

PERU:

Um estudo sobre a regulamentação e a eficácia dos comitês de ética em pesquisa

Duilio Fuentes | Nuria Homedes | Antonio Ugalde

Novembro de 2020



**SALUD
Y FÁRMACOS**

PERU: Um estudo sobre a regulamentação e a eficácia dos comitês de ética em pesquisa

Duilio Fuentes | Nuria Homedes | Antonio Ugalde
Novembro de 2020

Traduzido do espanhol para o português por Fernando Hellmann e Camilo Manchola

Somos gratos ao Departamento de Bioética da Universidade El Bosque por apoiar a iniciativa de pesquisa dos Comitês de Ética em Pesquisa da América Latina organizando duas reuniões nas quais o protocolo foi acordado com pesquisadores dos países participantes.

Capa, contracapa e sugestão de design gráfico de Robert Brasil.

A Salud y Fármacos tornou possível o financiamento desta publicação.



SALUD Y FÁRMACOS

  @SaludyFarmacos  saludyfarmacos.org  [saludyfarmacos](https://www.linkedin.com/company/saludyfarmacos)

FUENTES, Duilio; HOMEDES, Nuria; UGALDE, Antonio. Peru: Um estudo sobre a regulamentação e a eficácia dos comitês de ética em pesquisa. Novembro de 2020. Salud y Fármacos: El Paso, USA. 120 pp. ISSN (online): 2832-9953.
DOI: 10.5281/zenodo.7114731

Este documento é licenciado sob uma Licença Creative Commons Atribuição Reconhecimento 4.0 Licença Pública Internacional.

ÍNDICE

SIGLAS	4
PRIMEIRA PARTE	6
Regulamentação dos comitês de ética em pesquisa e ensaios clínicos no Peru	6
Introdução	7
Desenvolvimento de ensaios clínicos e das empresas envolvidas em sua gestão	7
A regulamentação dos ensaios clínicos (1981-2017).....	10
Desenvolvimentos anteriores à elaboração da última versão do Regulamento de Ensaios Clínicos 2017	12
1.1. De 2010 a 2013.....	12
1.2. Eventos em 2014	14
1.3. Eventos de 2015 a 2017.....	15
Avaliação do atual Regulamento de Ensaios Clínicos.....	18
Processo de regulamentação e inspeção de ensaios clínicos, e estrutura do OGITT	26
Situação atual dos CEPs	27
SEGUNDA PARTE	29
CEPs e a proteção dos participantes da pesquisa biomédica residentes na América Latina - Relatório de resultados do trabalho de campo, Peru.....	29
Introdução.....	30
Características sócio-demográficas dos participantes nas entrevistas em profundidade	31
2. Descrição e recursos dos CEPs incluídos no estudo	32
2.1. Recursos disponíveis para os CEPs	32
2.2. Motivação dos membros da CEP.....	37
2.3. O representante da comunidade	40
3. Funcionamento dos CEPs	42
3.1. Papel do CEP: Teoria e prática	42
3.2. Processo de revisão, cronogramas e tomada de decisões.....	42
3.2.1 Processo no setor público.	43
3.2.2 Processo no setor privado.	44
3.2.3 Cronograma de aprovação dos ensaios clínicos.....	45
3.3. Questões mais polêmicas: consentimento informado, idoneidade do pesquisador, site de pesquisa e relevância do estudo.....	45
3.3.1 Termo de Consentimento.....	45
3.3.2 O investigador.....	48
3.3.3 Centros de pesquisa.	50
3.3.4 Relevância.	50
3.4. Outras questões que devem ser discutidas na revisão dos protocolos de ensaios clínicos	50
3.4.1 Projeto e metodologia dos ensaios clínicos.....	50
3.4.2 Avaliação da segurança dos pacientes e apólices de seguro.	52

3.4.3	Gerenciamento de ensaios controlados por placebo.	53
3.4.4	Posição sobre o acesso pós-estudo a novas moléculas.....	53
3.4.5	Manuseio de populações vulneráveis.....	54
3.4.6	Amostras biológicas.....	55
3.4.7	Conflitos de interesse.....	55
3.4.8	Contratos.....	56
4.	Ensaio Rejeitados	58
5.	Controle de Qualidade	59
5.1.	Relatórios periódicos de progresso	59
5.2.	Relatórios e gestão de eventos adversos	59
5.3.	Supervisões.....	61
5.3.1	Entrevistas com pacientes.....	62
6.	Como e com quem os CEPs interagem?	63
6.1.	O CEP e a indústria.....	63
6.2.	Interações com os participantes ou seus familiares e o CEP	63
6.3.	Relação entre o CEP e os gerentes ou proprietários dos estabelecimentos onde o CEP opera.	64
6.4.	O CEP e os pesquisadores.	66
6.5.	Relação do CEP com o INS.....	68
7.	Pontos fortes e fracos dos CEPs.....	69
7.1.	Pontos fortes do CEP	69
7.2.	Pontos fracos do CEP	70
8.	Qual é a finalidade das CEPs e da pesquisa no Peru?	70
8.1.	O que aconteceria se o CEP desaparecesse.....	71
8.2.	Utilidade do CEP	71
9.	Propostas de fortalecimento	72
9.1.	Estratégias para o fortalecimento do CEP propostas pelos entrevistados	72
9.1.1	Reforçar a liderança do INS.....	72
9.1.2	Gerenciamento de eventos adversos.	73
9.1.3	Mudanças regulamentares.....	73
9.1.4	Trabalho em rede coordenado pelo INS.	74
9.1.5	Representante da comunidade.....	75
9.1.6	Registro de protocolos rejeitados.....	75
9.1.7	Apoio institucional com recursos humanos, incentivos e autonomia para administrar o orçamento.	75
9.1.8	Treinamento.....	76
9.1.9	Como motivar os pesquisadores.	77
9.2.	Reações às propostas de fortalecimento feitas pelos entrevistadores	77
9.2.1	Profissionalização dos CEPs.....	77
9.2.2	Aumento do contato com os pacientes.....	78

9.2.3 Exigir dos patrocinadores que declarem o preço ao qual pretendem vender o produto no Peru e não aprovar testes de produtos que não serão acessíveis para a população ou para o governo.....	80
9.2.4 Estabelecer uma estratégia para determinar a relevância da pesquisa.	80
9.2.5 O consentimento informado deve incluir informações sobre o que o pesquisador ganha de cada paciente que se inscreve? Os comunicadores sociais podem ser envolvidos para garantir que os participantes compreendam os consentimentos?.....	81
10. Conclusões e recomendações.....	82
A. Sobre o marco regulatório.....	82
B. Sobre as conclusões do trabalho de campo.....	85
Os recursos dos CEPs.....	85
Funcionamento das CEPs.....	87
Controle de qualidade e o INS.....	89
C. Propostas para fortalecer a revisão ético-científica dos protocolos de pesquisa.....	90
1. Fortalecimento da liderança do INS.....	90
2. Profissionalização dos CEPs.....	92
3. Fortalecimento do contato com os participantes.....	93
4. Mudanças estruturais e semânticas.....	94
Anexo 1. CROs com presença no Peru.....	95
Anexo 2. Comentários verbais dos entrevistados.....	97

SIGLAS

ANM	Autoridade Nacional para Produtos Farmacêuticos, Dispositivos Médicos e Dispositivos Médicos
APICC	Associação Peruana para a Promoção da Pesquisa Clínica, pelo acrônimo em espanhol
APOICC	Associação Peruana de Organizações de Pesquisa Clínica por Contrato, pelo acrônimo em espanhol
CEPs	Comitês de Ética em Pesquisa
CIOMS	Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas, que entre outras coisas trabalha em farmacovigilância a nível internacional, pelo acrônimo em inglês
CITI	Collaborative Institutional Training Initiative
CMP	Associação Médica Peruana, pelo acrônimo em espanhol
CNB	Comissão Nacional de Bioética
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONCYTEC	Conselho Nacional de Ciência e Tecnologia, pelo acrônimo em espanhol
CONEI	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa, pelo acrônimo em espanhol
CRO	Contract Research Organization (em português: Organização de Pesquisa por Contrato)
DIGEMID	Direção Geral de Medicamentos, Insumos e Drogas, pelo acrônimo em espanhol
DNI	Documento Nacional de Identificação
EC	Ensaio clínico
EMA	Agência Europeia de Medicamentos, pelo acrônimo em inglês (Agência de Saúde da União Europeia)
EsSalud	Seguro Social de Saúde Peruano
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
ETS	Doenças Sexualmente Transmissíveis, pelo acrônimo em espanhol
FDA	Food and Drug Administration (Autoridade regulamentadora de medicamentos dos EUA)
ICH	International Conference on Harmonisation
ICRTP	International Clinical Trials Registry Platform
IETSI	Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde e Pesquisa, um organismo que pertence ao EsSalud, pelo acrônimo em espanhol
INEN	Instituto Nacional de Doenças Neoplásicas, pelo acrônimo em espanhol
INS	Instituto Nacional de Saúde

IREN	Instituto Regional de Doenças Neoplásicas, pelo acrônimo em espanhol
ISDEN	Instituto de Saúde MSC "Cristoforis Deneke".
ISO	International Organization for Standardization
LGTB/LGBT	Lésbicas, gays, trans e bissexuais
MINSA	Ministério da Saúde
NIH	National Institutes of Health de Estados Unidos
OGITT	Escritório Geral de Pesquisa e Transferência de Tecnologia, pelo acrônimo em espanhol
OHRP	Office for Human Research Protections
OIC	Organização de Pesquisa por Contrato, pelo acrônimo em espanhol (CRO, em inglês),
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONG	Organização não-governamental
OPS	Organização Pan-Americana da Saúde
PrEP	Profilaxia pré-exposição
PROMSEX	Centro de Promoção e Defesa dos Direitos Sexuais e Reprodutivos
REC	Regulamentos de Ensaio Clínicos
REPEC	Registro Peruano de Ensaio Clínicos
SAE	Eventos Adversos Graves, por suas iniciais em inglês
SIS	Seguro Integral de Saúde
SERUMS	Serviço Rural Urbano Marginal em Saúde
SUNAT	Superintendência Nacional de Alfândega e Administração Tributária, pelo acrônimo em espanhol
SUSALUD	Superintendência Nacional de Saúde
UIT	Unidade Impositiva Tributária
UNESCO	Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura, pelo acrônimo em inglês
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana, pelo acrônimo em inglês

PRIMEIRA PARTE

Regulamentação dos comitês de ética em pesquisa e ensaios clínicos no Peru

Introdução

Nos últimos anos, a mídia tem revelado escândalos éticos envolvendo os condutores de ensaios clínicos ou ainda a não conformidade de estudos às normas regulamentares. Entretanto, no Peru como em outros países da região, toda vez que o governo tenta alterar ou melhorar a regulamentação de ensaios clínicos de acordo com princípios éticos internacionalmente aceitos, a indústria farmacêutica reage. Seus representantes, entre outras coisas, dizem que o governo não coopera e coloca obstáculos no caminho do desenvolvimento científico biomédico do país. Essas organizações ameaçam levar os protocolos a outros países e deixar de patrocinar ensaios clínicos no Peru, onde são considerados uma fonte de renda e emprego para o país, considerados por facilitar o acesso à ciência biomédica no Peru e, ainda, facilitar o acesso de um segmento da população a medicamentos "inovadores" que o sistema de saúde não forneceria.

A indústria farmacêutica tem interesse em concluir os ensaios clínicos de novos medicamentos no menor tempo, para que possam trazê-los ao mercado o mais rápido possível e maximizar seus lucros enquanto estes estão protegidos por patentes. Portanto, é de seu interesse recrutar em países com grandes hospitais, grande população elegível que não tenha participado de ensaios clínicos e poucos obstáculos regulatórios. Há alguns anos, o Peru era o país sul-americano com a maior proporção de residentes matriculados em ensaios clínicos, principalmente pessoas vivendo em condições de pobreza e sem acesso à serviços de saúde.^{1,2}

No Peru, a estrutura regulatória para os ensaios clínicos passou por várias modificações. Houve organizações que defenderam uma regulamentação mais rigorosa, mas também houve grupos que, impulsionados ou não pela indústria, usaram seu prestígio acadêmico e/ou poder político para promover mudanças a fim de acelerar a implementação e a conclusão dos ensaios clínicos. Outro problema recorrente tem sido a falta de interesse ou capacidade do governo, do Ministério da Saúde e de suas instituições para implementar os regulamentos existentes, supervisionar a implementação dos ensaios e deter os infratores.

Neste relatório descrevemos como a implementação de ensaios clínicos no Peru evoluiu, assim como sua estrutura regulatória, desde a promulgação do primeiro Regulamento de Ensaios Clínicos (REC) em 2006³ até os eventos que precederam sua última modificação em 2017. Em seguida, analisamos o atual REC e descrevemos os diferentes tipos de comitês de ética em pesquisa (CEPs) que avaliam os ensaios clínicos no país.

Desenvolvimento de ensaios clínicos e das empresas envolvidas em sua gestão

Segundo pesquisadores da Universidad Nacional Mayor de San Marcos e da Universidad Cayetano Heredia (uma universidade privada de grande prestígio), os primeiros ensaios clínicos

¹ Hearn, K. The Rise of Unregulated Drug Trials in South America (A Ascensão dos Ensaios Não Regulamentados de Drogas na América do Sul). A Nação. 21 de setembro de 2011

² Aultman, Julie M. Abusos e Desculpas. Conduta Irresponsável da Pesquisa de Temas Humanos na América Latina. Journal of Law, Medicine & Ethics, Primavera de 2013, pp.353-368.

³ Regulamento de Ensaios Clínicos DS 017-2006-SA

financiados por organizações internacionais que foram realizados no Peru datam do final dos anos 1980. Nesses anos e durante a década seguinte, foram assinados acordos internacionais com as respectivas universidades, sem a intervenção do Estado. Os professores que foram responsáveis pela implementação desses ensaios também trabalharam em hospitais públicos.

O Ministério da Saúde (MINSA) não registrou nenhum ensaio clínico até 1995. Em 2003⁴, a responsabilidade de regulamentar os ensaios clínicos foi transferida para o Instituto Nacional de Saúde (INS), incluindo o registro dos ensaios. O INS tem seu próprio orçamento, mas está vinculado ao MINSA, por isso é considerado um órgão descentralizado.

A missão do INS é desenvolver e divulgar a pesquisa e o uso da tecnologia nos diferentes campos da saúde, e propor políticas e padrões que promovam o desenvolvimento e a divulgação da pesquisa científica e tecnológica. Dentro do INS, a responsabilidade pela regulamentação dos testes foi dada ao Escritório Geral de Pesquisa e Transferência de Tecnologia (OGITT)⁵. Os objetivos estratégicos do OGITT incluem propor diretrizes de políticas institucionais e setoriais sobre pesquisa em saúde, promover pesquisas sobre problemas prioritários de saúde e assessorar na elaboração de perfis e projetos de pesquisa em saúde, assim como sua execução. Operacionalmente, o OGITT promove a elaboração e execução de pesquisas prioritárias em saúde pública em nível local e nacional. Como veremos ao longo deste documento, a responsabilidade do INS de promover a pesquisa, assegurando ao mesmo tempo que os ensaios clínicos aderem aos princípios éticos e científicos internacionalmente aceitos, tem gerado tensão e tem muitas vezes priorizado a promoção da pesquisa.

O Registro Peruano de Ensaios Clínicos (REPEC), que desde 2017 é reconhecido pela OMS como Registro Primário de Ensaios Clínicos e faz parte da Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos (ICRTP), teve 1.859 ensaios clínicos registrados até o primeiro semestre de 2020.⁶ Um estudo de Minaya et al. (2012)⁷ descreve uma tendência crescente de registros de ensaios clínicos até 2009, quando 143 foram registrados e depois começaram a diminuir. Em 2019, apenas 43 ensaios clínicos foram registrados.

Entre 1995 e agosto de 2012, apenas 78 (5,3%) protocolos foram rejeitados e 96 (6,5%) não foram implementados porque o patrocinador não completou a papelada, foram declarados inadequados ou o patrocinador não respondeu às observações técnicas feitas pelo INS.⁸ Entre 2012 e 2019, foram registrados 519 ensaios clínicos e 49 deles (9,6%), patrocinados pela indústria farmacêutica, foram rejeitados. O período com o maior número de rejeições foi de 2008 a 2013, com uma média de 16 rejeições por ano, logo após, como veremos a seguir, o regulamento foi flexibilizado. As principais razões para a rejeição foram o uso de placebo, dúvidas sobre a

⁴ Resolução Ministerial N° 089-2003-SA/DM

⁵ Órgão consultivo cuja principal função é a promoção e desenvolvimento de pesquisa e tecnologia apropriada em saúde a nível institucional (DS 001-2003 que aprova a regulamentação da organização e das funções do INS).

⁶ Refere-se apenas a ensaios clínicos, não inclui estudos observacionais. Pode haver ensaios que estudam uma única molécula e outros ensaios que são ensaios de alimentos e dispositivos médicos.

⁷ Minaya-Martínez G.E, Olave-Quispe S.Y, e Fuentes-Delgado D.J. Uma visão de dentro: Regulamentação e conflitos éticos no Peru. Em Homedes N e Ugalde A, eds. *Clinical Trials in Latin America: Where Ethics and Business Clash*. Springer 2014.

⁸ Apenas 6 ensaios clínicos não autorizados foram realizados por outros patrocinadores que não a indústria farmacêutica. Três deles são dispositivos oculares.

segurança do produto de investigação, especialmente no caso de ensaios clínicos pediátricos. A maioria dos ensaios no Peru são ensaios da Fase III nas especialidades médicas de oncologia, doenças infecciosas, endocrinologia, reumatologia e cardiologia, e uma alta proporção dos protocolos inclui um braço placebo (ver Tabela 1).

Tabela 1: Evolução dos ensaios clínicos no Peru, 2009-2019

EXERCÍCIO	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
# EC registrado		113	111		78			51		50	
Fase I			1				0	1		1	1
Fase II		26									8
Fase III	93		82		51		48		30	42	31
Fase IV								1		1	
Ele não diz	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Não- autorizado							0				1
Patrocinador *											
Indústria		101	93		71	69	59		35		
Agências federais americanas			8		0		1			0	
Outros		9					1				0
CRO Internacional	46		52				26	25			
CRO nacional				8							
Com placebo					26					29	
% com placebo	42						25		49	58	
<18 anos de idade						8	0	1			1

Fonte: Elaboração própria, com base no registro de ensaios clínicos peruanos (REPEC).

