



Perfil dos ensaios clínicos submetidos para apreciação ética da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa entre 2015 a 2019

Profile of Clinical Trials Submitted for Ethical Review by the National Research Ethics Committee between 2015 and 2019

Ludmila Naud

*Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas do Departamento de Análise de
Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis, Ministério da Saúde, Brasília, DF, Brasil*

Corresponding author. E-mail: ludmilanaud@gmail.com

First received 28 October 2020; Final version acceptance 16 February 2021

Resumo. O objetivo deste trabalho é caracterizar os ensaios clínicos submetidos para análise ética da Conep, registrados na base de dados da Plataforma Brasil de 2015 a 2019, e comparar os ensaios clínicos nacionais e internacionais. Para isso, fez-se um estudo exploratório e retrospectivo na base de dados da Plataforma Brasil com extração dos dados de protocolos de pesquisa clínica submetidos para análise da Conep. Foram considerados somente protocolos iniciais. Os dados foram apresentados pela distribuição das frequências absoluta e relativa e a comparação foi feita em relação aos protocolos com origem nacional e internacional. Foram submetidos 904 ensaios clínicos para análise ética de fase I a IV. A quantidade de ensaios clínicos se manteve estável durante o período analisado, observando-se tendência de queda para os estudos internacionais com financiamento privado e tendência de aumento entre os estudos nacionais com financiamento público. Houve diferença entre o perfil dos ensaios clínicos nacionais e internacionais. Apesar do crescente incentivo governamental e um discreto aumento na quantidade de estudos nacionais com financiamento público, ainda existe uma enorme dependência estrangeira, que impede o desenvolvimento científico no país. Os resultados obtidos no presente trabalho podem contribuir para o debate sobre a pesquisa clínica no Brasil.

Palavras-chave: Ensaio clínico; Bioética; Protocolo de ensaio clínico; Comitê de ética em pesquisa.

Abstract. We aim to characterize the clinical trials submitted for Conep's ethical analysis. The protocols were registered in Plataforma Brasil from 2015 to 2019, and to compare national and international clinical trials. In this sense, we did an exploratory and retrospective study using Plataforma Brasil with extraction of data from clinical research protocols. Only initial protocols were considered. The data were presented by frequency and relative distribution and the comparison was made in relation to protocols with origin from Brazil and overseas. 904 clinical trials were submitted for ethical analysis from phase I to IV. The number of clinical trials remained stable during the analyzed period, with a downward trend for international studies with private funding and an upward trend for national studies with public funding. There was a difference between the profile of national and international clinical trials. In despite of the growing government incentive and a slight increase in the number of national studies with public funding, there is still a huge foreign dependence, which impedes scientific development in the country. The results obtained in the present study can contribute to the debate on clinical research in Brazil.

Keywords: Clinical trial; Bioethics; Clinical trial protocol; Research ethics committee.

1. Introdução

A pesquisa clínica no Brasil é regulada por órgãos que asseguram a ética do participante de pesquisa. Em 1996, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) foi criada com a publicação da Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 196/96¹ e revogada pela Resolução (CNS) 466/12² e tem como principal função implementar as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, atuando de forma consultiva, deliberativa, normativa e educativa, juntamente com a rede Comitês de Ética em Pesquisa (CEP). Toda pesquisa envolvendo seres humanos deve ser submetida à apreciação de um CEP, por meio de um protocolo de pesquisa submetido na Plataforma Brasil, e, em alguns casos, esse protocolo envolve a análise da Conep.

De acordo com a Resolução (CNS) 466/12², os protocolos de pesquisa que envolvem genética humana, reprodução humana, equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos procedimentos terapêuticos invasivos, estudos com populações indígenas, projetos de pesquisa que envolvam organismos geneticamente modificados, protocolos de constituição e funcionamento de biobancos para fins de pesquisa, pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil e projetos que, a critério do CEP, devem ser avaliadas pela Conep.

Para iniciar a análise ética, desde 2012, os protocolos de pesquisa a serem desenvolvidos com participantes brasileiros devem ser submetidos na Plataforma Brasil, uma importante base de dados. No entanto, mesmo com o constante aumento de respostas científicas, ainda carecem estudos que avaliem a pesquisa no Brasil. Iniciativas desse tipo são importantes para entender se o gerenciamento de conhecimento pode apoiar as necessidades de saúde.

