de pesquisas de BD/BE no Brasil, consolidando-se como uma valiosa ferramenta de regulação a ser utilizada pela vigilância sanitária, contando, além disso, com uma expressiva aprovação do setor regulado quanto a sua estruturação e disposição enquanto um Sistema de Informação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei n. 9782, de 26 de janeiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponível em:< <http://e-legis.Anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16621&word=>>. Acesso em 04 jan. 2010.
- 2) Sistema de Informações de Estudos de Equivalência farmacêutica e Bioequivalência (Sineb). [Base de dados]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009.
- 3) Pereira, M. G. Epidemiologia: Teoria e prática. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995.
- 4) Garrafa, V.; Lorenzo, C. Ética e investigación clínica en los países en desarrollo. En Modulo IV del Programa de educación permanente en bioética de la investigación en seres humanos, 2009.
- 5) Kottow M. Modelos de evaluación y situaciones especiales. En Modulo II del Programa de educación permanente en bioética de la investigación en seres humanos, 2009.
- 6) Schramm, F. R.; Palacios, M., Rego, S. O modelo bioético principialista para a análise da moralidade da pesquisa científica envolvendo seres humanos ainda é satisfatório?. *Ciênc. saúde coletiva*, mar./abr. 2008, vol.13, no.2, p.361-370.
- 7) Martin, L. M. Ética em pesquisa: uma perspectiva brasileira. In BRASIL/MS. *Capacitação para Comitês de Ética em Pesquisa – CEPs*. Brasília: MS, 2006.
- 8) Piovesan, F. Ações afirmativas da perspectiva dos direitos humanos. *Cad. Pesqui.* [online]. 2005, v. 35, n. 124, pp. 43-55.
- 9) Tealdi, J. C. História e significado de las normas éticas internacionales sobre investigaciones biomédicas. In KEYEUX, G. *Ética de la investigación en los seres humanos y políticas de salud pública*. Bogotá: UNESCO. Red Latinoamericana y del caribe: universidad Nacional de Colombia. Instituto de Genética, 2006; p. 33 – 62.
- 10) Garrafa, V. e Lorenzo, C. Moral imperialism and multi-centric clinical trials in peripheral countries. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2008, vol. 24, no. 10, pp. 2219-2226. ISSN 0102-311X.
- 11) Kottow M. Bioética frente a ciencia y ética. En Kottow M. *Introducción a la bioética*, 2ª ed., Santigo, ed. Mediterraneo, 2005: 145-158.
- 12) Chow, S. C., Liu, J. P. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies. 2a ed. 2000. Pg. 1-7.
- 13) Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei n. 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Disponível em: <http://e-legis.Anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16622&word=>>. Acesso em 04 jan. 2010.

14)Manual de boas práticas em biodisponibilidade: bioequivalência/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência-Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos. Brasília: Anvisa, 2002.

15)Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 1170, de 19 de abril de 2006. “Determina a publicação do guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos.”. Disponível em:< <http://e-legis.Anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=21746&word=> >. Acesso em 07 jan. 2010.

16)Bueno, M. M. Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectivas de regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no Brasil, Dissertação de Mestrado, FCF-USP, 2005.

17)Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Por que o governo demorou a implementar a Política de Medicamentos Genéricos no País? Perguntas frequentes. Disponível em: <http://Anvisa.gov.br/hotsite/genericos/faq/profissionais.htm> . Acesso em 04 jan. 2010.

18)Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decreto n. 793, de 05 de abril de 1993. Altera os Decretos n.ºs 74.170, de 10 de junho de 1974 e 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamentam, respectivamente, as Leis n.ºs 5.991, de 17 de janeiro de 1973, e 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Disponível em: <http://e-legis.Anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=513&word=> . Acesso em 04 jan. 2010.

19)Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decreto nº 3181, de 23 de setembro de 1999. Regulamenta a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Disponível em: <http://e-legis.Anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=7192&word=793> . Acesso em 04 jan. 2010.