** Alguns ensaios podem ter mais de um patrocinador.*

Desde 2003, as Organizações de Pesquisa por Contratos (CROs) internacionais começaram a aparecer no registro de ensaios (ver lista no Anexo 1, Tabela 1), embora após a revisão dos protocolos do INS, pode-se afirmar que elas começaram a operar no país em 1998. O Regulamento de Ensaios Clínicos (REC) de 2006 exige que essas empresas registrem e formalizem legalmente sua presença no país e, desde então, um rápido crescimento tem sido detectado. Existem ensaios clínicos nos quais mais de uma CRO está envolvida, cada uma com responsabilidades diferentes: alguns são responsáveis pela parte regulatória, outros pelo monitoramento, outros pelos relatórios de segurança ou pelo manuseio do produto investigado, e assim por diante.

É também desde 2006 que começaram a surgir as CROs nacionais (ver lista no Anexo 1, Tabela 2) lideradas por pesquisadores de alta reputação na esfera acadêmica do país. Por exemplo: Gotuzzo Associados (sob a direção do Dr Eduardo Gotuzzo, pesquisador e especialista em doenças

infecciosas e tropicais), GECO-Peru (sob a direção da filha do Dr Carlos Vallejos, que em 2007 foi Ministro da Saúde, e é formada por pesquisadores em oncologia, mas oficialmente sob a direção da filha do Dr Vallejo), a Asociación Civil Impacta y Educación (dirigida pelo Dr Jorge Sánchez, pesquisador e representante da pesquisa sobre HIV, patrocinada principalmente pelos Institutos Nacionais de Saúde NIH nos Estados Unidos). Essas empresas nacionais frequentemente lidam com toda a documentação regulamentar exigida pelo INS e algumas também são centros de pesquisa. Segundo o registro de ensaios clínicos peruanos, entre 2003 e setembro de 2020, de um total de 1.568 ensaios, as CROs internacionais estiveram envolvidas em 444 (28,3%) e as CROs nacionais em 124 (7,9%).

Em 2012, foi criada a Associação Peruana de Organizações de Pesquisa Clínica por Contratos (APOICC), uma câmara que representa as CROs nacionais e estrangeiras registradas junto ao INS. No mesmo ano, foi criada outra organização, a Associação Peruana de Promoção da Pesquisa Clínica (APICC), presidida pelo Dr. Armando Calvo, reumatologista que realiza ensaios clínicos patrocinados pela indústria. Essas duas câmaras fizeram declarações públicas na imprensa e fizeram lobby junto ao Ministério da Saúde e ao INS para tentar resolver o que consideram ser problemas regulatórios. Eles também contaram com a ajuda da Associação Médica, Sociedades Acadêmicas como a de Oncologia e Reumatologia e a Universidade Peruana Cayetano Heredia para promover ensaios clínicos e para evitar mudanças na regulamentação que iriam contra seus interesses. Eles também organizaram treinamentos sobre ensaios clínicos e ética (principalmente com base no curso CITI (Collaborative Institutional Training Initiative)).

A regulamentação dos ensaios clínicos (1981-2017)

O primeiro regulamento peruano que afetou os ensaios clínicos "Normas para o uso de medicamentos em ensaios clínicos" foi publicado no jornal oficial em 14 de dezembro de 1981.⁹ O artigo 5.b estabelece: "O laboratório farmacêutico que organiza a execução de um ou mais ensaios clínicos usando drogas em seres humanos deve solicitar à autoridade sanitária que nomeie um profissional médico de fora da empresa para verificar e garantir a imparcialidade dos resultados da pesquisa". Em outras palavras, o MINSa nomeou os investigadores principais. Desde 1981, o registro de ensaios clínicos está nas mãos da Diretoria de Saúde das Pessoas do MINSa, que em 1992 foi renomeada dessa maneira.¹⁰

Em 1997, foi aprovada a Lei Geral de Saúde,¹¹ que estabelece que "a pesquisa experimental com sujeitos humanos deve obedecer à legislação especial sobre o assunto e aos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinque e nas sucessivas declarações que atualizam esses princípios". Em janeiro de 2002, foi aprovada a Lei do Ministério da Saúde,¹² descentralizando o Instituto Nacional de Saúde (INS) e atribuindo-lhe novas funções.

⁹ Regulamento Ministerial RM N° 0212-81-SA/DVM

¹⁰ Decreto Supremo D.S. N° 002-002-92-SA

¹¹ Lei Geral de Saúde N° 26842, artigo 28°.

¹² Lei do Ministério da Saúde N° 27657 que é regulamentada em novembro (D.S. N° 013-2002-SA).

Em 2003, o MINSA¹³ delegou ao INS a regulamentação de todos os ensaios clínicos realizados no território nacional. Consequentemente, o INS, através de seu Escritório Geral de Pesquisa e Transferência de Tecnologia (OGITT), inicia a elaboração do Regulamento de Ensaios Clínicos (REC) e convida a equipe de Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia da Direção Geral de Medicamentos, Insumos e Drogas (DIGEMID, hoje Autoridade Nacional de Medicamentos, Dispositivos Médicos e Produtos para a Saúde ANM) do MINSA a participar.¹⁴

O processo demorou um ano e meio. Durante este tempo, o OGITT organizou um workshop com a participação de pesquisadores, da indústria farmacêutica e de comitês de ética para receber feedback sobre sua proposta. A nova versão foi amplamente divulgada entre a comunidade científica nacional e internacional, e seus comentários foram incorporados à versão publicada em junho de 2006 no jornal oficial *El Peruano* para proporcionar uma nova oportunidade para aqueles que desejavam fazer comentários. Finalmente, o "Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú" foi aprovado e em 29 de julho de 2006.¹⁵ Vários especialistas internacionais declararam em cartas e e-mails ao OGITT que a legislação peruana estava na vanguarda da regulamentação na região, pois priorizava a proteção dos participantes e dos direitos humanos.

A aprovação do REC coincidiu com a mudança de governo. O diretor do Instituto Nacional de Doenças Neoplásicas (INEN), que conduziu um grande número de ensaios clínicos oncológicos, foi nomeado Ministro da Saúde. O novo ministro pretendia revogar o REC, mas foi impedido de fazê-lo pelos pronunciamentos das organizações de direitos dos pacientes, como Foro Salud, Centro de Promoción y Defensa de los Derechos Sexuales y Reproductivos (PROMSEX), e Instituto de Salud MSC "Cristóforis Deneke" (ISDEN), entre outros.¹⁶ No entanto, uma série de eventos simultâneos levou a que o regulamento fosse emendado através de um processo muito rápido. Em dezembro de 2006, o MINSA já havia elaborado e publicado uma proposta de emenda, com a assinatura do novo chefe do INS, sem em momento algum solicitar a participação da equipe técnica do OGITT que havia elaborado a primeira versão do REC.

Entre fevereiro e março de 2007, a Comissão Técnica para a Revisão do Regulamento de Ensaios Clínicos foi formada através de duas Resoluções Ministeriais.¹⁷ Vários dos nove membros da comissão faziam parte do círculo de influência do ministro ou tinham interesse na aprovação da emenda, incluindo o Dr. Julio Castro Gómez como representante do Foro Salud, uma instituição que havia questionado abertamente a proposta. Este representante demitiu-se porque não estava disposto a apoiar as decisões da Comissão e foi substituído por um representante de outro grupo da sociedade civil que tinha relações muito estreitas com os executivos do MINSA. A chefe do INS, Dra. Patricia García Funegra, que 10 anos mais tarde se tornaria Ministra da Saúde, nomeou um representante para participar da Comissão.

¹³ Regulamento Ministerial. N° 089-2003-SA/DM

¹⁴ A Direção Geral de Medicamentos Insumos e Drogas (DIGEMID) faz parte da MINSA e é responsável por propor e avaliar políticas regulatórias para produtos farmacêuticos, dispositivos médicos, dispositivos médicos, dispositivos médicos e estabelecimentos que administram medicamentos.

¹⁵ Decreto Supremo 017-2006-SA

¹⁶ Foro Salud é uma organização civil que reúne diferentes grupos de associações que defendem sistemas universais de saúde, PROMSEX é uma organização civil que defende os direitos sexuais e reprodutivos, incluindo as populações LGBT. ISDEN é uma organização para os direitos dos pacientes que vivem com tuberculose (RM N°164-2007 de 22 de fevereiro de 2007 e RM N°225-2007 de 13 de março de 2007).

¹⁷ RM N°164-2007 de 22 de fevereiro de 2007 e RM N°225-2007 de 13 de março de 2007

Esta Comissão não fez contribuições significativas e em 8 de junho de 2007, pelo Decreto Supremo,¹⁸ a versão preparada pelo MINSa foi aprovada e publicada no jornal oficial *El Peruano*, menos de um ano após a publicação do primeiro REC. No final de 2007, o ministro deixou o cargo e retomou a direção do INEN até o final de 2011, onde permaneceu como principal investigador de ensaios clínicos oncológicos. Seus interesses de pesquisa o levaram a fazer mudanças significativas ao REC original, em detrimento dos direitos dos participantes e do envolvimento do Estado na regulamentação dos ensaios clínicos.¹⁹

Desenvolvimentos anteriores à elaboração da última versão do Regulamento de Ensaios Clínicos 2017

1.1. De 2010 a 2013

Uma série de eventos que começaram em 2010 culminaram em uma nova avaliação do REC. A Associação Médica Peruana, liderada pelo Dr Julio Castro Gómez, e a Academia Nacional de Medicina, liderada pelo Dr César Náquira Velarde, que havia sido chefe do INS quando o primeiro REC foi aprovado, solicitaram formalmente que o OGITT redigisse uma proposta para emendar o REC. Os requerentes queriam reintegrar alguns artigos da primeira versão do REC que havia sido revogada, incluindo a exigência de uma apólice de seguro, transparência nos contratos de ensaios clínicos entre patrocinadores/CROs e investigadores, e que os CEPs tivessem mais de 5 membros.

A DIGEMID deveria participar deste processo, pois, segundo o REC, era a entidade responsável pela avaliação do produto de investigação e pelo acompanhamento de eventos adversos graves, mas não respondeu. Legalmente, no Peru, se o órgão técnico não se pronunciar sobre um assunto de sua competência, presume-se que aceita a proposta. O OGITT termina a elaboração de sua proposta REC, em setembro de 2011, e a encaminha para o chefe do INS. Dez meses depois, em julho de 2012, o chefe do INS envia a proposta ao MINSa. Uma série de desacordos relacionados a pequenos detalhes administrativos e legais inicia a troca de várias versões do novo REC entre o INS e o MINSa, demonstrando que havia pouco interesse político em chegar a um acordo.

Como resultado da publicação de artigos de jornal, que comentaremos abaixo, foi gerada alguma pressão pública e, em julho de 2013, o MINSa publicou, no jornal oficial²⁰ e em seu site institucional, o rascunho do Projeto de Modificação do REC que havia sido preparado pelo OGITT e ratificado pelo INS, e abriu um período de consulta de 30 dias para que as partes interessadas enviassem seus comentários. A indústria farmacêutica, as CROs e a Universidad Peruana Cayetano Heredia (onde vários professores são pesquisadores de ensaios clínicos) solicitaram prorrogação do período de comentários e o período de consulta foi prorrogado por mais trinta dias úteis,²¹ até 2 de

¹⁸ Decreto Supremo N° 006-2007 SA

¹⁹ Minaya-Martínez G, Olave-Quispe SY, Fuentes-Delgado D. A View from the inside: Regulamentação e conflitos éticos no Peru. Em Homedes N e Ugalde A (Editores). *Clinical Trials in Latin America: Where Ethics and Business Clash*. Springer 2014.

²⁰ *El Peruano*, Resolução Ministerial N° 384-2013/MINSa de 03 de julho de 2013.

²¹ Resolução Ministerial N° 520-2013/MINSa, datada de 20 de agosto de 2013.

outubro de 2013. Em paralelo, o MINSA solicitou comentários sobre um esboço de escala de multas para patrocinadores e investigadores que violam o regulamento durante a implementação de ensaios clínicos.²²

O OGITT, o Escritório de Assessoria Técnica e o Escritório de Assessoria Jurídica do INS analisaram e incorporaram os comentários e sugestões que haviam sido recebidos durante o período de consulta; em paralelo, foram solicitados comentários da DIGEMID. Em 18 de outubro de 2013, foi realizada a revisão final do projeto de emenda; e a gerência do INS contratou um consultor (um professor que faz estudos observacionais) para revisar a emenda proposta. Este documento final foi recebido e arquivado pela chefia do INS.

Enquanto isso, publicações jornalísticas, relatos de violações dos direitos humanos dos participantes de ensaios clínicos e organizações de direitos dos pacientes, incluindo Foro Salud, Promsex e Isden, continuaram a pressionar para uma revisão do REC. A imprensa publicou informações críticas sobre os ensaios clínicos. Como exemplo, reproduzimos alguns parágrafos de um dos mais prestigiados e amplamente lidos jornais do país:

24 de junho de 2013 página principal: "Empresas farmacêuticas realizam experimentos em 23.000 peruanos". Segundo este artigo, os laboratórios pagam ao médico responsável pela pesquisa de S/500 a 13.000 para cada pessoa recrutada (cerca de US\$ 4.700), dependendo dos riscos do produto sob investigação e da complexidade dos procedimentos. Eles afirmam que o ex-ministro da saúde Carlos Vallejos é um dos pesquisadores que tem mais contratos com entidades privadas para realizar seus ensaios clínicos, juntamente com uma organização que ele criou chamada GECOPERÚ para pesquisa oncológica.

Quando as empresas terminam o experimento, elas deixam os participantes sem acesso ao medicamento que ajudaram a desenvolver. Em 2009, Abbott conduziu um ensaio clínico com adalimumab (Humira) para artrite reumatóide: "A ampola teve um efeito positivo sobre minha saúde porque reduziu a inflamação em minhas articulações e aliviou muitas dores. Durante um ano, o laboratório e meu médico o forneceram gratuitamente, mas quando o experimento terminou, eu não tinha acesso ao produto". 4 ampolas custaram S/. 9.520 (US\$ 3.464 por mês) e um paciente com artrite reumatóide precisa tomar uma a cada semana para toda a vida.

25 de junho de 2013, entrevista com o Diretor do OGITT: "Não temos o apoio legal para determinar tipos de sanções [quando os investigadores ou o patrocinador violam os direitos dos participantes]. O Regulamento Nacional de Ensaios Clínicos não fornece uma escala de critérios para multas e sanções. Uma de suas disposições complementares indica que estas seriam aprovadas por decreto supremo".

7 de setembro de 2013, publica-se uma entrevista com o Dr. Gianni Tognoni: "Para conduzir uma pesquisa clínica confiável, ela deve ser transparente de um ponto de vista econômico e em termos de critérios de inclusão de pacientes". Com relação aos benefícios pós-pesquisa,

²² Resolução Ministerial N° 472-2013/MINSA, datada de 26 de julho de 2013. Esta resolução propõe uma modificação dos artigos 131° e 132° (b) do regulamento sobre ensaios clínicos no Peru.

"as empresas farmacêuticas podem garantir a terapia ao paciente em termos de controle e cuidado... o Estado deve ter um órgão capaz de garantir não apenas a parte burocrática dos procedimentos de autorização, mas também a competência técnica para supervisionar e tornar transparente a pesquisa clínica".

28 de setembro de 2013, publica um relatório sobre a posição da Associação Médica Peruana (CMP) [sua diretoria foi diferente daquela que promoveu a mudança em 2010]: "as mudanças regulamentares são promovidas como consequência de uma campanha jornalística que procura distorcer a importância desta atividade e também macular os médicos dedicados a ela".

Em outubro de 2013, o semanário *Hildebrandt en sus trece*, em uma história intitulada "Mortal Experimento", publicou a ação judicial de uma viúva de origem humilde contra Bristol Myers Squibb por um milhão e meio de soles, cerca de US\$540.000. Ela considera a empresa transnacional e a principal investigadora co-responsável por apressar a morte de seu marido, que participou de um ensaio clínico com o anticoagulante Apixaban. O artigo diz: "... As leis peruanas são muito permissivas com as empresas farmacêuticas. O MINSa não aprovou uma tabela de infrações para sancionar os peixes grandes". Infelizmente, o Ministério Público encerrou o caso.

Estas e outras publicações colocam a nova emenda do REC na agenda política e pressionam a MINSa e o INS a fazer as mudanças exigidas.

1.2. Eventos em 2014

Em março de 2014, Duilio Fuentes, da equipe técnica de inspetores do OGITT, foi nomeado representante da Associação Médica no Comitê Nacional de Bioética, entidade que depende do Conselho Nacional de Saúde, órgão consultivo do Ministério da Saúde.

Em 16 de abril de 2014, o Conselho Nacional de Saúde²³ solicitou ao Comitê Nacional de Bioética²⁴ que comentasse o REC preparado pelo INS. É importante notar que, embora o Comitê Nacional de Bioética e o OGITT estejam ligados ao MINSa, institucionalmente e funcionalmente não têm nenhum relacionamento ou interferência um com o outro. Deve-se notar também que o Ministro preside o Conselho Nacional de Saúde e nomeia os diretores do INS e da ANM. Portanto, o Ministro será, em última instância, quem poderá decidir quais mudanças são feitas no REC. Permitir ou mesmo incentivar todas essas organizações a se reunirem, debaterem e chegarem a

²³ O Conselho Nacional de Saúde é um órgão consultivo do MINSa, presidido pelo Ministro e composto por representantes das diferentes instituições que prestam serviços de saúde (EsSalud, Forças Armadas e Serviço Nacional de Saúde da Polícia e serviços de saúde do setor privado) e outras instituições como a associação de municípios peruanos, a Associação Médica Peruana, a Superintendência Nacional de Educação Superior Universitária (SUNEDU), representantes dos trabalhadores do setor e organizações sociais da comunidade. Suas funções são, entre outras, propor a política nacional de saúde e o plano nacional de saúde, promover o acordo e a coordenação intra e intersectorial no campo da saúde, propor prioridades nacionais de saúde e propor uma distribuição equitativa e racional dos recursos no setor da saúde.