O presente trabalho objetivou caracterizar os ensaios clínicos submetidos para análise ética da Comissão nacional de Ética em Pesquisa, registrados na base de dados da Plataforma Brasil de 2015 a 2019, e comparar os ensaios clínicos nacionais e internacionais.

2. Materiais e métodos

Foi realizado um estudo exploratório e retrospectivo na base de dados da Plataforma Brasil, criada em 2012. A Plataforma Brasil é a maior base de dados para pesquisa, sendo necessário o cadastro do projeto para avaliação ética, antes de iniciar o cronograma do estudo.

A extração de dados considerou todos os estudos que foram analisados pela Conep no período de 2015 a 2019. A extração dos dados ocorreu em dois dias, um no dia 02/01/2019 para os estudos submetidos de 2015 a 2018 e a outra foi no dia 02/01/2020, para os protocolos submetidos em 2019. Foram considerados todos os protocolos iniciais que tiveram parecer de aprovação no período de 1 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2019.

Além da identificação do número de Certificado de Apreciação Ética no Sistema CEP/Conep (CAAE), foram identificadas as seguintes informações: (i) Fase do estudo; (ii) Natureza da intervenção; (iii) Medicamento investigado; (iv) Condição/problema de saúde tratado; (v) Unidade Federativa da instituição proponente da pesquisa; (vi) País de origem do estudo; (vii) Instituição coordenadora do projeto e (viii) Patrocinador do estudo.

As fases de estudo foram coletadas conforme as informações contidas no protocolo de pesquisa. De acordo com a *Food and Drug Administration*³, estudos de fase I são para investigar segurança e dosagem; estudos de fase II analisam eficácia e efeitos colaterais; estudos de fase III avaliam a eficácia e monitoramento de reações adversas; estudos de fase IV avaliam a segurança e eficácia e estudos adaptativos são aqueles que são modificados durante a condução do estudo⁴.

A classificação de saúde investigada considerou a determinação da Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão (CID-10). Os medicamentos identificados dos ensaios clínicos (intervenções) foram classificados de acordo com o *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC)⁵.

Os dados foram organizados em planilha do programa Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., Estados Unidos da América). O programa Stata versão 16® (StataCorp. 2019. *Stata Statistical Software: Release 16*. College Station, TX: StataCorp LLC) foi empregado para análise da distribuição de frequências e comparação das variáveis de interesse coletadas.

3. Resultados

O registro de ensaios clínicos cadastrados na Plataforma Brasil se manteve estável durante o período analisado, observando-se tendência de queda para os estudos internacionais com financiamento privado e tendência de aumento entre os estudos nacionais com financiamento público. A queda ocorreu principalmente após 2017 e o aumento de estudos nacionais ocorreu a partir de 2018 (Figura 1).

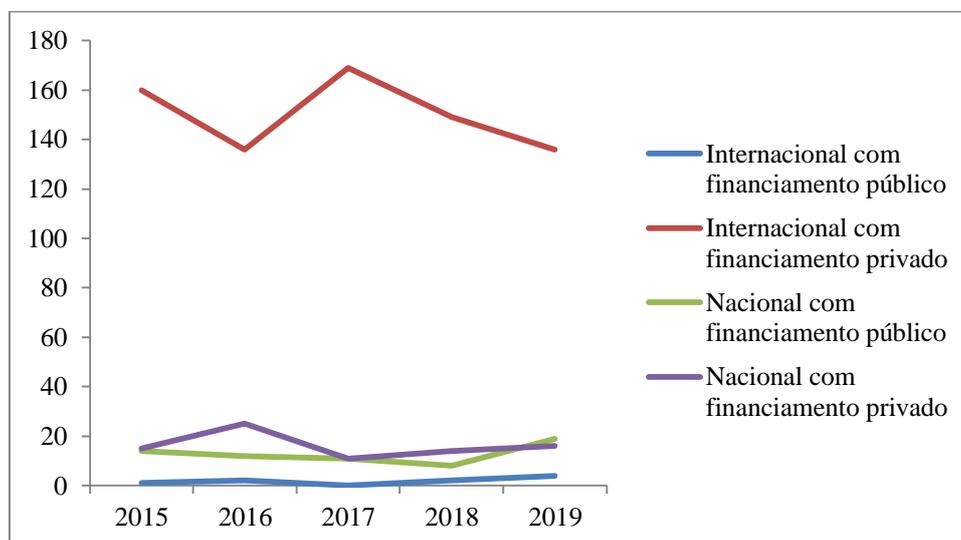


Figura 1. Distribuição gráfica dos ensaios clínicos submetidos para avaliação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa segundo o ano de submissão (2015-2019).