20)Reis, D. V.; Tavares Neto, J.; Oliveira, M. R.; Lopes, R. A. Análise do impacto das ações da Anvisa no desenvolvimento dos centros de bioequivalência de medicamentos no Brasil, Monografia de Especialização, Fiocruz, 2009.

21)Associação Brasileira das indústrias de medicamentos genéricos: pró-genericos. Genéricos. Mercado Brasileiro De Genéricos. São Paulo: Pró-genericos. Disponível em: <<http://www.progenericos.org.br/mercado.shtml> >. Acesso em 13 jan. 2010.

22)Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 41, de 28 de abril de 2000. Disponível em: < [http://www.aofarmaceutico.com.br/start/pdf/res\\_41.pdf](http://www.aofarmaceutico.com.br/start/pdf/res_41.pdf) >. Acesso em 03 jan. 2010.

23)Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 103, de 13 de maio de 2003. “Determina que os centros que realizam estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência para fins de registro de medicamentos deverão observar as normas e regulamentos técnicos em vigor.”. Disponível em: < <http://e-legis.Anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=22115&word=> >. Acesso em 03 jun. 2008.

24) Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. "Estabelece os requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos.". Disponível em: < <http://e-legis.Anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=663&word=> >. Acesso em 04 jan. 2010.

25) Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 370, de 8 de março de 2007. Estabelece o registro e credenciamento ou renovação de registro e credenciamento do CEP. Disponível em: < [http://www.comissoes.propp.ufu.br/static/documentos/cep\\_reso370.pdf](http://www.comissoes.propp.ufu.br/static/documentos/cep_reso370.pdf) >. Acesso em 04 jan. 2010.

26) Conselho Nacional de Saúde. Comitê Nacional de Ética em Pesquisa. Conep. Resoluções. Disponível em: < [http://conselho.saude.gov.br/Web\\_comissoes/conep/index.html](http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/index.html) >. Acesso em 04 jan. 2010.

27) Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997. "Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos". Disponível em: < <http://e-legis.Anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1505&word=> >. Acesso em 04 jan. 2010.

28) Brasil. Ministério da Saúde. 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.". Disponível em: < <http://e-legis.Anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=32767&word=> >. Acesso em 04 jan. 2010.

29) Schramm F. R. Bioética sem universalidade? Justificação de uma bioética latino-americana e caribenha de proteção. In: Garrafa, V. Kottow, M. & Saada, A. (orgs.) Bases conceituais da bioética – enfoque latino-americano. Editora Gaia/UNESCO. 2006. p. 143-157.

30) Organização Panamericana de Saúde (OPAS). Guia de boas práticas clínicas: Documento das américas. 2005. Disponível em: < [http://www.Anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas\\_americas.pdf](http://www.Anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf) >. Acesso em 04 jan. 2010.

31) International Conference on Harmonization (ICH). Manual de boas práticas clínicas, 1997. Disponível em: < <http://www.ufrgs.br/bioetica/gcport.htm> >. Acesso em 04 jan. 2010.

32) Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ensaio clínicos: princípios e prática. Granville Garcia de Oliveira e colaboradores. Brasília, 2006.

33) Council Directive of 25 July 1985 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States concerning liability for defective products (85/374/EEC). Disponível em: < <http://www.dehp-facts.com/upload/documents/webpage/document42.pdf> >. Acesso em 04 jan. 2010.

34) Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI). Guidelines for medical experiments in non-patient human volunteers. 1988. (amended 1990). Disponível em: < <http://www.rmianz.co.nz/abpiguidelines.pdf> >. Acesso em 04 jan. 2010.