²⁴ O Conselho Nacional de Saúde tem comitês consultivos em diferentes áreas: promoção da saúde e cuidados primários, deficiência, medicamentos, saúde mental, bioética e direitos humanos, entre outros. Portanto, o Comitê Nacional de Bioética não possui uma estrutura organizacional e funções estabelecidas dentro do Ministério da Saúde. É mandatado para discutir algumas questões numa base ad hoc, mas suas recomendações não são vinculativas. Além disso, este comitê não tem qualquer poder regulatório sobre os comitês de ética e pesquisa.

decisões tem uma dimensão cínica se o Ministro puder, em última instância, sem explicação, ignorar suas decisões.

No início de maio, a MINSA recebeu a emenda proposta que havia sido elaborada e arquivada pelo INS no ano anterior, e em 16 de maio de 2014 foi convocada uma primeira reunião do Comitê Nacional de Bioética, com a participação de representantes das diferentes instituições selecionadas pelo Conselho Nacional de Saúde para iniciar o processo de revisão do REC proposto. Como especialistas, foi acordado convidar representantes do Instituto Nacional de Saúde (INS), do Ministério da Justiça e Direitos Humanos, da Ouvidoria e do Ministério da Educação. A fim de acelerar o trabalho de revisão, dentro da estrutura das competências e funções do Comitê Nacional de Bioética, foi acordado concentrar as contribuições em cinco seções: 1) Uso de placebo; 2) Benefícios pós-pesquisa; 3) Pesquisa em populações vulneráveis; 4) Consentimento informado; e 5) Comitês de Ética em Pesquisa.

Em 29 de setembro de 2014, em uma reunião do Comitê Nacional de Bioética, da qual também participou um representante do OGITT, foi apresentada ao Conselho Nacional de Saúde uma proposta de emenda do REC, que sugeriu a inclusão de alguns esclarecimentos. Enquanto essas reuniões e discussões aconteciam, o chefe do INS mudou, e o novo chefe, um profissional pró-indústria, paralisou todo o processo que havia acontecido até então.

No âmbito do V Congresso Latino-Americano e Caribenho de Bioética realizado em Lima, em dezembro de 2014, que foi patrocinado pela RedBioética UNESCO, o INS e a Associação Médica Peruana, o vice-reitor da Associação Médica Peruana fez uma apresentação baseada em princípios éticos tradicionais, incluindo a Declaração de Helsinque. Ele concluiu dizendo que era importante modificar o REC, que a versão atual havia sido um grande revés na legislação peruana, em detrimento do papel e responsabilidade do Estado como garantidor da proteção dos direitos humanos e da integridade dos ensaios clínicos.²⁵

1.3. Eventos de 2015 a 2017

Em 13 de fevereiro de 2015, o Comitê Nacional de Bioética pediu ao INS uma nova proposta para emendar o REC. Um mês depois, em 16 de março, não havia recebido resposta, por isso decidiram retomar a revisão da minuta que o INS havia apresentado ao MINSA, em maio de 2014. Em qualquer caso, eles solicitaram novamente o documento revisado ao INS, e em 5 de maio receberam uma resposta do chefe do INS indicando que a minuta da emenda ainda estava em revisão e que o Diretor Executivo do OGITT havia sido nomeado como seu representante no Comitê Nacional de Bioética, que nunca participou das sessões.

Em 12 de junho, o Comitê Nacional de Bioética e a Associação Médica organizaram um workshop com o objetivo de analisar 30 artigos da versão 2014 do Regulamento de Ensaios Clínicos sobre questões controversas, que a indústria farmacêutica tende a evitar, como o uso de placebo, benefícios pós-investigação, consentimento informado e experimentação em populações

²⁵ Minaya-Martínez G.E, Olave-Quispe S.Y, e Fuentes-Delgado D.J. Uma visão de dentro: Regulamentação e conflitos éticos no Peru. Em Homedes N e Ugalde A, eds. *Clinical Trials in Latin America: Where Ethics and Business clash*. Springer 2014.

vulneráveis. Nesta ocasião, foram convidados especialistas, do Serviço Nacional de Saúde da Polícia Peruana, da Associação Médica, de organizações sociais da comunidade e um representante do Vice-Ministério de Direitos Humanos do Ministério da Justiça. Nenhum representante do INS participou deste evento.

Em 18 de junho de 2015, o Decreto Supremo²⁶ é publicado, suspendendo a realização de ensaios clínicos em crianças e povos indígenas até que um novo Regulamento de Ensaio Clínicos seja aprovado; e o MINSA é solicitado a preparar um novo regulamento.

O Conselho Nacional de Saúde convida o Comitê Nacional de Bioética a apresentar seu progresso sobre a emenda ao Regulamento de Ensaio Clínicos durante sua sessão ordinária em 14 de julho de 2015. O Ministro da Saúde presidiu esta sessão e estava ciente do trabalho que havia sido encomendado ao Comitê Nacional de Bioética e, desde 18 de junho, tinha o relatório em que este Comitê havia trabalhado. Apesar disso, no dia seguinte, em 15 de julho, foi publicada a Resolução Ministerial²⁷ com a proposta do INS que ignorava os avanços apresentados pelo Comitê Nacional de Bioética. Isto provocou a publicação de artigos em jornais, o que pressionou o Ministro da Saúde a pedir ao Comitê Nacional de Bioética que chegasse a um consenso com o INS sobre ambas as propostas. A título de exemplo, aqui estão algumas notícias publicadas no jornal *La República*:

Primeira página de *14 de junho*: "3.000 crianças usadas em experimentos médicos" denuncia o desenvolvimento de um ensaio fase I estudando a segurança e tolerância do *Lactobacillus reuteri* DSM19738 em 60 crianças saudáveis de 2 a 5 anos, uma população vulnerável, realizado pela ONG Prisma, em uma comunidade pobre de Santa Clara, a uma hora de distância por rio, na região de Iquitos. As famílias foram compensadas com uma cesta de alimentos no início e no final do programa e um pequeno brinquedo para o bebê.²⁸

Também é relatado um experimento realizado em 2009 com a vacina contra a dengue tetravalente, patrocinada pela Sanofi-Pasteur, desenvolvida na população pobre de Chulucanas, Piura. As mães entrevistadas pelos inspetores não sabiam que seus filhos faziam parte de um experimento.²⁹

²⁶ Decreto Supremo S. N° 020-2015-SA

²⁷ Resolução Ministerial N° 437-2015/MINSA

²⁸ O consentimento informado inclui o fornecimento de alimentos: "Para compensar seu tempo e inconveniente com nossas visitas, após completar a avaliação inicial, lhe daremos um recipiente de água e uma pequena cesta de alimentos com leite, arroz, óleo e atum e um pequeno brinquedo para seu filho. Após o 5º dia de tratamento lhe ofereceremos outra cesta e uma camisa pólo para a conclusão bem sucedida do estudo. De acordo com Prisma, a entrega dos presentes foi justificada por ser um gesto a que a comunidade está culturalmente acostumada e não condicionou sua participação. Ensaio patrocinado pelo Instituto Nacional de Saúde e pela Universidade John Hopkins nos Estados Unidos e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da ONG Prisma. O investigador principal justificou a execução deste estudo na comunidade pobre dizendo: "É indicado fazer estudos preliminares como o atual na mesma população que receberia o produto no futuro para a prevenção ou tratamento da diarreia". Entretanto, o alto custo do produto e sua necessidade de armazenagem a frio dificultariam o uso ou acesso da comunidade Santa Clara ao produto se este se mostrasse benéfico.

²⁹ O investigador principal recebeu um recall do INS. O mesmo pesquisador e o laboratório obtiveram uma autorização do INS em 2011 para realizar um novo estudo em 792 crianças com a mesma vacina contra a dengue. É impressionante que este estudo só tenha sido feito no Peru.

16 de junho: denuncia o processo de elaboração do novo REC e que a nova diretoria da Associação Médica Peruana denunciou que os hospitais públicos devem arcar com os custos de eventos adversos graves dos pacientes que participam de ensaios clínicos.

Em 19 de junho: publica na página 7: "O Ministério da Saúde investigará ensaios clínicos em crianças", incluindo uma declaração do Ministro da Saúde: "Estamos prontos para suspender qualquer pesquisa se for verificado que algum direito é afetado, especialmente nas pesquisas em andamento sobre crianças e populações vulneráveis". O artigo denuncia a ausência de um regulamento que estipule sanções para os pesquisadores que violem as regras.

24 de junho: relatórios sobre uma mesa redonda que pede uma: "...nova regulamentação de ensaios clínicos para ter uma abordagem abrangente dos direitos humanos". O painel incluiu o Foro Salud, a Associação Médica Peruana, o Centro de Doenças Crônicas da Universidade Peruana Cayetano Heredia, a Associação de Organizações de Pesquisa por Contrato (APOICC) e o Instituto de Defesa Legal. Eles lamentam que o chefe do INS tenha cancelado sua participação alguns minutos antes do início do evento.

Em 24 de julho, por Resolução Ministerial,³⁰ nova proposta foi apresentada ao público e foi concedido um período de 15 dias para comentários a serem recebidos. Após este tempo, o Ministério da Saúde não fez nenhum comentário e a minuta da emenda ao regulamento dos ensaios clínicos foi novamente arquivada.

Em julho de 2016, novo governo toma posse e nomeia a Dra. Patricia García como Ministra da Saúde. Ela havia sido a chefe do INS quando foi feita a primeira emenda ao primeiro REC (2006). Surpreendentemente, sem ser discutido em nenhum comitê ou audiência pública, em 30 de junho foi publicado um novo REC como Decreto Supremo³¹ que, entre outras coisas, mais uma vez permite ensaios clínicos em crianças. As principais modificações que o REC sofreu de 2010 a 2017 podem ser vistas no Quadro 1.

Este longo processo leva à conclusão de que existem posições contrastantes entre o INS e o CNS. Pode-se sugerir que o INS responda às exigências da indústria farmacêutica para facilitar a experimentação clínica em humanos, enquanto o CNS tenta modificar o REC para que os participantes dos experimentos sejam protegidos de acordo com princípios éticos universalmente reconhecidos. Os conflitos entre estas duas posições são resolvidos pelo Ministério da Saúde Pública; nestes anos em favor da indústria farmacêutica, das indústrias peruanas e dos peruanos que se beneficiam dos ensaios clínicos.

Quadro 1: Cronologia das revisões e emendas ao RIC (2010-2017).*

2010	A Associação Médica Peruana e a Academia Nacional de Medicina pedem uma revisão do REC
2011 (9)	OGITT finaliza a versão que altera o REC

³⁰ Resolução Ministerial N° 457-2015/MINSA

³¹ Decreto Supremo. N°021-2017-SA

2012 (7)	Modificação enviada à MINSA
2013 (7)	A emenda proposta é publicada e um período para comentários é aberto.
2013 (10)	A modificação do REC está finalizada, mas o INS a arquiva.
2014 (4)	O CNS solicita à Comissão Nacional de Bioética (CNB) que reveja a modificação do REC que havia sido arquivada pelo INS.
2014 (4)	O INS submete à MINSA a proposta de modificação que havia apresentado no ano anterior, e o CNB começa a trabalhar nela.
2014 (9)	O CNB apresenta sua proposta de emenda do REC em uma reunião regular do CNS. É informalmente conhecido que o novo chefe do INS havia solicitado a retirada da proposta de modificação que havia sido apresentada ao MINSA em maio de 2014 e na qual o CNB havia trabalhado.
2015	O CNB, incapaz de conseguir que o INS entregue a nova proposta de modificação do REC após várias solicitações, decide continuar trabalhando com a versão 2014.
2015 (7)	O CNS solicita que o CNB apresente seu progresso em sua reunião regular em 14 de julho. No dia seguinte é publicada uma Resolução Ministerial com a proposta de modificação do REC que o INS vinha preparando e não estava disposto a compartilhar. O MINSA solicita que o CNB concorde com a proposta do INS. Em 24 de julho é publicada a versão de consenso e é aberto um período de 15 dias para comentários. O MINSA não age e a emenda proposta ao REC é arquivada.
2017 (6)	A emenda ao REC preparada pelo INS sem consulta é publicada.

* Os números próximos aos anos indicam os meses.

Avaliação do atual Regulamento de Ensaios Clínicos

O artigo 28 da Lei Geral de Saúde de 1997³² afirma que a pesquisa experimental em seres humanos deve obedecer à legislação especial sobre o assunto e aos postulados éticos da Declaração de Helsinque. De acordo com a Lei de Organização e Funções do Ministério,³³ o MINSA tem as competências em pesquisa e tecnologias de saúde, e a Lei de 2002³⁴ prevê que o INS é um Organismo Público vinculado ao Ministério da Saúde, mas com seu próprio orçamento.

O REC que foi aprovado como Decreto Supremo em 2017,³⁵ revoga o de 2006, bem como a Resolução Ministerial de 2015 que estabeleceu medidas preventivas temporárias de controle e supervisão de ensaios clínicos para proteger menores e comunidades nativas, e que solicitou ao Ministério da Saúde a elaboração de um novo Regulamento sobre Ensaios Clínicos.

O novo REC tem 12 títulos, 137 artigos, 8 disposições finais e duas disposições adicionais transitórias e cinco anexos.

³² Lei número 26842

³³ Decreto Legislativo 1161

³⁴ Lei 27657 de 2002, artigo 32, literalmente a, https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/283445/255216_L27657.pdf20190110-18386-jxrtyz.pdf

³⁵ Decreto Supremo 021-2017-SA

O artigo 1º do Regulamento estabelece o objetivo do regulamento e o artigo 2º as definições operacionais de 47 termos. Os artigos 6 e 129 dão ao OGITT autoridade para aprovar ensaios clínicos, e autoridade para aplicar medidas de segurança e sanções dirigidas ao patrocinador, às organizações de pesquisa por contrato (CROs), e à instituição responsável pelo ensaio clínico, e ao investigador principal. O artigo 7 dá ao INS a responsabilidade de assegurar "o cumprimento deste Regulamento e das regras relacionadas que regem a autorização e a condução de ensaios clínicos", e o artigo 8 dá à Autoridade Nacional de Produtos Farmacêuticos, Dispositivos Médicos e Produtos Sanitários (ANM DIGEMID) a responsabilidade de emitir um parecer vinculante sobre a qualidade e a segurança do produto de investigação, bem como de autorizar a importação do produto de investigação e, se for o caso, o acesso pós-estudo. De acordo com o Artigo 10, nenhum ensaio clínico pode ser iniciado até que tenha sido aprovado pelo OGITT e pelo menos um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Entre os pontos fortes do regulamento, estão a proibição de realizar ensaios clínicos de semeadura ou comercialização (Artigo 12); assegurar o acesso ao produto investigativo uma vez concluído o ensaio (Artigo 115); e autorizar a imposição de sanções àqueles que violarem o regulamento (Título 12, Artigo 129-137).

A Tabela 2 resume alguns aspectos do regulamento que devem ser operacionalizados para que o cumprimento do regulamento possa ser aplicado e não continue sendo uma aspiração regulamentar.

Tabela 2. Artigos do Regulamento de Ensaios Clínicos que devem ser operacionalizados

Artigos	Aspectos que requerem mais detalhes a fim de operacionalizar e monitorar seu cumprimento
<p>1. O artigo 5, assim como a Lei Geral de Saúde, estabelece que os ensaios clínicos serão regidos pelos princípios da Declaração de Helsinque, e pelos princípios éticos contidos nas normas nacionais e internacionais vigentes e aplicáveis.</p>	<p>Infelizmente, não especifica quais seriam esses postulados internacionais e nos perguntamos especialmente se eles incluem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CIOMS International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Human Subjects of 2016 e a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, adotada pela Conferência Geral da UNESCO em 2005. - Sabendo que a Declaração de Helsinque é atualizada regularmente, deve ser indicado que ela deve ser atualizada em conformidade.
<p>2. O artigo 12 impede a realização de ensaios clínicos para fins de marketing.</p>	<p>Seria interessante estudar se os CEPs e o INS são capazes de filtrar os ensaios de marketing que, de acordo com pesquisa internacional, poderiam constituir cerca de 25%.</p> <p>Devem ser impostas penalidades elevadas às empresas que realizam ensaios de marketing ou que não permitem a realização de qualquer ensaio clínico no país por um determinado número de anos.</p>
<p>3. O artigo 15 diz que os ensaios clínicos em populações vulneráveis devem responder às suas necessidades ou prioridades de saúde, e que deve ser explicado por que eles não podem ser feitos nessas populações.</p> <p>O artigo 2.1.33 define vulneráveis como aquelas "pessoas que são relativamente ou totalmente incapazes de proteger seus próprios interesses". Especificamente, eles podem ter poder, educação, recursos, força ou outros atributos insuficientes, necessários para proteger seus interesses.</p> <p>Os indivíduos cujo consentimento para ser voluntário para um estudo de pesquisa pode ser indevidamente influenciado por expectativas justificadas ou injustificadas de benefícios associados à participação, ou por uma resposta de retaliação de membros superiores de uma hierarquia se eles se recusarem a participar, também podem ser considerados vulneráveis.</p>	<p>Uma definição mais específica de população vulnerável teria sido desejável, por exemplo, para estabelecer o nível mínimo de educação formal e renda que define o conceito de população vulnerável, ou se pessoas sem seguro de saúde são consideradas vulneráveis, pois podem se sentir compelidas a participar como a única forma de acesso ao tratamento ou por medo de represálias se seu médico regular tentar recrutá-las.</p> <p>Estas descobertas são importantes porque muitos dos participantes de ensaios clínicos são recrutados em serviços de saúde pública, que atendem à população mais pobre e ao mesmo tempo, devido à falta de recursos financeiros, oferecem serviços de saúde que os usuários consideram ser de baixa qualidade. No Peru, o gasto público com educação e saúde está entre os mais baixos da América Latina.</p> <p>Também deve ser analisado como os CEPs e INS asseguram que as populações vulneráveis não sejam recrutadas, exceto para as intervenções de testes de ensaio que afetam principalmente (a um alto percentual a ser definido) essa população.</p> <p>Verificar se os participantes não têm expectativas exageradas sobre sua probabilidade de benefício, o que exige que alguém sem conflito de interesses fale com os participantes antes de concordar em participar e estabelecer quem poderia fazê-lo e como essa pessoa seria remunerada. Diz-se apenas que, quando justificado, o pessoal do INS pode se reunir com os participantes durante as inspeções, o que não permitiria que esta função fosse cumprida.</p>