Durante o período considerado, de 2015 a 2019, foram submetidos 904 ensaios clínicos na Plataforma Brasil para avaliação da Conep. O Brasil esteve definido como país coordenador do estudo em 15,9% dos ensaios clínicos registrados. Estes estudos foram denominados como nacionais nesta pesquisa.

Dentre as pesquisas internacionais cadastradas, o país com maior quantidade de submissões foram os Estados Unidos da América com 62,0% das submissões, seguido do Reino Unido, com 2,8%. Foi possível observar submissões de 33 países diferentes, com mediana igual a 4 (Figura 1).

As fases de estudo diferiram entre os estudos nacionais e internacionais. Enquanto nos estudos nacionais, a maior parte da pesquisa teve fase I (n = 45; 31%), os estudos internacionais foram, em sua maioria, de fase III (n = 553; 73%) (Figura 2). O patrocínio também foi diferente entre os estudos. A maior parte dos estudos nacionais teve financiamento próprio (n = 53; 37%) e os estudos internacionais tiveram patrocínio de indústria farmacêutica internacional (n = 672; 89%) (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos ensaios clínicos submetidos para avaliação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa quanto ao país de origem, fase clínica, coordenador e fonte de apoio financeiro. Plataforma Brasil, 2015-2019.

Caracterização quanto à origem	Nacional	N	%	Internacional	N	%	Total	p-valor
País sede	Brasil	144	15,9	Alemanha	23	2,5	N	%
				Austrália	6	0,7		
				Áustria	2	0,2		
				Bélgica	14	1,6		
				Canadá	19	2,1		
				Chile	1	0,1		
				Colômbia	1	0,1		
				Dinamarca	14	1,6		
				Espanha	5	0,6		
				EUA	561	62		
				Finlândia	1	0,1		
				França	32	3,5		
				Grécia	2	0,2		
				Guadalupe	2	0,2		
				Holanda	5	0,6		
				Índia	1	0,1		
				Irlanda	2	0,2		
				Israel	2	0,2		
				Itália	5	0,6		
				Japão	2	0,2		
				México	1	0,1		
				Noruega	1	0,1		
				Polônia	1	0,1		
				Portugal	1	0,1		
				Reino Unido	25	2,8		

				República da Coreia (Coreia do Sul)	3	0,3			
				República Popular da China	5	0,6			
				Rússia	1	0,1			
				Suécia	6	0,7			
				Suíça	13	1,4			
				Turquia	1	0,1			
				Ucrânia	1	0,1			
Fase clínica	I	45	31,3	I	17	2,2	62	6,9	< 0,0001
	II	30	20,8	II	127	16,7	157	17,4	
	III	40	27,8	III	553	72,8	593	65,6	
	IV	8	5,6	IV	20	2,6	28	3,1	
	Adaptativo	21	14,6	Adaptativo	43	5,7	64	7,1	
Instituição/empresa coordenadora	Hospital público	40	27,8	Hospital público	216	28,4	256	28,3	< 0,0001
	Instituição pública	2	1,4	Instituição pública	34	4,5	36	4	
	Instituição privada	47	32,6	Instituição privada	326	42,8	373	41,2	
	Centro de pesquisa	9	6,3	Centro de pesquisa	128	16,8	137	15,2	
	Universidade pública	43	29,9	Universidade pública	54	7,1	97	10,7	
	Sem instituição proponente	1	0,1	Sem instituição proponente	1	0,7	2	0,2	
	Governo	2	1,4	Governo	1	0,1	3	0,3	
Patrocinador	Indústria internacional	36	25	Indústria internacional	672	88,7	708	78,5	< 0,0001
	Indústria nacional	14	9,7	Indústria nacional	66	8,7	80	8,9	
	Governo	11	7,6	Governo	0	0	11	1,2	
	Instituição proponente (hospital)	18	12,5	Instituição proponente (hospital)	7	0,9	25	2,8	
	Financiamento próprio	53	36,8	Financiamento próprio	3	0,4	56	6,2	
	Agência de fomento	6	4,2	Agência de fomento	0	0	6	0,7	
	Universidade internacional	2	1,4	Universidade internacional	5	0,7	7	0,8	
	Empresa internacional	1	0,7	Empresa internacional	2	0,3	3	0,3	
	Governo internacional	0	0	Governo internacional	3	0,4	3	0,3	
	Empresa nacional	2	1,4	Empresa nacional	0	0	2	0,2	
	Universidade nacional	1	0,7	Universidade nacional	0	0	1	0,1	

Tanto estudos nacionais, quanto internacionais, em geral, tiveram instituições privadas como coordenadoras do estudo. Enquanto 33% (n = 47) dos estudos nacionais foram coordenados por instituições privadas, 43% (n = 326) dos estudos internacionais também foram coordenados por estas instituições. Seguido de hospitais públicos para estudos nacionais e internacionais (n = 40; 28%, n = 216; 28%, respectivamente) (Tabela 1).