- 35) Researched Medicines Industry Association of New Zealand. Guidelines on clinical trials compensation for injury resulting from participation in an industry-sponsored clinical trial. 2008. Disponível em: <<http://www.rmianz.co.nz/compensation%20guidelines%200808%20final.pdf>>. Acesso em 30 Mar. 2010.
- 36) Beauchamp, T. L.; Childress, J. F. Principles of Biomedical Ethics. 4ed. New York: Oxford, 1994:326-329.
- 37) Engelhardt Jr, H. T. Os princípios da Bioética. In: Fundamentos da Bioética. São Paulo. Loyola. 1998. p. 131-168.
- 38) Singer P. Ética prática. 2ª ed. São Paulo. Martins Fontes. 1998. p. 1-23.
- 39) United States department of health & human services (USDHH). Code of federal regulations. Protection of human subjects. 2009. Disponível em: <<http://www.hhs.gov/ohrp/documents/OHRPRegulations.pdf>>. Acesso em 04 jan. 2010.
- 40) Declaracion universal sobre bioetica y derechos humanos . UNESCO. 2005.
- 41) Guilhem, D.; Sicker, F. Ética na pesquisa em saúde – avanços e desafios. Brasília, editora Unb, 2007.228p.
- 42) Vidotti, C. C. F.; Castro, L. L. C. Fármacos novos e necessidades do sistema único de saúde no Brasil. Revista Espaço para a Saúde, Londrina, v. 10, n. 2, p. 7-11, jun. 2009. Disponível em: <<http://www.ccs.uel.br/espacoparasaude/v10n2/Artigo2.pdf>>
- 43) Garrafa, V.; Kottow, M.; Saada, A. Bases Conceituais da Bioética - Enfoque Latino-americano. São Paulo. Editora Gaia/UNESCO. 2006. 284 p.
- 44) Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei n. 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 dá outras providências. Disponível em: <http://e-legis.Anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16615> . Acesso em 04 jan. 2010.
- 45) Contandriopoulos, A. P.; Champagne, F.; Denis, J. L. Et Pinealt, R, 1997. Avaliação na área da saúde: conceitos e métodos. In: Hartz, Z. M. A. (Org.) – Avaliação de saúde. Dos modelos conceituais à prática na análise de implantação de programas. Rio de Janeiro, Editora FIOCRUZ, 1997.
- 46) Pepe, V. L. E.; Reis, L. G. C.; Noronha, M. F.; Scharamm, J. M. Avaliação em saúde de vigilância sanitária: conceitos, estratégias e metodologias. In: Seta, MH; Pepe, V. L. E. ; Oliveira, G. O. Gestão e Vigilância Sanitária: novos modos de pensar e de fazer. Rio de Janeiro, Editora FIOCRUZ, 1997.
- 47) Brasil. Ministério da Saúde. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 153, de 14 de junho de 2004. “Determina o Regulamento técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea.”. Disponível em: <<http://e-legis.Anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=11662&word=>>. Acesso em 03 jun. 2008.