Artigos	Aspectos que requerem mais detalhes a fim de operacionalizar e monitorar seu cumprimento
<p>4. O artigo 18 exige que os CEPs que aprovem ensaios que envolvam menores de idade tenham um pediatra ou a opinião de um pediatra³⁶.</p> <p>Da mesma forma, os CEPs que aprovam ensaios clínicos com participantes deficientes devem ter especialistas na doença em estudo ou ter sido aconselhados sobre os aspectos clínicos, éticos e psicossociais no campo da doença e do grupo de pacientes em questão (Art. 19).</p>	<p>Entende-se que os CEPs não podem confiar na opinião do investigador principal, e deve ser documentado se os CEPs que aprovaram tais estudos obtiveram acesso a especialistas independentes.</p>
<p>5. Quando os participantes dos ensaios clínicos são mulheres e homens em idade reprodutiva e as características do produto investigativo são tais que a gravidez deve ser evitada, o patrocinador deve fornecer gratuitamente o método contraceptivo escolhido pelo casal (Artigo 20).</p>	<p>Esta exigência é importante e, embora se possa entender que o CEP deve assegurar que esta norma seja cumprida, seria desejável mencionar especificamente a responsabilidade do CEP para verificar se durante os testes ela ainda é cumprida.</p>
<p>6. A inclusão de grupos subordinados é regida pelo Artigo 24, que apenas exige que o CEP aprove o ensaio, incluindo "um ou mais membros da população do estudo, ou outra pessoa na sociedade capaz de salvaguardar as condições e os direitos humanos correspondentes ao grupo em questão" e que "a recusa ou retirada do consentimento durante o estudo não afete sua situação acadêmica, de emprego ou militar ou aquela relacionada ao processo judicial ao qual estavam sujeitos e as condições para cumprir sua pena, se aplicável; e que os resultados de suas pesquisas não sejam utilizados em seu prejuízo".</p>	<p>Para muitos CEPs, este artigo será difícil de ser operacionalizado.</p> <p>De acordo com princípios éticos universalmente aceitos, os grupos subordinados não devem ser submetidos à experimentação, pois esta condição os impede de exercer sua autonomia.</p>

³⁶ Além disso, de acordo com o Artigo 2.1.1, o consentimento para participar de ensaios clínicos deve ser solicitado a crianças que possam entender as explicações, e afirma que "crianças de 8 anos a adolescentes menores de 18 anos são geralmente consideradas como capazes de dar seu consentimento". No caso de "o menor atingir a maioridade durante o ensaio clínico, ele ou ela deverá dar seu consentimento livre e esclarecido expresso antes de continuar participando do ensaio clínico". Por outro lado, o Art. 36 estabelece que "não é necessário o consentimento parental informado se o sujeito da pesquisa for menor de 16 anos ou mais e cuja incapacidade relativa tenha cessado por casamento ou pela obtenção de um título oficial que o autorize a exercer uma profissão ou ofício, de acordo com as disposições do Código Civil".

Artigos	Aspectos que requerem mais detalhes a fim de operacionalizar e monitorar seu cumprimento
<p>7. A primeira condição para a realização de ensaios clínicos com voluntários saudáveis (Art 26) é que "o risco que eles assumem é justificado com base em um benefício esperado para a comunidade".</p>	<p>Esta condição é difícil de atender porque quando os estudos da Fase I são feitos, muito pouco se sabe sobre a eficácia e ainda menos sobre a segurança do produto.</p> <p>No caso das vacinas, é difícil para um CEP determinar o risco assumido pelo paciente e verificar se o estado de saúde dos voluntários não aumenta seu risco para níveis inaceitáveis.</p> <p>É impressionante que as condições mínimas de infra-estrutura e competência que o pesquisador deve ter para realizar estes estudos não estejam estabelecidas.</p>
<p>8. O artigo 27 diz que o tratamento de reações adversas deve ser gratuito para o participante e deve ser pago pelo investigador ou patrocinador.</p> <p>O artigo 28 especifica que o patrocinador deve estabelecer um fundo de contingência para pagar estas despesas até que a apólice de seguro seja ativada.</p>	<p>No Peru, a experiência sugere que as reações adversas foram tratadas no setor público e que o participante não recebeu compensação do investigador principal ou do patrocinador. Para aplicar este artigo, e os seguintes artigos sobre o uso de seguro e indenização (28 e 29), seria importante estabelecer quem e como é estabelecida uma relação causal entre o evento adverso ou lesão e o produto investigado, além do que pode ser mencionado no protocolo. Seria de se pensar que o CEP deveria ajudar o sujeito a processar a papelada e assegurar que seus direitos sejam respeitados.</p> <p>O regulamento não estabelece quem deve verificar o cumprimento desses artigos, incluindo o uso de apólices de seguro e o estabelecimento e uso de fundos de contingência.</p> <p>O patrocinador ou investigador principal deve ser responsável pela cobertura de quaisquer taxas legais exigidas pelo sujeito para fazer valer seus direitos.</p> <p>É impressionante que estas obrigações dos patrocinadores e investigadores não sejam mencionadas nos artigos 108 e 109.</p> <p>Seria importante para uma instituição sem conflitos de interesse pesquisar o número de reações adversas e doenças sofridas pelos participantes do teste e estabelecer como esses casos foram resolvidos: quantas vezes foram usadas apólices, quantos casos foram tratados no setor público com e sem compensação pelo investigador ou patrocinador ou seguro, quantos casos o investigador ou patrocinador não aceitou que a doença está relacionada ao estudo, se essa decisão foi reafirmada por outra pessoa/instituição competente sem conflitos de interesse.</p>
<p>9. O artigo 32 torna o CEP responsável pela aprovação do material de recrutamento, incluindo informações</p>	<p>Solicitar que cada CEP aprove materiais a serem divulgados através dos meios de comunicação de massa e dos meios de comunicação social parece impraticável e difícil de implementar. As mensagens</p>

Artigos	Aspectos que requerem mais detalhes a fim de operacionalizar e monitorar seu cumprimento
<p>divulgadas através dos meios de comunicação de massa.</p>	<p>provavelmente chegarão a todo o território nacional, independentemente de os CEPs relevantes terem ou não aprovado o estudo.</p> <p>Por outro lado, as violações a este artigo não estão incluídas no Título XII, que lista as sanções que podem ser impostas pelo OGITT.</p> <p>Seria desejável que a Agência Reguladora assumisse a responsabilidade de aprovar os anúncios, sob qualquer forma, para recrutamento.</p>
<p>10. De acordo com o Artigo 33 b, "deve ser verificado que ele [o Participante] entendeu as informações recebidas".</p> <p>O artigo 34c estabelece que o consentimento livre e esclarecido deve especificar "o tempo, os meios e a pessoa responsável pelo fornecimento dos resultados finais do ensaio clínico ao sujeito da pesquisa, que deve estar em uma linguagem compreensível para o sujeito da pesquisa".</p>	<p>Não há indicação de quem é responsável por verificar se o participante entendeu as informações recebidas e como isto deve ser feito. Isto é importante, porque as violações deste artigo acarretam sanções. Pode ser sugerido que o CEP deve assegurar, falando com o participante, que ele o entendeu, e conhece e aceita seus direitos e obrigações.</p> <p>Deve-se verificar se os participantes dos testes recebem informações compreensíveis sobre os resultados do experimento e se é definido quem é responsável por esta comunicação.</p>
<p>11. Com relação às obrigações do investigador principal, o Art. 51 (a) especifica que o investigador só pode conduzir estudos clínicos em sua área de especialidade, e que ele deve ter tempo para conduzir adequadamente o estudo dentro do período acordado. O artigo 60c atribui a responsabilidade de verificar a conformidade ao CEP.</p>	<p>Ele não especifica quais indicadores o CEP pode utilizar para verificar se o investigador principal (Art 51c) ou sua equipe (52 c) tem o tempo necessário para conduzir o ensaio.</p> <p>O que é uma área de pesquisa clínica não está definida: um oncologista médico é especialista em todos os tipos de câncer, ou um pediatra em todas as doenças que afetam as crianças?</p>
<p>12. O artigo 57 autoriza a realização de ensaios clínicos em estabelecimentos de saúde primários, desde que o investigador principal assegure a capacidade do estabelecimento de saúde para lidar com cuidados de emergência ou reações adversas inesperadas.</p>	<p>É impressionante que a norma não inclua uma lista de requisitos tão detalhada quanto a de outros centros de pesquisa (Anexo 3).</p> <p>O regulamento não esclarece como este artigo é compatível com o artigo 60, que atribui a responsabilidade de verificar a adequação das instalações ao CEP.</p> <p>O investigador principal pode ser visto como tendo um conflito de interesses em assegurar a capacidade de entrega da instalação, pois é de seu interesse facilitar sua implementação.</p>

Artigos	Aspectos que requerem mais detalhes a fim de operacionalizar e monitorar seu cumprimento
<p>13. Artigo 59 "As instituições de pesquisa que não possuem um CEP podem, à sua escolha, fazer uso de outro CEP credenciado.</p> <p>As instituições devem fornecer todos os recursos necessários para que o CEP possa cumprir seu mandato. Para este fim, também declara que os fundos arrecadados pelos CEPs devem ser tratados como fundos intangíveis para o uso exclusivo do CEP.</p> <p>Os CEPs "devem gozar de autonomia e independência institucional, profissional, sindical, política, comercial e econômica... Os estatutos do CEP devem estabelecer e descrever procedimentos sobre conflito de interesses, independência e transparência", e deve haver "avaliações internas e externas independentes do CEP por profissionais imparciais com experiência específica na área".</p>	<p>Este artigo torna mais fácil para os investigadores principais buscar os CEPs mais laxos para obter a aprovação de seus projetos.</p> <p>Teria sido interessante fornecer informações sobre os custos para a instituição manter um CEP, para que ela possa determinar se pode recuperar o investimento.</p> <p>Os CEPs em instituições públicas não têm como acessar os fundos que sua instituição (hospital, centro...) recebe do patrocinador. A instituição decide qual parte do dinheiro é transferida para os CEPs e sob quais condições. O órgão regulador - OGITT - deve assegurar que o CEP receba esses fundos menos uma dedução justa pelos serviços oferecidos pela instituição (pessoal, despesas de escritório, etc.) e que o CEP tenha pleno acesso ao restante dos fundos. Deve haver uma auditoria do uso desses fundos pela Agência Reguladora, quando ela julgar apropriado.</p> <p>A avaliação dos conflitos de interesse é muito complicada e requer aconselhamento especializado. Parece improvável que os CEPs sejam capazes de desempenhar esta função adequadamente, especialmente quando estão localizados nas instituições onde os experimentos são conduzidos. OGITT deve garantir que isso seja feito de acordo com a legislação.</p> <p>Não se esclarece quem e como as avaliações internas e externas do CEP devem ser feitas, nem quem paga por elas. Esta é outra função a ser definida pela agência reguladora.</p>
<p>14. Composição dos CEPs: pelo menos 5 membros (com conhecimento científico, conductual ou social e éticos) (Artigo 61).</p>	<p>Em um regulamento de ensaios clínicos, é impressionante que nem um metodólogo, nem um farmacólogo, nem um estatístico especializado seja obrigado a estar presente no CEP. É impossível que cinco membros assumam todas as responsabilidades altamente especializadas que lhes são exigidas.</p> <p>É incomum que cada CEP possa decidir quantos membros são necessários para um quorum. Também não está claro por que a presença do representante da comunidade é necessária para um quorum (Art 65).</p>
<p>15. Todos os membros do CEP devem ter conhecimentos básicos de ética e um deve ser treinado em bioética (Artigo 61).</p>	<p>O que se entende por conhecimento básico e treinamento em bioética não é descrito. A experiência sugere que cursos on-line sobre ética e ainda menos cursos sobre boas práticas clínicas servem para treinar os membros do CEP nas diferentes responsabilidades a eles atribuídas.</p>

Artigos	Aspectos que requerem mais detalhes a fim de operacionalizar e monitorar seu cumprimento
<p>16. O artigo 61b estabelece que a principal função do membro da comunidade é compartilhar suas idéias sobre as comunidades das quais os sujeitos da pesquisa provavelmente virão.</p>	<p>Este artigo gerou muita controvérsia e mudanças em muitos CEPs. É difícil de operar porque os CEPs avaliam protocolos que recrutam diversas populações. Para que alguém conheça uma comunidade, deve ter vivido ou estudado nessa comunidade, o que na maioria dos casos é impossível porque cada ensaio clínico pode incluir sujeitos de várias comunidades e raramente os participantes inscritos nos protocolos de um CEP são membros da mesma comunidade.</p> <p>O que é exigido no artigo 61b indica claramente que aqueles que prepararam este CEP têm um conhecimento limitado do que é uma comunidade.</p>
<p>17. Os CEPs que apresentam um conjunto de documentos recebem o credenciamento do INS (Artigo 63).</p>	<p>Em outras palavras, o credenciamento de um CEP é um procedimento administrativo: consiste na entrega de documentos sem qualquer avaliação da capacidade de seus membros. Tampouco são estabelecidos critérios para decidir sobre sua revogação.</p>
<p>18. Art 67 h: Declaração juramentada de acordo com o modelo estabelecido no Manual de Procedimentos de Ensaios Clínicos, assinado pelo patrocinador e investigador principal, declarando que não há conflito de interesses financeiros na condução do ensaio clínico.</p>	<p>O parágrafo deste artigo é confuso. Imaginamos que isso significa que o centro de pesquisa não se beneficiará do resultado do ensaio clínico, porque obviamente o Patrocinador tem um claro conflito de interesses financeiros porque é extremamente importante que o ensaio produza os resultados esperados. Da mesma forma, o investigador principal tem um forte interesse financeiro, pois recebe um pagamento muito maior do que receberia em sua prática médica e se o resultado for positivo, ele terá uma chance maior de ser contratado novamente como investigador para outro experimento.</p>
<p>19. O artigo 115 trata do acesso pós-estudo e estabelece que "O acesso pós-estudo significa a disponibilidade, gratuita para o sujeito da pesquisa, do produto investigacional que foi objeto de um ensaio clínico - inclusive quando esse produto tiver registro no país - após a conclusão do ensaio e após o término da participação no ensaio".</p>	<p>O regulamento operacionaliza o acesso pós-estudo para produtos que não estão registrados no país, mas não para aqueles que estão registrados.</p>

Este regulamento omite três questões importantes: não menciona nada sobre o uso de placebo, uma questão importante considerando que a proporção de ensaios clínicos controlados por placebo é bastante alta (ver Tabela 1), nem sobre como a relevância dos ensaios para a população peruana será verificada, nem atribui a ninguém a responsabilidade de rever contratos entre patrocinadores, CROs, centros de pesquisa e investigadores. A revisão dos contratos foi incluída no primeiro REC e é importante porque eles podem incluir cláusulas que induzem os investigadores a violar critérios de inclusão e exclusão no estudo (por exemplo, quando os pagamentos para consulta e testes complementares são muito superiores ao custo real), ou comprometer a transparência (por exemplo, cláusulas que condicionam a publicação dos resultados). É também surpreendente que permita a realização de ensaios clínicos em populações subordinadas, que segundo o CIOMS e outras declarações bioéticas internacionais são consideradas vulneráveis, pois podem sofrer represálias se se recusarem a participar.^{37,38}

O valor do regulamento depende das medidas tomadas para garantir o cumprimento. O novo regulamento de 2017 é abrangente e detalhado, mas, como vimos, há vários aspectos que são difíceis de cumprir e de monitorar. Até este ponto, parece que apólices de seguro ou fundos de contingência para pagar por reações adversas não foram utilizados, nem foi exigido o acesso pós-estudo a qualquer medicamento, nem foram impostas sanções ou, se estas foram impostas, não aparecem no site do INS, e não há verificação de talvez o mais básico: se os participantes de ensaio clínico conhecem seus direitos, obrigações e o perigo em que se encontram. Não basta afirmar em uma pesquisa no final do ensaio que a grande maioria dos participantes está muito satisfeita com sua participação. A maioria não tem acesso a drogas porque seu seguro não cobre drogas, e o tratamento é muito melhor do que o que recebem em serviços públicos e até mesmo privados, menos espera, mais interesse e mais testes.

Processo de regulamentação e inspeção de ensaios clínicos, e estrutura do OGITT

De acordo com os regulamentos peruanos, os patrocinadores compilam a documentação exigida pelo Regulamento de Ensaios Clínicos (REC) e a submetem ao OGITT. Este pacote informativo deve incluir a aprovação do ensaio clínico por pelo menos um CEP. Entretanto, o OGITT pode não autorizar a realização de um ensaio clínico, mesmo que este tenha sido aprovado por um ou mais CEPs. A decisão final sobre a realização ou não do ensaio clínico no país cabe ao OGITT. Os funcionários do OGITT utilizam formatos de listas de verificação aprovadas internamente, onde cada avaliador verifica se a metodologia do estudo clínico está de acordo com os parâmetros científicos e éticos, e com eles prepara um relatório e recomenda ou nega a autorização, ou faz observações que o patrocinador ou seus representantes devem resolver a fim de receber a aprovação do órgão regulador. Geralmente, caso o ensaio clínico não seja autorizado, os funcionários do OGITT solicitam o parecer de uma comissão técnica composta por profissionais

³⁷ Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano Comitê de Direção. Diretriz Tripartite Harmonizada ICH: Diretriz para Boas Práticas Clínicas (E6). 1996 Acessível em www.ich.org

³⁸ Fischer BA. Um resumo de documentos importantes no campo da ética da pesquisa. *Schizophr Bull.* 2006;32(1):69-80. doi:10.1093/schbul/sbj005

de saúde de reconhecida experiência e independente da indústria farmacêutica para tomar uma decisão final (Artigo 72º do REC). Como pode ser visto na Tabela 1, nos últimos anos o número de ensaios clínicos realizados no país foi reduzido e são poucos em número.