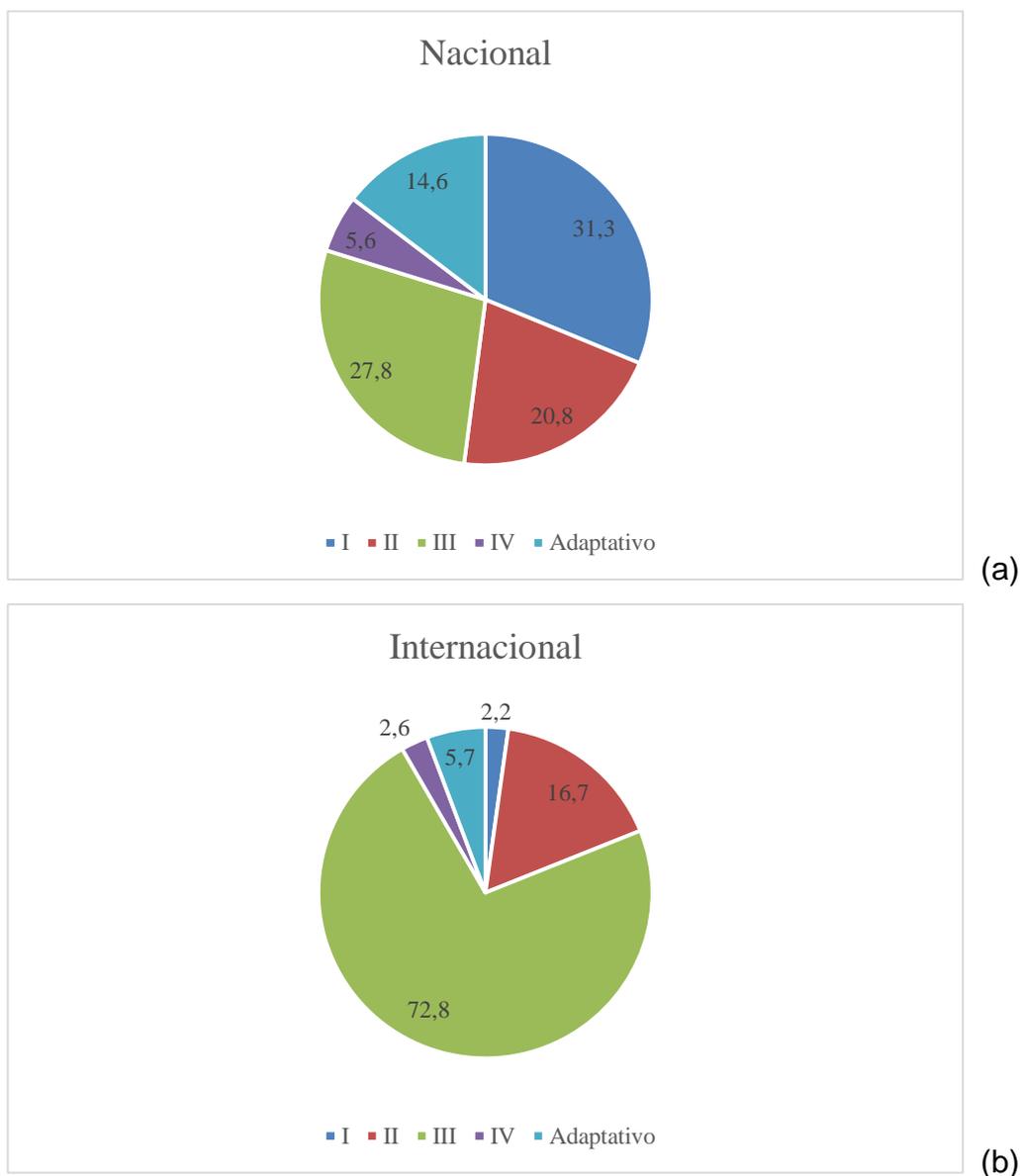


Figura 2. Distribuição dos ensaios clínicos (a) nacionais e (b) internacionais submetidos para avaliação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa à fase clínica na Plataforma Brasil, 2015-2019.