- 48)Pereira Junior, A. Elas se oferecem para serem cobaias. Fantástico [CD-ROM]. São Paulo, Mai. 2003.
- 49)Anvisa investiga testes em seres humanos. Diário de Pernambuco. Seção: Vida Urbana, Pernambuco, Nov. 2004. Disponível em: < <http://www.Anvisa.gov.br/DIVULGA/imprensa/clipping/2004/novembro/171104.pdf> >. Acesso em 03 jun. 2009.
- 50)Oliveto, P. O terror das cobaias. Correio Braziliense, Brasília, Ago. 2005. Disponível em: < <http://www.sistemas.aids.gov.br/imprensa/principal.asp/> >. Acesso em 03 jun. 2009.
- 51)Leite F.; Silva J. C. Brasil já tem 500 mil 'cobaias' humanas. Folha de São Paulo, São Paulo. 2001 jul. 27. Seção: Campinas. Em nome da Ciência. p.C5.
- 52)Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 58, de 21 de setembro de 2006. "Proposta de criação do cadastro Nacional de Voluntários em Estudos de Biodisponibilidade e Bioequivalência – CNVB/Anvisa que visa controlar e monitorar a participação de voluntários em estudos clínicos". Disponível em: < <http://www4.Anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B16216-1-0%5D.PDF> >. Acesso em 03 jun. 2009.
- 53)Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 34, de 03 de junho de 2008. "Institui o Sistema de Informações de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência - Sineb e o Cadastro Nacional de Voluntários em Estudos de Bioequivalência - CNVB.". Disponível em: <<http://e-legis.Anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=31245&word=> >. Acesso em 05 jun. 2009.
- 54)Alazraqui, M.; Mota, E.,Spinelli, H. Sistemas de Información en Salud: de sistemas cerrados a la ciudadanía social. Un desafío en La reducción de desigualdades en la gestión local. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 22(12): 2693-2702, dez, 2006.
- 55)Souza, A. A.; Passolongo, C.; Souza, N. C.; Araújo, A. C. N. Avaliação da Satisfação dos Usuários de Sistemas de Informações Financeiros. 6º Congresso USP – Controladoria e contabilidade, 2006. Disponível em:< [http://www.congressosp.fipecafi.org/artigos62006/an\\_resumo.asp?cod\\_trabalho=266](http://www.congressosp.fipecafi.org/artigos62006/an_resumo.asp?cod_trabalho=266) >. Acesso em Acesso em 04 jan. 2010.
- 56)Buller, W. I. Jr. A tripartite approach to information systems development. Decision Sciences. v.22, n.1, p. 120-135, winter 1991.
- 57)Hartz, Z. M. A.;Silva, L. M. V. (organizadoras). Avaliação em saúde: dos modelos à prática na avaliação de programas e sistemas de saúde. Salvador: EDUFBA; Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005.
- 58)Zwass, V. Management Information Systems. EUA: WCB, 1992.
- 59)Romney, M. B.; Steinbart, P. J. Accounting Information Systems. 8th ed. New Jersey: Prentice Hall, 2000.
- 60)Situação social. In Infopédia [Em linha]. Porto: Porto Editora, 2003-2010. Disponível em: < [http://www.infopedia.pt/\\$situacao-social](http://www.infopedia.pt/$situacao-social) >. Acesso em 30 Mar. 2010.

- 61) Values and Ethics: Guidelines for Ethical Conduct in Aboriginal and Torres Strait Islander Health Research. National Health & Medical Research Council. Disponível em: < [www.nhmrc.gov.au](http://www.nhmrc.gov.au) >. Acesso em: 30 Mar. 2010.
- 62) National Statement on ethical Conduct in Human Research. National Health & Medical Research Council. Disponível em: < [www.nhmrc.gov.au](http://www.nhmrc.gov.au) >. Acesso em: 30 Mar. 2010.
- 63) Zoboli, E. L. C. P. Experiências regionais em la aplicación de normas éticas de la investigación em países de Latinoamérica y Caribe: el caso de Brasil. In KEYEUX, G. *Ética de la investigación en los seres humanos y políticas de salud pública*. Bogotá: UNESCO. Red Latinoamericana y del Caribe: Universidad Nacional de Colombia. Instituto de Genética, 2006; p. 233 – 258.
- 64) Bioethics. International Implications. UNESCO. Paris, 2001.
- 65) Guimarães, M. C. S.; Novaes S. C. Vulneráveis. Disponível em: < <http://www.bioetica.ufrgs.br/vulnepes.htm> > Acesso em: 05 jul. 2010.
- 66) Rendtorff J. D.; Kemp P. Basic ethical principles in european bioethics and biolaw: Autonomy, dignity, integrity and vulnerability. Centre for ethics and law & institute Borja de Bioética. Copenhagen. Barcelona. 2000.
- 67) Ruof M. C. Vulnerability, vulnerable populations, and policy. Kennedy Inst Ethics J. 14(4):411-25.
- 68) Karp B. I. Ethical consideration in Conducting trials in Vulnerable Populations. Apresentação na 12a reunião anual da American Society for Experimental NeuroTherapeutics. Disponível em: < <http://asent.org/go/meeting-presentation-meeting/2010-annual-meeting> > Acesso em: 05 jul. 2010.
- 69) Veatch R.M. Medical Ethics. Vulnerable subjects and compliant patients. 2a ed. Jones and Bartlett Publishers. 1997. p. 199 - 202.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO

#### QUESTIONÁRIO

(Considerando que alguns centros não realizam a etapa clínica dos estudos, algumas das questões podem não ser aplicáveis, neste caso, deixar em “branco”)

- 1) Autor das respostas (nome completo):
- 2) Quantos estudos internacionais (para patrocinadores estrangeiros) realizam em média anualmente?  
Há previsão de aumento nos próximos anos? ( ) não ( ) sim. Quanto por cento: \_\_\_\_\_%.
- 3) Qual a quantidade de voluntários cadastrados no Banco de dados interno?
- 4) Qual o valor de ressarcimento médio (reais) para estudos de Bioequivalência?
- 5) Qual o custo, em reais, da realização de um estudo de bioequivalência?

Total	_____
Por etapa	Clínica _____
	Analítica _____
	Estatística _____

- 6) Qual a frequência de recrutamento de voluntários em situações especiais (em média)?

	≤1%	1-10%	10-30%	30-50%	≥50%
Ex-presidiários					
Desempregados					
Moradores de rua					
Estudantes					
Militares					

Outros \_\_\_\_\_

- 7) Há oferecimento de algum bônus para os voluntários que participam de pesquisas até a etapa final? ( ) não ( ) sim. Se sim, que tipo?

8) Após a implantação do Sineb/CNVB, qual a quantidade (em média) de voluntários vetados pelo sistema devido à limitação do intervalo de 6 meses?

	≤1%	1-10%	10-30%	≥50%
Em 09/2008				
Atualmente				

9) Antes da implantação do Sineb/CNVB, qual era o intervalo para participação em diferentes estudos utilizado?

<input type="checkbox"/>	3meses	<input type="checkbox"/>	4meses	<input type="checkbox"/>	6meses	<input type="checkbox"/>	1 ano	<input type="checkbox"/>	Outro _____
--------------------------	--------	--------------------------	--------	--------------------------	--------	--------------------------	-------	--------------------------	-------------

10) Qual intervalo considera mais apropriado para estudos de BD/BE?

<input type="checkbox"/>	3meses	<input type="checkbox"/>	4meses	<input type="checkbox"/>	6meses	<input type="checkbox"/>	1 ano	<input type="checkbox"/>	Outro _____
--------------------------	--------	--------------------------	--------	--------------------------	--------	--------------------------	-------	--------------------------	-------------

11) Como classifica a influência do Sineb/CNVB para o controle da profissionalização de voluntários de pesquisa?

<input type="checkbox"/>	Muito Bom	<input type="checkbox"/>	Bom	<input type="checkbox"/>	Regular	<input type="checkbox"/>	Ruim
--------------------------	-----------	--------------------------	-----	--------------------------	---------	--------------------------	------

12) Após a implantação do Sineb/CNVB, houve necessidade de aumento do valor do Ressarcimento aos voluntários?

13) Qual a maior dificuldade enfrentada no Sineb/CNVB:

<input type="checkbox"/>	Problemas técnicos (falta de rede, sistema instável (“cai”), sistema fora do ar.).
<input type="checkbox"/>	Problemas de suporte por parte da Anvisa.
<input type="checkbox"/>	Dificuldade interna (dos funcionários) de adaptação.
<input type="checkbox"/>	Sem dificuldades
<input type="checkbox"/>	Outras _____

14) O centro faz algum levantamento quanto à situação social (remuneração) dos voluntários? ( ) não. ( ) sim. Se sim, indicar as porcentagens (em média):

	Desempregado	≤1salário mínimo	1-3 salários mínimos	3-5 salários mínimos	≥5 salários mínimos	TOTAL
Porcentagem	%	%	%	%	%	<b>100 %</b>
	_____	_____	_____	_____	_____	_____

15) O centro faz algum levantamento quanto à cor e/ou raça dos voluntários? ( ) não. ( ) sim. Se sim, indicar as porcentagens (em média):