Este processo de autorização de ensaios clínicos também envolve a ANM. A ANM avalia a Brochura do Investigador e emite um parecer vinculante sobre a segurança do produto. O OGITT não pode autorizar um ensaio clínico sem a opinião da ANM.

Pode acontecer que um CEP rejeite um ensaio clínico e não informe ao ITTO (não é obrigado a fazê-lo) e o ITTO receba o protocolo, que foi aprovado por outro CEP, e autorize a realização do ensaio clínico. Neste caso, o OGITT respeita a autonomia do comitê e não pode forçar a pesquisa a ser realizada no local onde não foi aprovada.

Em seus 18 anos de existência, o OGITT melhorou sua estrutura organizacional e seus procedimentos internos, mas nenhuma avaliação foi feita para determinar se melhorou a qualidade de seus pareceres. A área de ensaios clínicos é composta por três grupos responsáveis por:

- 1) Realizar a avaliação ético-científica dos ensaios clínicos, composta em média por 7 a 8 médicos, a maioria deles sem especialidade médica, e alguns com especialidades como a medicina interna, a pediatria e as doenças infecciosas;
- 2) Monitorar a segurança do produto de investigação. Este grupo inclui um químico farmacêutico, que avalia a segurança dos produtos de investigação que estão sendo utilizados em ensaios clínicos em andamento e determina se um ensaio precisa ser interrompido devido a preocupações com a segurança. Um dos desafios desta unidade é que as informações fornecidas pelos patrocinadores não permitem uma avaliação completa da segurança;
- 3) Realização de inspeções. Possui dois profissionais médicos que realizam inspeções, um profissional médico dedicado ao registro de centros de pesquisa através de uma verificação presencial e três profissionais (dois médicos e um advogado) que se dedicam ao credenciamento de CEPs.

Situação atual dos CEPs

A Lei Geral de Saúde³⁹ declara: "Todo ser humano tem o direito de não ser submetido à experimentação para a aplicação de medicamentos ou tratamentos sem estar devidamente informado sobre a condição experimental destes, dos riscos envolvidos e sem o consentimento prévio por escrito ou da pessoa legalmente chamada a dá-lo, se aplicável, ou se não puder fazê-lo".

Entre 2003 e 2006, uma das diretrizes internas do OGITT estipulou que, para autorizar ensaios clínicos, os CEPs tinham de ser registrados no OHRP (Office for Human Research Protections),

³⁹ Lei Geral de Saúde nº 26842 de 1997, art. 15, d

que faz parte do Departamento de Saúde dos EUA (<https://www.hhs.gov/ohrp/>). Este escritório registra, com base em uma série de documentos transmitidos eletronicamente, os CEPs em todo o mundo. Portanto, naqueles anos, foram estabelecidos comitês de ética em pesquisa no Peru, de acordo com as exigências estabelecidas pelo OHRP. Desde a promulgação do primeiro CEP em 2006, o OGITT estabeleceu seu próprio registro.

No Peru, existem dois tipos de CEPs que podem aprovar ensaios clínicos: os institucionais e os independentes. Comitês institucionais estão ligados a uma instituição de saúde pública ou privada, que fornece apoio logístico e administrativo e conduz os ensaios, enquanto comitês de ética independentes podem ser empresas privadas que são estabelecidas para revisar protocolos de pesquisa em troca de pagamento. Os CEPs institucionais nasceram principalmente das exigências da indústria farmacêutica para seguir as regulamentações estabelecidas nos países de alta renda. Entre 1995 e 2000, de acordo com os arquivos do OGITT, havia 37 CEPs revisando ensaios clínicos no Peru; deles, 30 eram institucionais e 7 eram independentes. Dos comitês institucionais, apenas seis eram multidisciplinares, nove eram constituídos por médicos que trabalhavam na instituição e 15 CEPs eram constituídos pela administração dos estabelecimentos. Entre os independentes, três pertenciam a sociedades acadêmicas, dois a universidades privadas e dois a ONGs.

Entre 2018 e setembro de 2020, de acordo com o Registro Peruano de Ensaio Clínicos, 23 CEPs receberam credenciamento, dos quais 14 são institucionais e 9 são independentes (quatro pertencem a associações civis/ONGs, dois a universidades, dois a institutos de pesquisa privados e um a uma clínica privada).

SEGUNDA PARTE

CEPs e a proteção dos participantes da pesquisa biomédica residentes na América Latina - Relatório de resultados do trabalho de campo, Peru

Introdução

O Peru participou do estudo internacional para avaliar e fortalecer a capacidade dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) com o objetivo de proteger os sujeitos que participam de ensaios clínicos patrocinados pela indústria multinacional e garantir sua integridade. Gabriela Minaya e Marco Barbosa estiveram na reunião internacional realizada na Universidad El Bosque (Bogotá, Colômbia) em novembro de 2016 para chegar a um acordo sobre a proposta e os instrumentos de estudo. Duilio Fuentes gerenciou e obteve a aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética e Bioética do Hospital Suárez Angamos do EsSalud⁴⁰ em 15 de junho de 2017, e participou da reunião para compartilhar a análise preliminar das informações coletadas nos diferentes países, realizada na Universidad El Bosque em maio de 2018.

No total, ao final do trabalho de campo, 15 entrevistas em profundidade foram concluídas no Peru com membros de 13 CEPs (11 localizados em Lima, um em Trujillo e um em Arequipa) e dois grupos focais com sete membros em Lima, um deles apenas com representantes da comunidade. Os entrevistados e os participantes do grupo focal foram selecionados por seu histórico como membros do CEP, com um interesse excepcional em seu bom funcionamento e em bioética, como julgado pelos principais investigadores no Peru, que, tendo estado na agência reguladora de ensaios clínicos, conheciam bem os vários CEPs.

As primeiras onze entrevistas foram realizadas entre 1 de junho e 24 de agosto de 2018; e as quatro últimas, entre 22 e 24 de agosto de 2019. O primeiro grupo focal foi realizado em 24 de agosto de 2018, e o grupo com representantes da comunidade em 22 de agosto de 2019. A duração média de cada uma das entrevistas foi de 83 minutos (intervalo 53-110) e os grupos focais duraram 97 e 107 minutos, respectivamente.

Tanto as entrevistas como os grupos focais foram gravados e transcritos literalmente. Pelo menos duas pessoas sempre participaram das entrevistas, e em três delas havia três entrevistadores.

Duilio Fuentes participou de todas as entrevistas e grupos focais; e fez todas as transcrições. Gabriela Minaya participou de 8 entrevistas e, junto com Marco Barbosa e Antonio Ugalde, observou um dos grupos focais. Marco Barbosa, Yolanda Angulo e Antonio Ugalde participaram de uma entrevista cada; e Nuria Homedes participou de sete entrevistas e dos dois grupos focais. A codificação e análise das entrevistas foi realizada por Duilio Fuentes e Núria Homedes, que juntamente com Antonio Ugalde escreveram este relatório. Como esta é uma metodologia qualitativa que utiliza entrevistas abertas, durante as conversas com os entrevistados e nos grupos focais, os temas pré-estabelecidos foram explorados, assim como outros assuntos que surgiram durante as conversas, de modo que os mesmos temas nem sempre foram discutidos com todos os entrevistados. Ao conduzir as entrevistas em duas etapas, foi possível utilizar esta última para confirmar hipóteses e explorar estratégias de reforço que haviam surgido ao longo do estudo.

⁴⁰ EsSalud é o Sistema de Saúde da Previdência Social peruana.

Características sócio-demográficas dos participantes nas entrevistas em profundidade

Os entrevistados tinham que ter pelo menos um ano de experiência em CEPs que tinham revisado ensaios clínicos com medicamentos financiados pela indústria farmacêutica multinacional ou por uma agência de pesquisa estrangeira, como os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, e se não eram atualmente membros, tinham que ter sido membros por até dois anos antes da entrevista. Além disso, os entrevistados tinham que ser reconhecidos por sua experiência em ética e ensaios clínicos e ter demonstrado preocupação em melhorar o funcionamento dos CEPs.

Todos os entrevistados, exceto um, eram membros ativos de um CEP; o restante tinha deixado de ser presidente de um CEP 18 meses antes da entrevista. Os 15 entrevistados pertenciam ou haviam pertencido a 13 CEPs diferentes, oito localizados em instituições públicas, três no setor privado e dois em ONGs que trabalham com populações LGBT e conduzem testes relacionados a doenças sexualmente transmissíveis.

Dos 15 entrevistados, 11 eram homens. Três haviam participado de mais de um CEP, os outros de apenas um. Em média, eles tinham quase 12 anos (11,7) de experiência no último CEP (faixa de 4 a 20 anos). Embora não pedíssemos idade, todos, exceto três, tinham mais de 40 anos. Um dos entrevistados havia sido presidente da Comissão Nacional de Bioética e outro vice-ministro da Saúde. Na época da entrevista, sete dos entrevistados eram presidentes, dois eram secretários, dois eram bioeticistas (um deles também era presidente), três eram clínicos e dois eram membros da comunidade. Em termos de profissão, havia um psicólogo, um ativista, um dentista e os 12 restantes eram médicos (3 clínicos gerais, e os demais eram especialistas em terapia intensiva, doenças infecciosas, cardiologia, gastroenterologia, patologia anatômica, neurologia, oftalmologia, oncologia e saúde ocupacional) ⁴¹

Um dos grupos focais incluía 7 pessoas, todas profissionais de saúde, quatro eram mulheres, todas tinham entre 7 e 15 anos de experiência em CEPs (uma não deu esta informação), três foram treinadas em bioética (duas com mestrado e uma delas como professora de ética). Quatro das sete tinham experiência como investigadoras de ensaios clínicos e não foram treinadas em ética. Duas trabalhavam em ONGs e o restante em hospitais públicos do Ministério, EsSalud e as Forças Armadas.

No grupo focal com membros da comunidade, 7 pessoas também participaram, cinco das quais eram mulheres. Havia uma assistente social, quatro donas de casa, um advogado e um engenheiro e administrador. A maioria deles foi escolhida para o voluntariado no hospital, ou para participar de programas sociais (Programa de Copo de Leite)⁴². Eram membros do CEP havia entre 3 e 20 anos.

⁴¹ De acordo com a experiência das supervisões realizadas pela equipe do OGITT a todos os CEPs que avaliam ensaios clínicos no Peru, onde um dos autores participou ativamente, os profissionais médicos predominam em todos eles, em comparação com outras profissões.

⁴² <https://www.mef.gob.pe/es/transferencias-a-gobierno-nacional-regional-y-locales/base-legal-y-aspectos-metodologicos/programa-vaso-de-leche>

2. Descrição e recursos dos CEPs incluídos no estudo

Os entrevistados pertenciam a 13 CEPs: dois eram de ONGs registradas no INS como CROs ou OICs⁴³, três eram CEPs privados ou comerciais que foram estabelecidas para aprovar protocolos de pesquisa, três pertenciam a institutos públicos de saúde (oncologia, oftalmologia, pediatria), dois a hospitais públicos do MINSA, dois a hospitais públicos do EsSalud e um a um hospital das forças armadas. A maioria dos CEPs, tanto públicos como privados, pode aprovar protocolos de pesquisa a serem executados em outras instalações, mesmo em áreas distantes. Entretanto, a maioria das instalações públicas exige que os protocolos a serem conduzidos em sua instituição sejam aprovados por seu próprio CEP. A grande maioria dos entrevistados expressou que há profissionais atuando no setor público que conduzem seus ensaios clínicos no setor privado. Neste caso, o recrutamento frequentemente ocorre no setor público e é também o setor público que é responsável pelos eventos adversos.

2.1. Recursos disponíveis para os CEPs

A Tabela 3 mostra as principais características e recursos dos CEPs.

O Regulamento de Ensaios Clínicos (REC) exige que os CEPs sejam compostos de pelo menos 5 membros, e a maioria dos CEPs incluídos em nosso estudo tinha mais de 7 membros e um, entre membros plenos e suplentes, tinha 19 membros. Há uma tendência de aumentar o número de membros para garantir quorum, que muitos CEPs fixaram em 5 membros, e um deles tem que ser o representante da comunidade; portanto, é também comum que os CEPs tenham mais de um representante da comunidade. Há dois CEPs, o de uma CRO e o de um instituto público, que têm mais membros externos do que membros internos; no restante há alguns membros externos, mas predominam os membros internos.

Os CEPs privados e as ONGs têm mais apoio institucional do que os públicos. *"Somos privilegiados... temos todas as facilidades... tudo o que precisamos. Duas secretárias, suprimentos, materiais"* e também têm dois profissionais em tempo integral (entrevista 4); em outro CEP privado há três assistentes em tempo integral, e a secretária técnica do CEP de uma ONG nos disse *"A instituição dá ao CEP tudo o que precisa, porque se o CEP não aprova, a instituição não sobrevive"* (entrevista 14).

Os CEPs privados recompensam seus membros monetariamente cada vez que se encontram com uma *"diária"*, muitas vezes descrita como algo *"simbólico"*. Um CEP privado que se reúne semanalmente paga a seus membros S/300 por mês (1US\$=3,3 nuevos soles). Entretanto, os CEPs das ONGs não pagam diárias e, segundo o secretário técnico do CEP de uma delas, não podem ser

⁴³ Estas CROs no Peru são muito peculiares. Ambas são ONGs que competem por subsídios para testar intervenções e/ou estão no grupo internacional do NIH que realiza ensaios clínicos multicêntricos em pacientes com ou em risco de HIV. Eles também implementam alguns testes industriais, pois estes grupos estão muito bem conectados e têm muita experiência trabalhando com estes tipos de pacientes. Os regulamentos peruanos exigem que eles se registrem como CROs, embora não atendam ao perfil CRO clássico. Em outras palavras, são entidades que realizam atividades sob contrato com a indústria, mas também funcionam como centros de pesquisa.

remuneradas porque isso criaria conflitos de interesse (maior tendência a aprovar) e uma certa dependência trabalhista. Além disso, ele diz que a SUNAT criaria obstáculos administrativos. *"O regulamento nos obriga a estar sujeitos a uma instituição, então todo o dinheiro é canalizado através da instituição e retorna, mas retorna entre aspas, e temos que pensar muito sobre como fazê-lo sem violar as regras da SUNAT.... Aqui a SUNAT olha para você, não como um colaborador, mas como um funcionário permanente. A SUNAT olha para você como um sujeito passivo, ela olha para você como muitas coisas. É complicado, isso é o que o INS não tem visto. Não viu o grande problema que a SUNAT representa, pelo menos nos comitês privados, nas instituições privadas, onde existe uma legislação econômica na qual se está de mãos atadas"* (entrevista 14).

O CEP de um instituto público também conta com apoio institucional, possui a infra-estrutura necessária *"Temos uma sala de reuniões e uma sala de arquivo totalmente fechada para o comitê"*, um assistente dedicado para o CEP e tempo para o presidente e o secretário técnico cumprirem suas funções. É o único CEP público que goza de alguma margem de manobra na gestão de seu orçamento. Eles conseguiram obter *"uma mesada [S/100 por reunião], não é muito, mas pelo menos cobre os táxis para aqueles de nós que vão lá"* (entrevista 12).

O resto dos CEPs públicos geralmente tem os recursos exigidos pelo Instituto Nacional de Saúde (INS), mas nem sempre *"No nível interno do nosso comitê, o problema tem sido o apoio de secretariado, não temos uma secretária há um ano, um ano e meio... Não temos um sistema fluido de materiais ou papelaria. Não temos um sistema fluido para canalizar as necessidades de prateleiras ou adequar o funcionamento do comitê, muito menos um banco de dados, muito menos a elaboração de relatórios ou a instalação de todas as coisas conforme solicitado pelo INS"* (entrevista 3). O CEP de um instituto público diz que lhes falta espaço, computador e impressora adequados. Ele diz que eles têm um arquivo adequado, mas agora que o hospital está em construção, ele está deitado por aí (entrevista 8). Outros ainda carecem de tempo, mas obtiveram apoio graças à supervisão do INS *"[nos faltam] horas primeiro, espaço, infra-estrutura. Como resultado das supervisões, já tínhamos um ambiente mais ou menos específico, prateleiras suficientes, armazenamento e essas coisas"* (entrevista 10).

Os recursos dos CEPs públicos podem depender de quem está dirigindo a instituição. Por exemplo, em um hospital público, o patrocinador costumava pagar ao hospital 10% do custo total do ensaio, e o hospital transferiu 70% para o CEP, o que lhes permitiu equipar o escritório e pagar um mestrado em bioética para um membro do CEP, mas agora eles não recebem nada (entrevista 2). Às vezes os administradores querem usar a infra-estrutura do CEP para outras coisas *"Uma das crises mais antigas foi precisamente porque queriam usar nosso ambiente [espaço físico] para outras coisas, nós lhes dissemos que não era possível, porque havia material, havia documentação confidencial, pequenos atritos com as autoridades de plantão"* (entrevista 10).

Tabela 3. Características e recursos das CEIs às quais pertencem os entrevistados (Peru, 2019)

Tipo de instituição	#membros (treinados em ética)	Tipo de estudos que eles fazem	Predominante membros	# ensaios clínicos com patrocínio da indústria	Frequência e duração reuniões	Apoio logístico	Pagamento do treinamento	Remuneração dos membros	Recursos próprios
ONG que trabalha com HIV/ETS,	8-10 (3-4)	HIV/AIDS, ETS	Externos	1-2 por ano	Mensalmente (anteriormente até 6 horas)	Sim, da ONG	Não	Não	A organização lhes dá tudo. Passagens e café.
Hospital das Forças Armadas	(1 com mestrado)	Cardiologia, Oncologia Pneumologia	Tudo interno à instituição	Antes 5-6. Agora apenas 1	Mensalmente	Apoiado pelo Gabinete de Ensino e Pesquisa (espaço e equipamento).	Sim, do INS e da Associação Médica, um o mestrado UNESCO.	Não	O hospital recebe 10% do orçamento do Ensaio Clínico. No início, receberam 70% que foi investido em equipamentos.
Hospital público (Essalud)	(alguns mestres/doutores)	Oncologia Reumatologia Cardiologia HIV	A maioria internos, dois são externos	Agora apenas 1, - anteriormente 4-5 por sessão	Semanal (3-4 horas)	Mais de 12 meses sem uma secretária, têm instalações	Não. Só lhes proporciona facilidades para participar de treinamentos organizados por instituições públicas sem custos.	Não, compram seu lanche	Não, e têm dificuldades em gerenciar o suporte logístico (papeleria, hardware e software).
Particular	7-9 (1 com mestrado)	Oncologia Endocrina Dislipidemia	Todos internos com exceção de dois.	Em 2010 atingiu 100, agora está em baixa	Semanal (2-3 horas)	Duas secretárias e dois profissionais, tudo o que eles precisam	Sim, para cumprir os regulamentos do INS	S/300 por mês para membros (1US\$=S/3,3)	A organização lhes dá tudo. Costumavam ter fundos para supervisionar projetos em outras partes do país, não mais.
MINSA hospital público	10+ (7)	Endocrinologia Infectologia Clínica geral Pneumologia	Internos. Há apenas três externos	Cerca de 15	A cada 15 dias (3-4 horas)	Uma secretária compartilhada com a Unidade de Ensino e Pesquisa.	Não	Não. Falam em oferecer almoço	Os fundos estão disponíveis, mas os procedimentos administrativos são muito pesados e eles não podem utilizá-los.