A natureza de intervenção foi classificada em fármaco/medicamento/vacina, dispositivo médico, procedimento/operatório/cirurgia e as outras opções foram concentradas em outro. A maior parte dos estudos, em todas as fases, foi de fármaco/medicamento/vacina ($n = 798$) e de fase III ($n = 566$) (Tabela 2 e Figura 3). Quando o tipo de estudo é ilustrado em gráfico, percebe-se a maior quantidade de estudos de fármaco/medicamento/vacina de fase III internacionais, em comparação com os estudos nacionais (Figura 3).

Tabela 2. Distribuição dos ensaios clínicos segundo o tipo de tecnologia por fase de estudo. Plataforma Brasil, 2015-2019.

Tipo de tecnologia	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Estudos adaptativos		Total	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Nacionais												
Fármaco/Medicamento/Vacina	9	12,2	17	23,0	33	44,6	7	9,5	8	10,8	74	100,0
Dispositivo	14	56,0	4	16,0	2	8,0	1	4,0	4	16,0	25	33,8
Procedimento/operatória/cirurgia	14	45,2	9	29,0	1	3,2	0	0,0	7	22,6	31	41,9
Outro	8	57,1	0	0,0	4	28,6	0	0,0	2	14,3	14	18,9
Internacionais												
Fármaco/Medicamento/Vacina	11	1,5	126	17,4	533	73,6	15	2,1	39	5,4	724	100,0
Dispositivo	5	45,5	1	9,1	0	0,0	3	27,3	2	18,2	11	1,5
Procedimento/operatória/cirurgia	1	16,7	0	0,0	4	66,7	1	16,7	0	0,0	6	0,8
Outro	0	0,0	0	0,0	16	84,2	1	5,3	2	10,5	19	2,6
Total	17	2,2	127	16,7	553	72,8	20	2,6	43	5,7	760	100,0

Os ensaios clínicos nacionais contemplaram, na maioria, medicamentos com ação antineoplásica e imunomodulador (11,8%) e medicamentos com ação no sistema musculoesquelético (8,3%). Dentre os ensaios clínicos internacionais, um terço deles investigou medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores (36,6%), seguido por medicamentos com ação digestiva e para o metabolismo (12,2%) e medicamentos com ação cardiovascular e medicamentos com ação no sistema musculoesquelético, ambos com 7,8% (Tabela 3).

4. Discussão

O presente estudo demonstrou que houve alteração na submissão dos estudos conforme o país coordenador do estudo. Principalmente a partir de 2017, houve decréscimo de submissões de ensaios clínicos internacionais com financiamento privado. A maior parte dos estudos submetidos para a Conep são relacionados ao desenvolvimento de fármaco, medicamento ou vacina com ação antineoplásica ou imunomoduladora, de origem dos Estados Unidos da América, de fase III, com instituição privada como empresa coordenadora do estudo no Brasil.