	Branca	Preta	Amarela	Parda	Indígena	TOTAL
Porcentagem	%	%	%	%	%	<b>100</b> %
	_____	_____	_____	_____	_____	_____

- 16) O centro faz algum levantamento quanto à escolaridade dos voluntários?  
( ) não. ( ) sim. Se sim, indicar as porcentagens (em média):

	Analfabeto	Nível fundamental	Nível médio	Nível superior	Pós-graduado	TOTAL
Porcentagem	%	%	%	%	%	<b>100</b> %
	_____	_____	_____	_____	_____	_____

- 17) Como você definiria a importância dos testes de Bioequivalência para a garantia de eficácia e intercambialidade de medicamentos (nas situações atualmente exigidas pela Anvisa)?

<input type="checkbox"/>	Imprescindíveis	<input type="checkbox"/>	Necessários	<input type="checkbox"/>	Recomendáveis	<input type="checkbox"/>	Desnecessários
--------------------------	-----------------	--------------------------	-------------	--------------------------	---------------	--------------------------	----------------

- 18) Qual a taxa de desistência, em média, de voluntários após a leitura do TCLE? \_\_\_\_\_%

- 19) O centro já recebeu alguma inspeção e/ou visita de algum CEP? ( ) não. ( ) sim. Se sim, quantas?

- 20) Como classifica o trabalho executado pelos CEP's, referente a protocolos de Bioequivalência?

<input type="checkbox"/>	Muito Bom	<input type="checkbox"/>	Bom	<input type="checkbox"/>	Regular	<input type="checkbox"/>	Ruim
--------------------------	-----------	--------------------------	-----	--------------------------	---------	--------------------------	------

- 21) Como classifica o trabalho executado pela Anvisa, referente à temática de Bioequivalência?

<input type="checkbox"/>	Muito Bom	<input type="checkbox"/>	Bom	<input type="checkbox"/>	Regular	<input type="checkbox"/>	Ruim
--------------------------	-----------	--------------------------	-----	--------------------------	---------	--------------------------	------

- 22) Como classifica o arcabouço normativo ético do Brasil?

<input type="checkbox"/>	Muito Bom	<input type="checkbox"/>	Bom	<input type="checkbox"/>	Regular	<input type="checkbox"/>	Ruim
--------------------------	-----------	--------------------------	-----	--------------------------	---------	--------------------------	------

- 23) Como classifica o arcabouço normativo técnico referente à temática de Bioequivalência do Brasil?

<input type="checkbox"/>	Muito Bom	<input type="checkbox"/>	Bom	<input type="checkbox"/>	Regular	<input type="checkbox"/>	Ruim
--------------------------	-----------	--------------------------	-----	--------------------------	---------	--------------------------	------

- 24) Como você classifica o Sineb/CNVB em relação aos seguintes aspectos:

	Muito Bom	Bom	Regular	Ruim
Funcionalidade				

	Muito Bom	Bom	Regular	Ruim
Interface com o usuário				
Facilidade de acesso				
Flexibilidade				
Todo o sistema utilizado, em geral.				

25) Especificamente quanto às informações disponíveis no Sineb/CNVB, como você as classifica em relação a:

	Muito Bom	Bom	Regular	Ruim
Apresentação (Relatórios)				
Completude (ser/estar completa, quantidade)				
Exatidão/Confiabilidade				
Utilidade				
Concisão/Prolixidade (ser objetiva)				
Relevância/Importância				
Consistência				
Confidencialidade				

## APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONCENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dra. Patrícia F. N. de Castilho a senhora está sendo convidada a participar de um estudo que se propõe a verificar das condições de condução de estudos de Bioequivalência e avaliar o uso dos sistemas CNVB/Sineb na pratica laboral dos centros através, dentre outras ferramentas, do uso de um questionário, de idêntico conteúdo, que será remetido a todos os Centros de Bioequivalência do Brasil. Este questionário faz parte de um trabalho de mestrado, intitulado: “REGULAÇÃO TÉCNICA E BIOÉTICA DA PARTICIPAÇÃO DE SERES HUMANOS EM ENSAIOS CLÍNICOS DE BIOEQUIVALÊNCIA”, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Brasília (UnB), podendo este ser contatado pelo e-mail: cepfs@unb.br, pelo telefone: (61) 3107-1947 ou pelo site: www.unb.br/fs/cep. O responsável por esta pesquisa é aluno Varley Dias Sousa, e qualquer dúvida e/ou esclarecimento, antes, durante e/ou após a resposta ao questionário poderá ser sanada pelo e-mail: varley.sousa@yahoo.com.br e/ou telefone (61)81499989 (cel), (61)32221666 (casa), (61) 34625567 (comercial), end. Rua Copaíba, 12, ap 206, bloco B, Águas Claras - DF, CEP 71931720.

Não haverá qualquer risco e/ou benefício para os participantes.

Este questionário tem fins educacionais e seus resultados serão utilizados exclusivamente na dissertação de mestrado do aluno Varley Dias Sousa, e ocasionalmente poderão ser utilizados em publicações. Todas as informações aqui prestadas são sigilosas e confidenciais, e em nenhum momento serão mencionados os nomes das instituições e/ou dos participantes. Todos os questionários recebidos serão arquivados no computador pessoal do responsável pela pesquisa, o qual é de uso e acesso restrito através de senha, e serão mantidos por um período de 15 anos.

Todos os participantes da pesquisa receberão uma copia, em Pdf., da dissertação objeto deste questionário, onde constarão os resultados da pesquisa.

Caso se sinta constrangido, ou por qualquer outro motivo, você poderá recusar ou retirar seu consentimento a qualquer momento da pesquisa sem nenhum prejuízo pessoal e/ou profissional.

Caso você aceite e concorde com as condições supracitadas, favor responder este email com o questionário (Anexo) preenchido. Caso você não queira participar, basta selecionar este email e pressionar: "Shift+Del".

## ANEXOS

## ANEXO 01 – FOLDER ENVIADO AOS CENTROS DE BD/BE

**O que é Biodisponibilidade?**

É a medição da velocidade e a quantidade de absorção do medicamento pelo corpo humano após a administração deste.

A medição é feita através de exames no sangue ou na urina.

**O que são estudos de Bioequivalência?**

São estudos comparativos entre as biodisponibilidades de dois medicamentos. Geralmente entre um medicamento referência e um teste (por exemplo, um novo genérico).

Dois medicamentos serão considerados bioequivalentes quando não forem constatadas diferenças significativas nas suas biodisponibilidades.

**O que são reações adversas?**

É qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que pode aparecer após a administração de um medicamento.

Realização:  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)  
SERN 515, Bl.B - Edifício Ômega  
Brasília - DF  
CNP: 70.770-502  
Telefone: (61) 3448-6000

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)  
Disque Saúde: 0800 61 1997  
Disque-intoxicação: 0800 722 6001

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério de Saúde  
ESTADOS UNIDOS DO BRASIL

SISTEMA DE INFORMAÇÕES DE ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E BIOEQUIVALÊNCIA  
SINEB

**Quais os riscos de ser voluntário em estudos de Bioequivalência?**

O medicamento utilizado no estudo, como qualquer outro medicamento, pode causar reações adversas.

Todas as possíveis reações adversas deverão ser informadas ao voluntário antes do início do estudo pelo Pesquisador do Centro.

Todos os centros estarão equipados com UTI e haverá um médico de plantão acompanhando todo o estudo para o caso de ocorrer alguma reação adversa grave.

**Quais os direitos do voluntário?**

Ter o esclarecimento sobre o estudo em linguagem acessível e que inclua, necessariamente, os seguintes aspectos:

- Ter conhecimento do tipo de medicamento, da finalidade do estudo, dos métodos, dos potenciais riscos e/ou incômodos que este possa acarretar;
- A garantia de esclarecimentos, antes e durante o estudo;
- Ter acompanhamento médico durante todo o período de internação e após o estudo, caso ocorra alguma reação adversa;
- Ter resguardada a sua privacidade;
- Estarem estabelecidas as formas de ressarcimento das despesas decorrentes da participação no estudo;
- Receber, do centro, seguro de vida e de seqüelas em caso de eventuais danos decorrentes do estudo.