Tipo de instituição	#membros (treinados em ética)	Tipo de estudos que eles fazem	Predominante membros	# ensaios clínicos com patrocínio da indústria	Frequência e duração reuniões	Apoio logístico	Pagamento do treinamento	Remuneração dos membros	Recursos próprios
Hospital público do MINSA	9, inicialmente e todos os médicos	Oncologia e doenças infecciosas	Todos internos, exceto membros da comunidade	Cerca de 20-30	A cada 15 dias - duas horas por protocolo	Secretário Espaço Equipamento	Não	Não	A Unidade de Ensino e Pesquisa fornece-lhes insumos logísticos.
Particular		Metabólicas	Apenas 1 externo que é o Membro da Comunidade	De 4 a 8	Mensalmente 20 minutos por projeto	Secretário Espaço Equipamento	Não solicitado	Subsídio de estadia no dia da participação na reunião	A organização lhes dá tudo.
Instituto público		Oncologia e imunoterapia	Todos externos, a maioria deles aposentados. Somente o secretário interno	Cerca de 30	Mensal, 20 minutos por projeto	Secretaria Arquivo	Não	Não	Desconhecido
Hospital público (EsSalud)	12 (1 com maestria)	Oncologia Reumatologia	Todos internos, mas 3 externos	Das 10h às 12h.	A cada 15 dias, duas horas	Espaço Secretário	Não	Não	Não
Instituto público	11 (1 com dois anos de formação)	Oftalmologia Oncologia Reumatologia Cardiologia	A maioria internos	3 a 4	A cada 15 dias	Infra-estrutura exigida pelo INS	Se administrado com bastante antecedência	Não	Eles têm dinheiro, mas não podem administrá-lo
Instituto público		Reumatologia	Mais externos que internos	Tiveram cerca de 10, mas tem diminuído	A cada 15 dias, 3 horas	Assistente, Espaço Equipamento	Não	Diária de S/100 por reunião	Sim, gerenciam a UIT (Unidad Impositiva Tributaria)
Associação Civil - ou ONG, HIV		HIV/AIDS	Todos externos, com exceção do secretário	De 8 a 10	A cada 15 dias	Tudo o necessário. O secretário técnico é um funcionário assalariado	Sim	Não	A organização lhes dá tudo na parte administrativa

Tipo de instituição	#membros (treinados em ética)	Tipo de estudos que eles fazem	Predominante membros	# ensaios clínicos com patrocínio da indústria	Frequência e duração reuniões	Apoio logístico	Pagamento do treinamento	Remuneração dos membros	Recursos próprios
						em tempo integral.			
Particular	10-12 (1 com mestrado)	Oncologia Endocrinologia Cardiologia Reumatologia	Todos externos. Apenas 1 é da instituição	Chegaram a atingir 40, mas a quantidade diminuiu.	Semanalmente	Três secretárias e tudo o que você precisa	Não solicitado	Sim, diárias	A organização lhes dá tudo

Nota: As caixas em branco significam que não temos esta informação.

Como as reuniões do CEP são realizadas durante o dia, os membros que trabalham em instituições públicas participam da reunião durante seu horário de trabalho, mas têm que rever os projetos durante seu próprio tempo. Muitos destes CEPs reclamam de falta de tempo, nas palavras de um dos entrevistados *"Não nos é dado tempo para todos os membros, nos é atribuído um tempo especial para fazer a revisão? não infelizmente.... Penso que o presidente e o secretário estão recebendo uma espécie de horário na primeira hora da manhã, como o horário acadêmico, para que possam realizar suas atividades: a revisão das atas, a revisão dos documentos... mas deve haver um turno por mês, que eles possam me dar uma hora toda semana, e que eu possa sentar para revisar e não usar o tempo para... fora do meu trabalho, não"* (entrevista 11).

Alguns desses CEPs estão preocupados em não poder pagar uma diária ou pelo menos despesas de viagem para membros externos *"Nossas principais restrições são em termos de poder ter um orçamento disponível que seja individualizado para nosso comitê e nos permita ter treinamento, que nos permita poder dar algum tipo de bolsa ou algum tipo de compensação aos membros da comunidade que dão seu tempo para vir conosco"* (entrevista 9).

Um membro de um CEP do MINSa disse *"talvez por causa dessa motivação [referindo-se ao fato de que os membros são altamente motivados]... a instituição não se importa em recompensar nosso esforço". Não há nenhuma compensação e ultimamente eles começaram a nos dar um pequeno menu porque nos sentamos das 11h30 às 14h30. Em todos os anos eu me lembro de uma vez nos terem enviado um táxi, apenas uma vez. E uma vez que uma ambulância saiu para buscar alguns dos membros"* (entrevista 5). Em um dos institutos públicos *"às vezes eles nem sequer nos dão água... Pior, eles não podem sequer estacionar seu carro na instituição"* (entrevista 8). Em alguns casos, os próprios membros do CEP coletam dinheiro para comprar refrescos (entrevista 3).

Os respondentes de dois CEPs públicos afirmaram que as instituições têm recursos, o problema é que os procedimentos administrativos não são racionalizados e não permitem que eles tenham tempo hábil (Ver Anexo 2, Caixa 1).

O padrão peruano exige que os membros do CEP concluam um curso de ética e um curso de boas práticas clínicas. Muitos CEPs têm membros que completaram cursos complementares de ética na Associação de Médicos ou INS, UNESCO e alguns têm um mestrado patrocinado pela OPS. Os CEPs privados tendem a facilitar o treinamento de seus membros além das exigências do INS, incluindo a participação em cursos patrocinados pelo INS e pela Associação de Médicos. O CEP de uma das ONGs tende a recrutar membros que já são treinados em ética.

Todos os entrevistados, independentemente de receberem ou não uma diária, consideram que estão trabalhando numa base de voluntariado, porque a compensação financeira não corresponde ao tempo investido.

2.2. Motivação dos membros da CEP

CEPs de ONGs e do setor privado. Todos os membros do CEP de uma das ONGs, exceto um, são externos ao site de pesquisa e foram identificados por seu trabalho como ativistas LGBT.

Neste caso, os ativistas haviam exigido uma apólice de seguro para os participantes de ensaios clínicos, e haviam criticado o uso de ameríndios LGBT que viviam na floresta amazônica como cobaias. Eles também criticaram que os CEPs anteriores tinham sido formados por funcionários de ONGs. *"O PrEP [preocupação com o teste de teste do uso do Truvada para prevenir a infecção pelo HIV] não foi nada comparado com todo o conflito de interesses que pode acontecer em outros comitês de ética, que são formados por pessoas que desenvolvem estudos, e que depois formam comitês de ética possivelmente para apressar as coisas.... Sempre fomos uma pulga atrás da orelha, pedindo para refletir sobre estas questões"* (entrevista 1).

De acordo com o entrevistado, o que motivou a ONG a recrutar ativistas foi seu interesse em cooptá-los. Os ativistas, por sua vez, sentiram que a única maneira de descobrir o que estavam fazendo com os participantes de ensaios clínicos era estando no CEP. *"Para fazer um melhor monitoramento, tivemos que aprender sobre comitês de ética... Em outras palavras, entramos em um mundo que era maior do que pensávamos... Entramos nisto porque se eu não posso bater duro de fora, por dentro eu vou derrubá-lo. De dentro vou forçá-los a realmente dar informações"* (entrevista 1).

Neste CEP, além de um representante da comunidade, há um representante da população vulnerável; e dentro do CEP, as posições são distribuídas de acordo com o tempo disponível para cada um dos membros. O CEP da outra ONG parece incluir mais membros internos da organização, e eles mencionam que é muito difícil para eles recrutar, alguns estão lá desde que o CEP foi formado há 20 anos. Eles atribuem os problemas de recrutamento ao fato de que se trata de uma atividade não remunerada.

Os CEPs privados foram estabelecidos por entidades que se consideram líderes no campo da saúde e tiveram como presidentes ou secretários técnicos indivíduos que ocuparam cargos de liderança política e profissional. Os membros originais dos CEPs privados foram identificados pelos fundadores das organizações, geralmente os proprietários dessas empresas privadas, que continuam a exercer muito poder sobre eles, por exemplo, em alguns casos aprovando aqueles que irão substituir os membros que deixam o CEP. Alguns deles fizeram um mestrado em Bioética patrocinado pela OPS em 2004. Dois CEPs, um pertencente a uma universidade privada e outro a uma ONG, revisam mais de 60% dos ensaios clínicos realizados no país.

Vários dos membros e alguns dos fundadores destes CEPs conduziram ensaios clínicos para a indústria farmacêutica internacional e alguns continuam a participar de redes internacionais de pesquisa clínica. Oitenta por cento dos membros de um CEP privado não foram renovados por oito anos; e o presidente e o secretário técnico estão lá desde sua criação (14 anos atrás), apesar de seu regulamento interno dizer que eles têm que renovar um terço dos membros a cada ano (entrevista 4). Eles mencionam que é difícil recrutar, especialmente agora que o INS exige que os membros façam um curso sobre boas práticas clínicas e outro sobre ética.

O que parece motivar os membros dos CEPs privados são as relações pessoais com os diretores da instituição e/ou os presidentes dos CEPs. *"Somos uma espécie de... confraria, uma camaradagem muito grande. As sessões são divertidas. Caso contrário, seria um horror. Imagine 3 horas, e horas"* (entrevista 4), além de ser uma forma de permanecer ligado à ciência. Eles

também o vêem como um serviço aos pesquisadores (entrevistas 4 e 7) "[Primeiro], isso me motivou fundamentalmente porque sou um pesquisador e gosto de pesquisa. Número dois, que esta instituição é muito séria. Três, que, se você vir, os pesquisadores que fazem pesquisa na clínica são pessoas de primeira linha. Pessoas que são professores sêniores em universidades sérias, que ensinam, que fazem pesquisas e que têm publicações" (entrevista 7).

CEPs no setor público. No setor público, os CEPs geralmente fazem parte da unidade de ensino e pesquisa do hospital. Alguns desses CEPs começaram a operar em 1998, antes da regulamentação no país, portanto seus membros foram autotreinados e seguiram os procedimentos estabelecidos nos EUA. Muitas vezes esses CEPs foram formados a pedido do diretor da unidade de saúde para aprovar um determinado projeto (entrevista 10), e em alguns casos por iniciativa de alguém com interesse em bioética que sabia que os ensaios clínicos já estavam sendo realizados sem passar por essa triagem (entrevista 2).

Até recentemente, o regulamento permitia que aqueles em cargos administrativos, por exemplo, chefes de serviço e até mesmo diretores de hospitais (entrevista 6) fossem membros do CEP, mas isso mudou. Agora, independentemente de os cargos administrativos estarem envolvidos em projetos de pesquisa internacional ou terem interesse em promover a pesquisa, eles não podem ser membros do CEP. Além disso, um CEP ficou sem um especialista em farmacologia porque essa pessoa foi nomeada chefe de departamento (entrevista 11).

Embora os membros do CEP escolham seus substitutos, geralmente com base em sua formação profissional e interesse pela ética, é o chefe da instituição que formaliza as nomeações, emitindo uma resolução. Apesar disso, alguns CEPs públicos relatam que alguns membros internos não podem participar das reuniões do CEP porque alguns chefes de serviço não permitem que eles participem. Uma vez estabelecidos os membros do CEP, eles próprios decidem como os cargos de presidente e secretário técnico serão distribuídos. Um dos CEP renova anualmente 50% de seus membros e refere que o processo de seleção é fundamental para o funcionamento do CEP.

O que parece motivar os entrevistados do setor público é: o espírito de serviço e o interesse pela filosofia ou ética, ou pela melhoria da relação médico-paciente. Em alguns casos, eles mencionaram que querem proteger os mais vulneráveis (entrevista 2, 5) ou que gostam de pesquisa (entrevista 8, 12) e aprender (entrevista 12).

A maioria dos CEPs públicos reclama de absenteísmo, às vezes devido à falta de apoio da gerência, e alguns dizem que novos regulamentos (entrevista 4) e a necessidade de informatizar o processo de revisão ética tornarão o recrutamento ainda mais difícil, pois a revisão e o registro de comentários é mais lento (entrevista 11). Um entrevistado comentou que se for fornecido treinamento é mais fácil manter os membros motivados (entrevista 11), e outro disse que eles conseguiram que 85% dos membros gostassem de fazer parte do CEP (entrevista 2) sem explicar como eles conseguiram isso.

2.3. O representante da comunidade

Desde 2018, e após a modificação do Regulamento de Ensaios Clínicos (REC)⁴⁴ e especificamente dos requisitos de acreditação, o membro da comunidade é obrigado a ser alguém de fora do campo da saúde, externo à instituição, e de preferência com características semelhantes às dos participantes potenciais do ensaio clínico. Foi dada tanta ênfase a este membro que o CEP não pode se reunir sem sua presença. Para cumprir os regulamentos, alguns CEPs mudaram os representantes comunitários e outros expandiram o número de representantes comunitários para garantir que pelo menos um esteja presente em todas as sessões. O perfil do representante da comunidade gerou controvérsia.

Nem todos concordam que os membros da comunidade devem ser leigos em ciências da saúde (entrevista 10,12 e 15); eles sentem que se não tiverem algum treinamento é muito difícil para eles contribuir para a deliberação do CEP, que geralmente é dominada por profissionais, especialmente clínicos. Nas palavras de um entrevistado: *"Como você consegue que uma pessoa que não tem conhecimento de nada se junte a um comitê de ética e saiba o que ela vai fazer? É claro que posso conseguir o homem que trabalha aqui como voluntário, mas como você consegue que essa pessoa saiba o que ele vai fazer em um comitê de ética? Para mim isso foi um absurdo... "Sim, doutor, o que você disser, doutor". Está tudo bem, sim está tudo bem porque os médicos são os que sabem e o que eu sei? Para mim, com licença, foi uma coisa louca"* (entrevista 10). No grupo focal, alguns médicos disseram que deveria ser suficiente se eles não fossem profissionais da área médica, mas se eles então soubessem sobre filosofia ou literatura, melhor ainda, porque isso ajuda o CEP a pensar.

Outro entrevistado considerou que era importante para o representante da comunidade ter experiência *"acho que antes de tudo tem que ser uma pessoa que conhece todos os tipos e níveis de pessoas e, entre elas, essas pessoas que são as que sofrem... Estamos falando de mulheres com mais de 50 anos de idade. Elas têm experiência de vida, mais do que qualquer outra coisa, e dão sua opinião com base no que sentem, e como eu disse, elas conversam sobre isso com as mulheres que vão lá. Assim, elas realmente nos dão a opinião de uma mãe, de uma mãe ou de um pai do paciente. Mas elas nunca estiveram envolvidos em metodologia ou projeto, você fala sobre prospectivo e eles lhe dizem o que é isso"* (entrevista 12).

No momento, os CEPs elegem, como representantes da comunidade, donas de casa, aposentados, voluntários do hospital ou uma pessoa doente que tenha sido cuidada na instituição. Em um CEP (entrevista 7), um filósofo que contribuiu muito para as discussões teve que ser substituído por uma dona de casa; em outro caso, um farmacêutico químico com doutorado teve que ser substituído por duas secretárias (entrevista 6). O secretário técnico de um CEP privado reconhece que eles nunca tiveram um verdadeiro representante da comunidade (entrevista 4). Um CEP discorda do novo perfil de membro e tem três representantes da comunidade: um é bacharel em economia, representa a associação de pacientes do hospital e também é membro de uma

⁴⁴ O Decreto Supremo N°021-2017, que aprova a alteração do Regulamento de Ensaios Clínicos, transforma o processo de registro dos comitês de ética em pesquisa e o chama de acreditação REC.

associação de pacientes; outro é mestre em bioética, e o terceiro é estudante de obstetrícia e representa o conselho universitário (entrevista 9).

Algumas vezes os CEPs incluem advogados, que tendem a avaliar apólices de seguro, e alguns ocupam a posição de membro da comunidade no CEP, mas nem todos concordam que os advogados contribuem para o bom funcionamento do CEP (entrevista 15), alguns dizem que não participam de reuniões e muitos acham que seu perfil não se enquadra nos requisitos do novo REC.

Um entrevistado descreveu como os representantes da comunidade se sentem quando chegam ao CEP: *"No início, você chega e se sente intimidado. Todos eles são grandes profissionais e você conhece muito bem a imagem do médico. Semi-Deus. [risos]. É a imagem que todos nós temos, que dependemos das pessoas que curam e que nossa vida está em suas mãos. Portanto, havia um medo de dizer, de falar; talvez no meu caso, como vi mais tarde, este medo não fosse apenas meu, ele pertencia a todos. Estávamos formando algo novo... definitivamente a pessoa atende, olha e às vezes conversamos com um homem e uma mulher que eram membros da comunidade e eles disseram "isso realmente me preocupa porque vejo que não estou preparado". O homem uma vez me disse que não entendia a linguagem que os médicos usam. Então eu disse a ele, por que você não pergunta a eles? E ele me disse, as reuniões são bastante rápidas, temos que ir agora, agora, agora, agora e não têm muito tempo"* (entrevista 5).

Os participantes do grupo focal com representantes da comunidade se sentiram honrados por terem sido escolhidos para representar os pacientes; eles gostam de participar das reuniões do CEP porque aprendem e levam sua responsabilidade muito a sério porque sem eles o CEP não pode se reunir. Vários deles se sentiram privilegiados por terem sido "escolhidos".