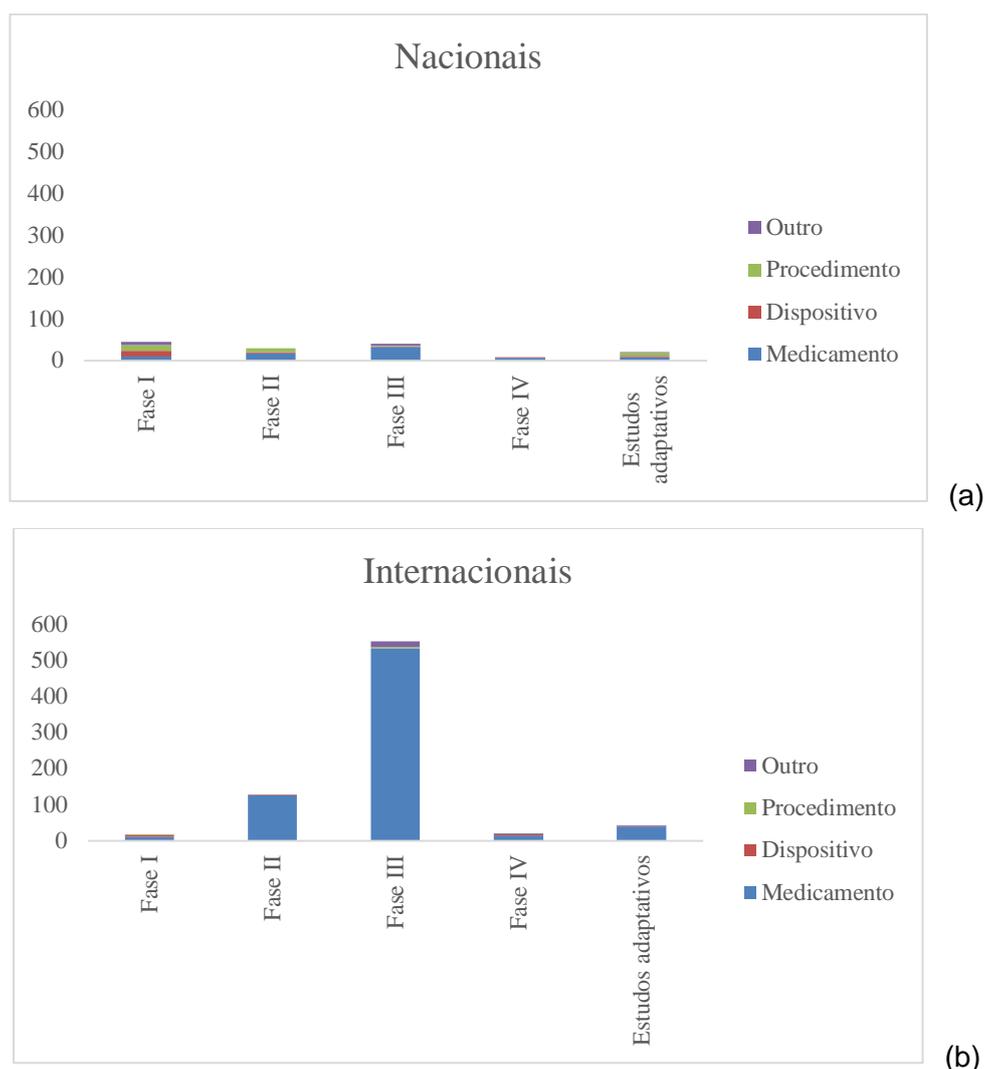


Figura 3. Distribuição dos ensaios clínicos segundo o tipo de tecnologia por fase de estudo. Plataforma Brasil, 2015-2019.

O Brasil se tornou um dos países que mais atraem pesquisas clínicas⁶, por ter uma população extensa e diversificada, com pouco acesso a tratamento médico; um sistema de saúde público que facilita o recrutamento de participantes de pesquisa e alta incidência de diferentes doenças⁷. No entanto, ainda carecem estudos que avaliem as pesquisas conduzidas no Brasil de forma agregada.

Segundo levantamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) de 2011, a maior parte dos estudos submetidos para avaliação da agência era de origem multinacional (80%) e de fase III (63%). Os dados ainda apontam que a agência aprova a condução de, em média, 200 ensaios clínicos por ano⁸. Esses dados estão de acordo com os resultados deste estudo.

Tabela 3. Classificação dos ensaios clínicos de acordo com o Sistema ATC segundo origem do estudo. Plataforma Brasil, 2015-2019.

Classificação dos medicamentos (Sistema ATC)	Nacional		Internacional		Total	
	N	%	N	%	N	%
A. Medicamentos com ação digestiva e para o metabolismo	11	7,6	93	12,2	104	11,5
B. Medicamentos com ação no sangue e órgãos hematopoiéticos	1	0,7	38	5	39	4,3
C. Medicamentos com ação cardiovascular	5	3,5	59	7,8	64	7,1
D. Medicamentos para uso dermatológico	1	0,7	16	2,1	17	1,9
G. Medicamentos com ação no aparelho genitourinário	10	6,9	30	4	40	4,4
H. Preparações hormonais sistêmicas	0	0	13	1,7	13	1,4
J. Anti-infecciosos para uso sistêmico	11	7,6	44	5,8	55	6,1
L. Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	17	11,8	278	36,6	295	32,6
M. Medicamentos com ação no sistema musculoesquelético	12	8,3	59	7,8	71	7,9
N. Medicamentos com ação no sistema nervoso	8	5,6	50	6,6	58	6,4
R. Medicamentos com ação no sistema respiratório	4	2,8	48	6,3	52	5,8
S. Produtos para uso oftalmológico	0	0	8	1,1	8	0,9
Não classificado (informação confidencial)	64	44,4	24	3,2	88	9,7
Total	144	100	760	100	904	100