O voluntário tem o Direito de se recusar ou desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem nenhuma penalização e sem prejuízo ao seu cuidado.

**O que é Termo de consentimento Livre e Esclarecido?**

É um documento que confirma que o voluntário recebeu todas as informações sobre o estudo que irá participar e que concorda com todos os termos de forma livre de qualquer tipo de pressão.

Este documento não exclui NENHUM dos seus direitos e o voluntário poderá retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa.

**Quais os deveres do voluntário?**

- Não omitir nem prestar informações falsas no momento do recrutamento;
- Seguir as regras determinadas pelo centro, das quais foi informado e com quais concordou.

**O que é o CNVB?**

É o Cadastro Nacional de Voluntários em estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência criado pela ANVISA. O objetivo é controlar e monitorar a participação de voluntários nos estudos de bioequivalência no Brasil.

**Quais os benefícios do CNVB?**

Com ele será possível que os centros de bioequivalência consultem, através do sistema da Anvisa, se o voluntário já participou ou está participando de um estudo, evitando a participação antes do intervalo mínimo determinado pela Anvisa, garantindo maior segurança à saúde do voluntário.

SEIS MESES é o intervalo de tempo mínimo determinado pela Anvisa para uma nova participação de um mesmo voluntário em um novo estudo de bioequivalência.

**Quem participa de Estudos de Bioequivalência são COBAIAS?**

NÃO. Os medicamentos utilizados nos estudos já foram testados e já provaram que são seguros para uso humano. A cobaia não tem possibilidade de optar por participar ou não, mas o ser humano tem.

Esses tipos de medicamentos já são consumidos por milhares de pessoas diariamente, em todo o país.

**Quem pode ser voluntário?**

Preferencialmente, poderá ser voluntário:

- Homens e mulheres saudáveis acima de 18 anos;
- Que tenham peso compatível com a altura, não estando em sobrepeso;
- Que não estejam tomando remédios;
- Que não tenham doado sangue nos últimos três meses;
- Que não sejam fumantes ou tenham histórico de uso de drogas e álcool;
- Mentalmente capazes

Os voluntários são submetidos a vários exames para garantir que estão saudáveis.

**Se tiver dúvidas ou denúncias, a quem devo procurar?**

A Cibio (Coordenação de Inspeção em Centros de Equivalência Farmacêutica Bioequivalência), que é o setor da Anvisa que controla a atuação dos centros de bioequivalência.

Entre em contato conosco através do e-mail: [bioequivalencia@anvisa.gov.br](mailto:bioequivalencia@anvisa.gov.br)

e/ou pelo telefone: (61) 3448 1262.

## ANEXO 02 – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO DO CEP



Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

**PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA**

Registro do Projeto no CEP: **015/10**

Título do Projeto: “Cadastro Nacional de Voluntários em Estudos de Bioequivalência (CNVB) – A participação de voluntários nas pesquisas clínicas experimentais, suas aplicações bioéticas e o impacto na saúde pública”.

Pesquisador Responsável: Varlei Dias Sousa

Data de Entrada: 04/02/2010

Com base na Resolução 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto **015/10** com o título: “Cadastro Nacional de Voluntários em Estudos de Bioequivalência (CNVB) – A participação de voluntários nas pesquisas clínicas experimentais, suas aplicações bioéticas e o impacto na saúde pública”, analisado na 1ª Reunião Ordinária, realizada no dia 23 de fevereiro de 2010.

O pesquisador responsável fica, desde já, notificado da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 24 de fevereiro de 2010.

Prof. Volnei Garrafa  
Coordenador do CEP-FS/UnB

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)