A maioria dos CEPs delega aos membros da comunidade a responsabilidade de avaliar os consentimentos informados e os panfletos utilizados para recrutar participantes; embora, como veremos abaixo, os representantes da comunidade afirmam que não podem modificar os consentimentos para estudos multicêntricos.

Um assistente social que participou do grupo focal disse que as coisas que mais os preocupam são: (1) a compreensão do termo de consentimento; (2) a presença de uma apólice de seguro para cobrir eventos adversos, de modo que não sejam pagos pelo setor público; (3) o acesso ao produto experimental uma vez concluído o ensaio; e (4) que os participantes sejam pagos o suficiente para cobrir custos de transporte e alimentação. Este participante gostaria de entrevistar os participantes para verificar se eles entendem o termo consentimento; e outros afirmaram que como representante da comunidade *"deve ser uma pessoa que está com os pacientes, que sabe como os pacientes se sentem, é mais fácil e mais confortável para eles lhe dizerem em confiança, mas se for um médico, às vezes coloca um pouco de distância"*. Entretanto, como veremos abaixo, eles consideram que o acompanhamento dos pacientes é de responsabilidade de todo o CEP, e deve ser feito no ambiente familiar. Se os pacientes fossem entrevistados na clínica, isso teria que ser feito sem informar os pesquisadores, para que eles não preparem os pacientes e para que o que está realmente acontecendo possa ser detectado.

Vários entrevistados disseram que os membros da comunidade precisam ser treinados porque não entendem coisas técnicas (entrevista 1, 5) e um entrevistado especificou que, além do treinamento intenso, é necessário escolher representantes com habilidades de comunicação (ver Anexo 2, Caixa 2),

3. Funcionamento dos CEPs

3.1. Papel do CEP: Teoria e prática

A maioria dos entrevistados afirmou que a principal função do CEP é proteger os participantes, salvaguardar a integridade dos indivíduos e proteger os direitos e a segurança dos pacientes. Mas vários reconheceram as limitações de seu CEP *"Acho que ele tenta proteger porque não posso dizer com certeza que os protege totalmente. É uma espécie de... bóia que o participante tem para fazer valer seus direitos, mas infelizmente não posso dizer com certeza que eles estão totalmente protegidos"* (entrevista 11). E o presidente de um CEP particular disse que os CEPs estão lá para fazer as coisas direito, mas implicou que não se pode esperar que eles protejam os participantes efetivamente *"A ética não é sanção, é melhoria, é correção, é análise ou pensamento que considera o sujeito da pesquisa como uma pessoa"* e acrescentou que proteger os participantes e filtrar as questões de segurança dos pacientes não pode ser delegado a um CEP *"Por que, digamos, aqueles que deveriam estar fazendo isso querem dar a responsabilidade a um grupo de pessoas voluntárias que dedicam seu tempo.... por quê? Por quê? Não é o lugar deles"* (entrevista 15). Um especialista médico disse no grupo focal: *"Não somos poderosos, somos muito fracos"*.

E mais da metade disse que os CEPs facilitam a pesquisa para pesquisadores e instituições. Por exemplo, o presidente do CEP de um instituto público (entrevista 8) foi muito enfático ao afirmar que os CEPs deveriam promover a pesquisa. O secretário técnico de um dos CEPs privados que analisa o maior número de ensaios disse: *"Para mim é o serviço. Estou totalmente convencido de que a pesquisa requer este tipo de serviço..... Penso que contribui enormemente para a pesquisa"* (entrevista 4).

O ex-presidente do CEP de um hospital público disse: *"O CEP é um órgão consultivo para fazer as coisas funcionarem bem dentro da política de pesquisa da instituição. O problema é que ele tem funcionado mais para atender às exigências dos órgãos reguladores de monitoramento do que como uma necessidade institucional, porque a maioria das autoridades administrativas ou não estão interessadas ou têm sido contra a atividade de pesquisa. Portanto, desde que eles não nos incomodem, com exceção de dois gerentes que dificultavam muito o trabalho de pesquisa, então nós meio que existimos e cumprimos uma função"* (entrevista 10).

3.2. Processo de revisão, cronogramas e tomada de decisões

De acordo com os regulamentos peruanos, o CEP deve ter um mínimo de cinco membros, e cada CEP estabelece quantos membros devem estar presentes para que haja quorum, o que geralmente é independente do número total de membros que o CEP tem. Todos os CEPs tendem a

aprovar protocolos por consenso, alguns, quando não há consenso, adiam a decisão para a próxima reunião, e somente se não conseguirem chegar a um acordo é que votam, mas isto é excepcional.

O processo que os CEPs usam para revisar protocolos nem sempre é o mesmo. A seguir, vamos delinear como os CEPs privados e os CEPs públicos o fazem. Todos, exceto um membro do CEP (entrevista 12), disseram ter convidado os investigadores principais para a reunião, três CEPs públicos os convidam rotineiramente (entrevista 2, 6 e 8), um desses CEPs o faz para obter mais comprometimento do investigador (entrevista 8). Outro CEP convida os pesquisadores a apresentarem seu primeiro protocolo (entrevista 3), e os demais o fazem quando é necessário um esclarecimento.

Quando os membros do CEP não têm experiência clínica na patologia envolvida no protocolo, alguns convidam especialistas do mesmo hospital ou especialistas externos para aconselhá-los, após assinarem uma declaração de confidencialidade e verificarem que não têm conflitos de interesse. Um CEP especificou que eles utilizam os especialistas para ajudá-los a formular as perguntas que mais tarde farão aos investigadores durante a reunião do CEP (entrevista 2).

Parece haver concordância de que membros com formação clínica tendem a dominar as deliberações, com um entrevistado acrescentando "*O fato é que podemos ser melhor ouvidos se tivermos um certo nível de conhecimento ou treinamento, neste caso tendo uma profissão*". Porque eu acho que tive o mesmo discurso desde que entrei até agora. Mas agora eles me escutam um pouco mais porque eu sou o graduado..." (entrevista 5).

3.2.1 Processo no setor público. Os protocolos geralmente chegam à administração das instituições, que os transmitem à Unidade de Ensino e Pesquisa, quando ela existe, ou diretamente ao CEP. A Unidade de Ensino e Pesquisa deve fazer a primeira avaliação metodológica, mas de acordo com os médicos que participaram do grupo focal, os membros do Comitê de Pesquisa dos hospitais têm um trabalho no setor de cuidados, geralmente não são especialistas em metodologia, e dedicam apenas algumas horas para revisar os protocolos. Isto faz com que os CEPs tenham pouca confiança em seus pareceres e na análise da metodologia. Um entrevistado disse "... às vezes eles não olharam direito, os olhos que têm não são a mesma coisa que vamos descobrindo no CEP" (entrevista 8).

Uma vez no CEP, o presidente e o secretário técnico decidem quem serão os avaliadores, geralmente identificando dois. Estes avaliadores geralmente preenchem o formulário computadorizado desenvolvido pelo INS, uma espécie de lista de verificação. Os representantes da comunidade analisam o termo de consentimento e verificam se ele inclui todos os elementos listados na lista de verificação do INS, e os demais membros lêem o resumo do projeto e o termo consentimento.

Nem todos os CEPs permitem aos membros da comunidade o acesso ao protocolo. Durante a reunião do CEP, os avaliadores apresentam o projeto e os membros da comunidade oferecem suas opiniões sobre o termo de consentimento informado, seguido de um processo deliberativo. Como

regra, o CEP informa os resultados de suas deliberações à direção da instituição, e o diretor do hospital emite o documento que aprova ou rejeita o protocolo, conforme o caso.

Existe um CEP público que utiliza um processo ligeiramente diferente. Os protocolos passam pela Unidade de Pesquisa e Ensino, e de lá vão para o secretariado do CEP. Então, durante a reunião, o investigador principal é solicitado a explicar o protocolo e como solicitará o consentimento informado "*Acho que o investigador principal, ao ver o comitê de ética, que está bem formado e lhe faz perguntas, se sentirá mais responsável e analisado para que ele possa realizar melhor o projeto. Longe de ser um exame, é uma abertura*" (entrevista 8). Neste CEP há uma pessoa especializada em termos de consentimento e ela os analisa.

Um entrevistado disse que muitas vezes eles não têm tempo para fazer uma avaliação completa, e que os projetos fora da instituição lhes causam mais problemas porque eles não têm especialistas nessas áreas clínicas (entrevista 11). Isto porque no Peru, como em muitos outros países, os CEPs revisam todos os tipos de projetos de pesquisa, incluindo teses estudantis, e têm pouco tempo restante para ensaios clínicos.

3.2.2 Processo no setor privado. No caso do setor privado, os processos não são tão uniformes. O secretário técnico de um CEP que revisa um grande volume de protocolos disse que todos os protocolos chegam a ele, um clínico aposentado, que envia todos os consentimentos a todos os membros e escolhe um avaliador, geralmente um clínico.

Se tiverem que avaliar projetos que estejam fora da área de especialização dos membros do CEP, eles consultam um especialista e em 20-30% dos casos convidam o investigador (mas isso leva uma semana extra para a aprovação do protocolo). Todos revisam o termo de consentimento informado. O secretário técnico preenche o formulário informatizado para avaliação do protocolo exigido pelo INS, e prepara uma apresentação em powerpoint. Todos os membros têm acesso a estas informações antes da reunião. No dia da reunião, o secretário técnico faz sua apresentação, o avaliador apresenta sua análise, e todos deliberam (entrevista 4).

Referindo-se à avaliação metodológica, o secretário técnico disse: "*Bem... não necessariamente ehh... exaustivo, consideramos até que ponto o ensaio pode ser interpretado por nós. Que os braços estão lá, que cada um tem suas considerações, o número de visitas, a quantidade de sangue a ser retirada, essas coisas. Essa parte. No projeto estatístico, não nos envolvemos muito porque são todas essas... predominância e/ou essa multivariada, a ANOVA, essas coisas*" (entrevista 4). Ela acrescenta que correu bem desde o início porque "*trabalhamos com ordem... foi um sucesso, trabalhamos muito rápido, trabalhamos da maneira mais honesta possível...*" (entrevista 4). Ele também comentou que, por avaliarem muitos protocolos, eles podem aplicar o que aprendem durante a avaliação de um ensaio àqueles de outras moléculas similares [que usam o mesmo mecanismo de ação], tais como outros incrementos ou outras estatinas.

Em outro CEP privado, o secretário recebe os estudos e envia os termos de consentimentos e protocolos a todos os membros do CEP. Entre o secretário e o presidente, o protocolo é atribuído a um avaliador que é responsável pelo preenchimento do formulário eletrônico INS. No dia da reunião, eles perguntam se alguém tem um conflito de interesses; pessoas com conflitos podem

estar na reunião, mas não têm voz ou voto. O avaliador faz uma apresentação e todos deliberam. Às vezes eles convidam o pesquisador e fazem perguntas metodológicas *"sem implicar que vamos bloquear o protocolo por causa dessa parte metodológica. A menos que isso envolva tirar muito sangue do paciente desnecessariamente, ou não pedir permissão se eles vão fazer testes adicionais [referentes a estudos que coletam amostras biológicas]"* (entrevista 7).

O CEP de uma ONG começou com reuniões de seis horas, porque todos os protocolos foram lidos e discutidos durante a reunião. Agora todos os protocolos são distribuídos eletronicamente e espera-se que todos os membros do CEP os tenham lido antes de chegar à reunião, onde eles são discutidos. As decisões são tomadas por consenso, elas nunca votaram (entrevista 1).

3.2.3 Cronograma de aprovação dos ensaios clínicos. Os CEPs normalmente respondem aos pedidos de aprovação de um ensaio clínico dentro de duas semanas a um mês, sendo que um CEP leva quatro meses. Se houver observações, leva mais tempo, e o tempo para a aprovação final depende de quanto tempo o investigador principal leva para responder às pendências. Alguns dizem que o investigador principal muitas vezes leva até meses para responder.

3.3. Questões mais polêmicas: consentimento informado, idoneidade do pesquisador, site de pesquisa e relevância do estudo

As questões que frequentemente geram mais discussão são o termo consentimento informado, a idoneidade dos investigadores e do centro de pesquisa para conduzir o estudo clínico, e a relevância do estudo. O presidente de um CEP privado coloca desta forma: *"Quem faz estes protocolos? A indústria não vai investir dinheiro em protocolos feitos por qualquer pessoa, eles contratam especialistas nas diferentes áreas ou especialidades. Assim, quando fazemos as revisões geralmente o protocolo é o documento que tem menos observações, e qual tem mais observações, é o termo de consentimento, sem dúvida"* (entrevista 15).

3.3.1 Termo de Consentimento. No termo consentimento informado, tanto o conteúdo quanto a forma são criticados, mas muito poucas mudanças são feitas nos ensaios multicêntricos financiados pela indústria. Alguns CEPs solicitam que o investigador explique o processo de obtenção do consentimento. Há a consciência de que os pacientes nem sempre os lêem e, se o fazem, não os compreendem; alguns entrevistados admitem que eles mesmos não os compreendem e reclamam que são muito longos (alguns podem chegar a ter 50 páginas). Outros afirmam que se tornou um documento legal, o que pode encorajar o engano terapêutico, pois os pacientes confiam no que lhes é dito pelo coordenador do estudo ou pelo médico, que não está acostumado a dialogar com os pacientes e é pouco provável que explique os riscos do ensaio clínico.

Um pesquisador médico que participou do grupo focal disse: *"Algo que eu tenho visto historicamente, que sempre foi um problema, é o fato de que os peruanos não lêem. Eles lêem muito pouco, a qualidade de leitura que os peruanos têm é muito pobre, não vai além de duas páginas. Por exemplo, vou falar de uma população quase extrema: a população de travestis que trabalham no comércio do sexo nas ruas de Lima. Assim, se você convidar essas pessoas a participar de um estudo, por exemplo... os estudos pomposos realizados pelo NIH, há um alto nível de demanda em*

termos de consentimento livre e esclarecido, é um formulário de consentimento que tem quinze páginas, totalmente detalhado. Você dá a elas e elas têm escola primária... elas não vão ler e vão esperar que você termine de ler ou explicar a elas antes de assinar. Obviamente você está cumprindo a exigência... Academicamente o procedimento é requintado... às vezes eu tive que traduzi-lo para o espanhol, para o espanhol peruano, tenta-se ser o mais explícito possível... mas mesmo assim é um documento de quinze páginas que eles nunca irão ler. Só o título é suficiente para que o participante não o aceite. Isso é o que acontece. Digo-lhes, mil maneiras foram desenvolvidas para facilitar, provavelmente se eu colocasse pequenas fotos, seria muito mais fácil para eles lerem, mas é sempre assim. O termo de consentimento é teoricamente um documento muito bom, mas na prática não é muito bem aceito pela pessoa que vai assiná-lo" (Veja outros exemplos no Anexo 2, Caixa 3).

Outro médico disse no grupo focal que o processo de concessão do termo de consentimento não funciona e que é muito difícil para os médicos pesquisadores explicar bem o projeto de pesquisa, porque eles herdaram a medicina hipocrática, que é autoritária, tirânica; muitos médicos nem mesmo compartilharam o diagnóstico com o paciente, e agora, de repente, tudo tem que ser transparente e o paciente tem que entender, é uma mudança radical "*É muito difícil [os pesquisadores] dizerem ao paciente: 'isto é experimental'. Não há aqui nenhuma evidência que demonstre que você vai se beneficiar, mesmo que receba o braço da droga em pesquisa. Agora, se você entrar para o outro braço, o placebo, você não será beneficiado. É difícil estar ciente disso. Portanto, é um processo. Vamos ver neste processo se conseguirmos quem se esgota primeiro: ou o paciente ou o pesquisador; mas se hoje funciona como foi concebido? Duvido*".

Um entrevistado chegou a dizer que o termo de consentimento é enganoso: "*No consentimento livre e esclarecido eles saem em uma tangente, você receberá um benefício por estar aqui, eles não lhe dizem que você não receberá nenhum benefício. Eles apenas lhe dizem...você terá testes que beneficiarão sua saúde, isto ou aquilo...eles não lhe dizem diretamente que você não vai se beneficiar. Perguntei ao meu comitê de ética, não sei se já o incorporaram, para dizer qual é o objetivo dos ensaios clínicos, que não é [curar] a doença, e é apenas coletar números...e deveria dizer literalmente. Os ensaios clínicos destinam-se a coletar informações sobre isto, aquilo ou aquilo outro.*" (Entrevista 13).

Há uma consciência de que o profissional que obtém o termo de consentimento livre e esclarecido pode ter uma forte influência sobre o participante, e eles dizem que o investigador principal deve ser responsável por garantir que o participante entenda e este deve ajustar seu idioma ao nível de compreensão do paciente. "*É por isso que lhes pedimos que nos digam como será a entrevista com seus pacientes, como eles vão explicar... Há uma diversidade de culturas em pacientes com câncer, portanto o médico responsável, que é o principal investigador, tem que analisar isso, e é por isso que é muito importante que falemos com eles para que eles possam ser coerentes com diferentes pacientes. Pode haver um paciente oncológico que é médico, ele vai entender perfeitamente, mas pode haver um fazendeiro e será muito mais difícil [para ele entender]; mas esse fazendeiro que já tem um tumor já está ciente de sua doença, porque agora com acesso à internet os pacientes até questionam seu médico sobre tratamentos; porque eles*

encontram a grande diversidade que cura o câncer e outras coisas. O mundo se torna mais complexo quanto mais virtual ele existe" (entrevista 8).

Um pesquisador médico disse no grupo focal *"quando há uma boa relação médico-paciente, o paciente confia em seu médico. E isso, eu diria que a responsabilidade ali é deste pesquisador médico, que o pesquisador médico tem que se certificar de que o paciente entenda que ele ou ela está entrando em uma pesquisa. Ele tem que explicar o que é um estudo duplamente cego, que ele pode ou não estar no grupo teste, ele tem que explicar as coisas que o pesquisador sabe que são importantes para o paciente saber... [quando o pesquisador lê o termo de consentimento] o paciente se perde pelo caminho, isto é verdade, a tarefa do pesquisador é apontar o que ele realmente quer que o paciente saiba e a outra estratégia é que alguém o leia para ele; e se não for o médico tratante, 'consulte um médico que você conhece'"*.