Vale lembrar que os protocolos de pesquisa devem ser submetidos para análise do Sistema CEP/Conep, e em alguns casos, da Anvisa. Enquanto a Conep tem a atribuição de avaliar eticamente as pesquisas com seres humanos, além de acompanhar os protocolos de pesquisa em áreas temáticas especiais⁹. Já a Anvisa é responsável pela avaliação dos protocolos clínicos quanto aos aspectos metodológicos, ao risco sanitário e endereçamento das questões acerca do registro dos produtos de investigação¹⁰. Ou seja, apesar de focos diferentes, é natural que a quantidade de estudos de novos medicamentos seja similar no Sistema CEP/Conep e na Anvisa. Mas nem todos os ensaios clínicos submetidos para a avaliação do Sistema CEP/Conep dependem da avaliação da Anvisa. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 9/2015¹¹, excetua da obrigatoriedade de registro na Anvisa, aqueles ensaios clínicos com caráter exclusivamente científico ou acadêmico, desta forma o presente artigo engloba uma quantidade maior de estudos.

Outro estudo que buscou caracterizar os ensaios clínicos de medicamentos no Brasil foi o escrito por Vieira et al.¹². Apesar da metodologia similar a desse artigo, Vieira só analisou dados de pesquisas pediátricas. Gomes et al. também contemplou o processo de pesquisa e desenvolvimento no Brasil, mas focou na apresentação do mercado e aspectos técnicos da pesquisa clínica no país¹³. Zago analisou a situação da pesquisa clínica no Brasil em 2004¹⁴ e Zuchetti & Morrone traçou o perfil da pesquisa clínica até 2011¹⁵, ambos com dados muito antigos. Além de utilizar a base de dados do *clinicaltrials* e não de base de dados brasileiras. Miranda e Hossne também verificaram os ensaios clínicos no Brasil, mas focaram somente em estudos de fase III e o foco foi verificar o grau de informação fornecido ao leitor¹⁶. Desta forma, entende-se que o presente artigo é inovador, visto que não foram observados estudos preliminares.

É crucial o interesse público e político sobre medicamentos para o sucesso de iniciativas a longo prazo. O desenvolvimento de ensaios clínicos está diretamente relacionado à capacidade tecnológica do país e depende-se do sucesso destes para o tratamento de diversas doenças, vide a necessidade de ensaios clínicos para o atual coronavírus¹⁷. O predomínio de ensaios clínicos de fase III no país demonstra que os pesquisadores brasileiros envolvidos somente executam o projeto, sem participação na execução intelectual do delineamento, da análise ou discussão dos dados, reforçando a dependência produtiva e tecnológica de outros países, não se atentando às necessidades de saúde internas¹⁴. A facilidade de recrutamento no Brasil também impactou no perfil das fases dos ensaios clínicos, já que estudos de fase III são os estudos que mais recrutam participantes de pesquisa.

Também se destaca a quantidade muito superior de ensaios clínicos com medicamentos, em comparação com dispositivos médicos e procedimentos, principalmente medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Muito provavelmente devido à dificuldade de condução dos mesmos, principalmente se o estudo for cego. Para dispositivos médicos, estudos cegos de dispositivos implantáveis seria impraticável, ou até antiético, usar um controle 'placebo' para uma população com o risco da implantação ou do procedimento em si¹⁸. Para estudos com procedimentos cirúrgicos, é impossível ver desenhos mais clássicos, como o *cross-over*, muito comum em estudos com medicamentos. Em cirurgias, a intervenção é permanente, além de não existir a possibilidade de *wash-out*¹⁹.

Entender quais estudos estão sendo conduzidos auxilia na tomada de decisões de saúde pública e traçar metas para a transferência desta tecnologia para quem, de fato, dela precisa. A expansão da pesquisa clínica no Brasil se deve às muitas ações como a criação da Rede Nacional de Pesquisa Clínica, a criação do Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos e a criação da Plataforma Brasil. Todo este desenvolvimento tecnológico visa à construção de um modelo de pesquisa clínica, voltado às reais necessidades do Sistema Único de Saúde. No entanto, ainda carecem estudos que analisam os dados de forma agregada.

As limitações deste estudo são relativas à extração da base de dados, uma vez que a Plataforma Brasil não permite a extração dos dados e criação de relatórios. Desta forma, o levantamento de dados foi feito por meio de planilha interna de trabalho da Conep e o acesso às informações foi feito de forma manual. De acordo com a Plataforma Brasil, os estudos analisados pela Conep correspondem a 3,1% do total de projetos enviados para a avaliação ética. Também se leva em consideração que só se foram considerados os projetos aprovados e não o total de projetos do período. Para entender melhor o perfil desses projetos, sugere-se estudos posteriores com objetivos mais restritos. No entanto, a caracterização obtida neste trabalho traz novo material de discussão sobre a pesquisa e desenvolvimento de tecnologia no Brasil.

Conclusões

O presente trabalho traçou o perfil dos ensaios clínicos submetidos para análise ética no Brasil, com a área temática especial. Apesar do crescente incentivo governamental e um discreto aumento na quantidade de estudos nacionais com financiamento público, ainda existe uma enorme dependência estrangeira, que impede o desenvolvimento científico no país.

Esperava-se que novas tecnologias, seja na forma de medicamento, dispositivos, testes laboratoriais e informações científicas, pudessem alterar a realidade brasileira e impactar positivamente nas necessidades de saúde. Para tanto, é necessário definir uma política de incentivo tecnológico abrangente, que envolva mudanças regulatórias, incentivo educacional e estímulo às indústrias para que o país como um todo possa se desenvolver, não só o eixo Sul e Sudeste. Acredita-se que os resultados obtidos no presente trabalho possam contribuir para o debate sobre a pesquisa clínica no Brasil.

Referências

1. Ministério da Saúde (Brasil). Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União 16 out. 1996 [acesso em 23 out 2020]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html
2. Ministério da Saúde (Brasil). Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União 13 jun. 2013 [acesso em 23 out 2020]. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
3. Food and Drug Administration. The Drug Development Process – Step 3: Clinical Research. Data de publicação: 1 abr 2018. [acesso em 15 fev 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>
4. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, Dimairo M, Flight L, Hampson LV et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. BMC Med. 2018; 16(1):29. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1017-7>
5. The anatomical therapeutic chemical classification system with defined daily doses (ATC/ DDD). <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/> [acesso em 23 out 2020].
6. Virk KP. Addressing issues affecting clinical trials in Brazil. Clinical Research and Regulatory Affairs, 2010;1–8. Early Online.
7. Quental C, Salles-Filho S. Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. Rev Bras Epidemiol. 2006;9(4):408-24. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2006000400002>
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sala de imprensa. [Notícia do dia 9 ago. 2011]. Anvisa divulga perfil de pesquisa clínica de medicamentos no Brasil. [acesso em 2011 Ago. 19]. Disponível em: <http://migre.Me/61iBq>.
9. BRASIL, 2011b. CNS. Comissão nacional de ética em pesquisa – CONEP. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/comissoes-cns/conep>.
10. Nishioka S, Sá P. A agência nacional de vigilância sanitária e a pesquisa clínica no Brasil, Rev. Assoc. Med. Bras. 2006;52(1):60-2. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302006000100025>
11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União. Brasília; nº 41, p. 69, 3 mar 2015. Seção 1. Disponível em: <https://bit.ly/2ITla38>
12. Vieira JML. Perfil dos ensaios clínicos envolvendo crianças brasileiras. Cad. Saúde Pública. 2017;33(5):e00169515. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00169515>

13. Gomes RP, Pimentel VP, Landim AB, Pieroni JP. Ensaio clínico no Brasil: competitividade internacional e desafios. BNDES Setorial 2012; 36:45-84
14. Zago MA. A pesquisa clínica no Brasil. Ciênc. saúde coletiva. 2004;9(2):363-74. Zuccheti C, Morrone FM. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. Rev. HCPA & Fac. Med. Univ. Fed. Rio Gd. do Sul. 2012;32(3):340-7. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232004000200013>
15. Miranda E, Hossne WS. Ensaio clínico (fase III) – perfil das publicações científicas. Aspectos bioéticos. Rev Bras Clin Med 2010;8(2):143-7
16. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa - Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020;1:1-102.
17. Faris O, Shuren J. An FDA Viewpoint on Unique Considerations for Medical Device Clinical Trials. N Engl J Med. 2017 Apr 6;376(14):1350-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1512592>
18. Malavolta EA et al. Ensaio clínico controlado e randomizado na ortopedia: dificuldades e limitações. Rev. bras. 2011;46(4):452-9. <https://doi.org/10.1590/S0102-36162011000400018>