No grupo focal com representantes da comunidade, responsáveis por verificar se o termo de consentimento é compreensível, houve uma discussão interessante. Um dos participantes perguntou *"Quando falamos de um formulário de consentimento de 40 páginas, é prático para o paciente entender? Não deveria ser mais fácil de usar? Não há uma maneira de focalizar os aspectos importantes? Falando em 40 páginas, mesmo para um sábio não é prático [risos]. É aí que o termo de consentimento deve ser um documento simplificado, com aspectos centrais que são de interesse para o paciente? Porque 40 páginas! O que diz a um paciente?"*

Neste grupo focal todos concordaram que era uma questão lógica, embora um deles tenha apontado que às vezes formas longas podem ser muito bem escritas e fáceis de entender. A maioria concordou que o pesquisador deveria explicar claramente o termo de consentimento: *"Porque muitas vezes pode haver um formato, pode haver um documento, mas como ele é comunicado e como o paciente o entende, porque temos que entender que a população de usuários do hospital nem sempre tem um nível cultural ou um nível de informação que lhe permita compreender rapidamente as condições de um documento que é o termo de consentimento. Assim, como membro da comunidade, há sempre uma vigilância para que os médicos e as pessoas que participam do processo tenham a dedicação responsável para garantir que o paciente seja adequadamente informado"*.

Em geral, os representantes da comunidade do grupo focal se sentiram capazes de exigir que o investigador principal modificasse o termo de consentimento, pois não queriam colocar ao investigador a responsabilidade de negociar um termo de consentimento mais compreensível com o patrocinador. No entanto, uma entrevistada disse que às vezes eles pedem modificações *"às vezes, por exemplo, quando há em relação às participantes femininas que vão estar grávidas, em relação à contracepção que vão usar; houve observações que foram feitas nos consentimentos..... Que é garantido que a contracepção será fornecida, se a paciente precisar dela... ou que será monitorada se a paciente ficar grávida, eles sempre afirmam: 'que ela deixará de participar do estudo e que apenas observarão a evolução da gravidez'. Então, se houvesse um estudo onde disséssemos: 'Você só vai observá-la.... se houver um efeito adverso, eles vão tomar conta'"* (entrevista 11).

Um entrevistado observou que quando o participante não entende que está em um experimento, ele pode não aderir às instruções dadas pelos pesquisadores. *"Na verdade nos aconteceu que o paciente toma o medicamento uma ou duas vezes e no dia seguinte não quer"* e acrescentou *"o nível de compreensão de nossa população provavelmente... [sua aceitação é baseada] mais na crença no pesquisador e no médico"* (entrevista 6).

Três entrevistados deram sugestões para melhorar este processo. Dizia-se que no passado se falava em fazer uma folha de resumo e ter o resto lido em casa (entrevista 3). Outra sugeriu *"Outras estratégias devem ser usadas no processo de consentimento, tais como auxílios audiovisuais, interrogatório do paciente..."* (entrevista 6) e outra mencionou que eles queriam entrevistar pesquisadores para ver como poderiam melhorar o processo de obtenção do consentimento e fazer grupos focais com os participantes (entrevista 12).

Um assistente social que participou do grupo focal disse que seria necessário verificar se o processo de comunicação com o paciente é amigável e, se possível, pedir permissão ao médico para estar presente durante o consentimento informado *"mas é muito fácil para um médico [dizer]... 'você vai participar, veja isso, vai lhe fazer bem...'". Uma pessoa que não tem muita informação vai assiná-la rapidamente... também é importante estar acompanhada por um membro da família, porque o que um não pega pode ser pego pelo outro...".* Um médico-pesquisador que participou do outro grupo focal disse: *"O paciente está muito de acordo com o que seu médico lhe diz. Se o paciente confia em seu médico, ele o aceitará e o acompanhará. Uma estratégia que aprendi de algumas pessoas é que a melhor coisa a fazer é dar a eles e eles devem ter uma enfermeira ou médico amigo, pedir ao médico que o leia e dizer-lhes se podem participar ou não. Leve-o para casa, fale com a pessoa em quem você mais confia, se você quiser convidá-la a vir e então poderemos discuti-lo novamente para assiná-lo".*

Outro médico disse no grupo focal que eles queriam pedir ao pesquisador que os deixasse testemunhar a obtenção do termo consentimento *"pelo simples fato de que precisamos garantir o quanto o paciente entende, se há coerção ou não, porque às vezes os pacientes são muito apegados ao médico e não refutam, não fazem perguntas e apenas assinam"*. Mas um médico-pesquisador comentou que isto poderia afetar a interação entre o pesquisador e o paciente. *"O pesquisador fará as coisas direito enquanto estiver sendo observado, e o paciente pode se sentir intimidado e querer cuidar a imagem do médico"*.

Um representante da comunidade que participou do grupo focal disse: *"Gostaria que eles instruísssem aqueles que vão ser pesquisados, mas isso quer dizer que os reúnam de uma forma carinhosa, os encorajem a aprender pelo que estão passando"*.

3.3.2 O investigador. De acordo com o REC de 2017, o CEP deve verificar a competência do investigador principal e se sua carga de trabalho lhe permite implementar adequadamente o protocolo. Alguns entrevistados consideram que uma de suas tarefas mais importantes é assegurar a idoneidade do investigador principal. Por exemplo, o presidente de um CEP privado ao discutir a dificuldade de revisão de protocolos disse *"[A revisão de protocolos não é tão complicada na prática]. Sempre o raciocínio que fazemos para os protocolos é: quem o faz? Isso tem sido uma*

crítica, porque [o investigador principal] não contribui para o desenvolvimento da pesquisa porque os protocolos já estão feitos. Isso é verdade, e ainda assim quem [implementa] esses protocolos? [isso é o importante para garantir que sejam bem feitos]" (entrevista 15).

Os médicos que participaram do grupo focal disseram que é muito importante conhecer os pesquisadores, pois depende deles que os direitos dos participantes sejam respeitados e que o protocolo seja seguido, daí a importância de o CEP não rever os protocolos a serem implementados em áreas remotas. Entretanto, um participante comentou que os CEPs são muito críticos em relação ao pesquisador *"sempre pensamos que os pacientes podem ser usados, nos tornamos superprotetores"*.

O secretário técnico de outro CEP privado indicou que encontraram deficiências em alguns pesquisadores e informou ao INS (entrevista 4) *"Por exemplo, um dia um chinês veio do Hospital Naval que queria ser investigador principal e nunca tinha feito nada. Como ele vai ser um investigador principal? Ele não pode ser um investigador principal. Como ele vai entrar direto. Esse é o único caso que vi, o resto são pessoas maduras, pessoas que estão fazendo ensaios clínicos há 10 anos, 15 anos. Onde fazemos ajustes é no pesquisador secundário. Agora somos muito cuidadosos. Detectamos um endocrinologista que tinha dois filhos que não tinham feito nada e eles eram os dois sub-investigadores. Uma menina tinha terminado medicina e estava se preparando para ir para os Estados Unidos e a outra, naquele ano... estava fazendo sua residência em pneumologia e ainda [tinha que] fazer SERUMS [no Peru, SERUMS é o serviço rural, urbano, marginal que recém formados em medicina devem fazer antes de obter autorização para exercer a medicina]. Como ele vai fazer isso, então? Apresentamos um relatório para o INS.*

Este entrevistado, com 14 anos de experiência no CEP, continuou a falar muito abertamente sobre o desempenho dos pesquisadores, criticando que alguns têm muitos ensaios e que tem havido problemas com a coleta de informações, porém, até agora, estes comportamentos não levaram a sanções do INS e os CEPs continuam a aprovar protocolos: *"Olha, o pesquisador vive seu mundo, aqui há pesquisadores quase dedicados, com o perdão da palavra, à prostituição... Eu não sei como eles fazem isso. Não sei como o fazem... Tenho certeza de que ganham bem... Porque fazem coisas bárbaras. Olhe, eu lhe digo, há dez pesquisadores que deveriam ter sido suspensos pelo INS que estão trabalhando [em ensaios clínicos]. Não posso fazer mais porque não quero me envolver em processos judiciais, mas há dez que não têm... por causa dessas coisas, porque infringem informações. Quando você vê um que tem 100 pacientes, algo acontece aqui, e acontece. Há sempre um problema" (entrevista 4).*

Outro entrevistado acrescentou que agora é mais fácil obter informações sobre o desempenho dos pesquisadores *"existem bancos de dados de pesquisa,... você pode verificar se o pesquisador foi observado anteriormente ou o INS, também.... ou se há estudos que foram rejeitados ou que não foram éticos em pesquisas anteriores" (entrevista 11).*

O presidente de um CEP público disse que nenhum protocolo havia sido rejeitado *"mas fizemos algumas observações específicas aos investigadores, por exemplo, em relação ao seu perfil, em um estudo clínico que exigiu estudos de ecocardiografia para acompanhamento". Sabemos que temos*

dificuldades com as consultas de ecocardiografia e, de repente, o perfil de um dos investigadores não se adequava a alguém com a experiência necessária para realizar o procedimento. Observações desse tipo, e na maioria das vezes são atendidas" (entrevista 9).

"Temos a experiência de um pesquisador que se cansou do estudo e disse a outro médico para ser um pesquisador. Quando ele assumiu a pesquisa, percebeu que o estudo estava sendo encerrado. Obviamente ele não ia ser pago e, em vez disso, assumiu toda uma confusão de papelada para o fechamento. Não, eu não quero mais isso. Nem você, nem eu. Os documentos chegaram ao comitê e não sabíamos quem era o investigador. O Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde e Pesquisa - IETSI [que pertence à EsSalud] veio e fez um grande espetáculo. O patrocinador também não deixava claro quem era o pesquisador" (entrevista 3).

3.3.3 Centros de pesquisa. De acordo com o REC de 2017, o INS registra centros de pesquisa que atendem às normas do REC (Capítulo V), mas também atribui aos CEPs a avaliação da adequação das instalações (Artigo 60), gerando alguma ambiguidade, conforme expresso pelo secretário técnico de um CEP privado *"Outro problema, por exemplo, quando você vai ao local [centro/hospital onde os testes são feitos] e você descobre que é um absurdo. Eu não sei como o INS consegue passar. Você diz, onde eles guardam suas coisas, prateleiras abertas e como é apenas um escritório, prontuários no teto, bem... se você tiver permissão do INS" (entrevista 4).* Em alguns casos, o CEP recomendou que alguns testes diagnósticos fossem contratados a outros provedores porque o hospital não tinha capacidade suficiente para realizá-los (entrevista 10).

3.3.4 Relevância. O REC de 2017 não menciona, nem atribui a ninguém a responsabilidade de garantir a relevância dos ensaios clínicos, mas os princípios éticos internacionalmente aceitos exigem que os experimentos respondam às necessidades de saúde da população em que são conduzidos. Um entrevistado com experiência em dois CEPs disse que muitas vezes criticava a falta de relevância dos protocolos, mas eles ainda eram aprovados *"Eu sempre lhes perguntava, que pesquisa você fez? O INEN [Instituto Nacional de Doenças Neoplásicas] não fez, até onde sei, nenhuma pesquisa de interesse para a instituição ou para o país. Eles são coletores de pacientes para empresas internacionais, mas não investigaram novos esquemas terapêuticos próprios para o país... Quem vai se opor à pesquisa? A questão é que você tem que saber para que está fazendo pesquisa. O que estou pesquisando, e para o que quero pesquisar. Mas se estou fazendo pesquisa para a indústria farmacêutica, para que estou fazendo isso em meu ambiente" (entrevista 13).* Outro entrevistado expressou a mesma idéia e disse *"muita pesquisa não é de interesse para nossa população... mas aqui eu também teria que olhar para a regulamentação a nível nacional. Por que é tão permissiva e permite tanta pesquisa de fora que não satisfaz as necessidades da sociedade peruana" (entrevista 11).*

3.4. Outras questões que devem ser discutidas na revisão dos protocolos de ensaios clínicos

3.4.1 Projeto e metodologia dos ensaios clínicos. A regulamentação peruana não exige que os CEPs incluam um especialista em metodologias de pesquisa, muito menos um especialista em ensaios clínicos ou um farmacologista. Alguns CEPs têm membros que fizeram um curso sobre métodos de pesquisa, e alguns CEPs públicos incluem um membro da unidade de pesquisa, que

avalia a metodologia (entrevista 2) ou confiam na avaliação anterior feita por esse departamento (entrevista 3).

Mais da metade disse que normalmente não avaliam a metodologia dos ensaios clínicos, em parte porque os ensaios clínicos financiados pela indústria não apresentam grandes problemas: "*Não há muito a discutir*" (entrevista 3) e "*os ensaios da indústria estão muito bem escritos... os protocolos internacionais são muito cuidadosos*" (entrevista 8). Um dos médicos que participou do grupo focal declarou que os protocolos da indústria são perfeitos. Dois outros entrevistados ressaltaram que embora os protocolos da indústria não sejam geralmente um problema, eles têm um problema com a preparação dos pesquisadores (entrevistas 9, 15).

Há CEPs que não fazem a revisão metodológica porque consideram que não é sua função, o INS já o faz (entrevista 10 e 15) ou "*se foi avaliado pelo FDA ou pela EMA deve estar OK*" (entrevista 6) ou "*eu poderia avaliar o projeto, mas não é importante para este CEP*" (entrevista 7). Outros consideram que "*os ensaios clínicos são geralmente estabelecidos dessa forma e não vão mudar isso [risos]. Por serem pesquisadores que estão aplicando a pesquisa na localidade, não são eles que fizeram o protocolo.... São protocolos que são desenvolvidos em outros países, onde têm certos interesses da indústria farmacêutica e vêm para aplicá-los aqui*" (entrevista 11).

Alguns reconhecem que às vezes lhes falta o conhecimento para avaliar protocolos, especialmente quando incluem desenhos inovadores ou imunoterapias (entrevistas 8 e 9). Os médicos que participaram do grupo focal disseram que acharam difícil avaliar os protocolos "*É muito difícil ver o que está por trás do selo do laboratório, para perceber se o estudo é tendencioso*" "*Antes era mais fácil, tínhamos mais conhecimento sobre as moléculas... hoje, com a biologia, é muito mais difícil*". "*Acho que não somos capazes de descrever tudo que é desenho, é impossível... muitas vezes aprendemos de como [a indústria] faz desenho*". "*Definitivamente não estamos na capacidade de poder digerir todo esse conhecimento e complexidades deles*". Eles propuseram que os hospitais contratassem metodologistas, que não estejam envolvidos no trabalho de atendimento e possam se concentrar na avaliação de projetos de estudo. Eles também destacaram que era importante ter especialistas na área clínica, pois são eles que conhecem as drogas em sua especialidade. Quando perguntado se é fácil ou difícil encontrar tais especialistas independentes, um médico respondeu que eles não tinham experiência; e um pesquisador disse que questionaria a opinião dos especialistas que são colegas do pesquisador, que é melhor ir a terceiros.

Um dos entrevistados que tem experiência em dois CEPs declarou: "*Em minha experiência, os comitês de ética não conseguem distinguir quais são projetos de pesquisa de marketing, para a abertura de mercado e quais são para o avanço da ciência... Eles não pensam sobre isso. Eles apenas entram na rotina. Por quê? Porque os comitês de ética vivem do pagamento que recebem da indústria farmacêutica para aceitar seus protocolos, e se os rejeitam, não terão nenhuma renda. Eles entram em um círculo vicioso*" (entrevista 13). Um médico que participou do grupo focal disse: "*O que você tem que ter cuidado é com os estudos de marketing*", porque os novos regulamentos de ensaios clínicos proíbem este tipo de estudo no Peru.

Comentando que, segundo um pesquisador de Stanford, 85% dos ensaios clínicos são antiéticos devido a problemas de projeto, o ex-presidente do CEP comentou "... *requer, digamos, locais de alto nível, altamente especializados que tenham a capacidade de ver além do óbvio, por assim dizer, porque sabemos que é uma universidade de ponta, as pessoas que trabalham lá publicam estas coisas, o que me faz pensar que não devem ser coisas tão facilmente visíveis para as pessoas comuns que trabalham nestas coisas. O que também me leva a pensar que certamente é necessário mais conhecimento e mais estudo sobre o assunto, mas que ele tem que vir de fontes ou de locais que nos permitam ver as coisas com mais clareza. Portanto, é um pouco difícil pensar que aqueles de nós que não têm esses níveis de especialização possam discernir sobre coisas que outros acham muito mais difíceis, tendo mais tempo e mais dedicação*" (Entrevista 10).

Outra questão discutida no grupo focal dos médicos foi o grande número de produtos de investigação que são testados em humanos e não chegam à aprovação, mas eles disseram que não cabe ao CEP garantir que somente as moléculas mais promissoras sejam testadas em suas instituições. "*Esse papel não está estabelecido. Se fizéssemos esse tipo de intervenção, estaríamos exagerando em nosso papel. Esse papel não está em nossos regulamentos, nem nos regulamentos do INS. Então eu acho difícil parar um esforço de investigação, em nome de quê? Somente com base na opinião, na impressão... os comitês são fracos, não somos fortes o suficiente para impedir os protocolos à esquerda e à direita. Tivemos um caso... de uma molécula, de uma vacina contra o Clostridium difficile, e os pacientes começaram a apresentar complicações cardíacas e nós demos voltas e voltas vinte mil vezes, consultamos o INS para ver se poderíamos suspendê-lo. Entretanto, o próprio laboratório o suspendeu, até demonstrar que eles não estavam relacionados... [na suspensão e reinício] nós não participamos, nós só tínhamos a preocupação...*".

3.4.2 Avaliação da segurança dos pacientes e apólices de seguro. Quando perguntado sobre este assunto, um entrevistado respondeu que seu CEP revê com muito cuidado os desvios do protocolo (entrevista 4). Outro considera que, a fim de proteger o paciente, é importante assegurar a compreensão do termo consentimento livre e esclarecido e o desconforto inerente à participação em ensaios.

A avaliação da segurança do paciente deve incluir a análise da relação risco-benefício da participação no ensaio, incluindo os efeitos do tratamento experimental ou do grupo de controle. Entretanto, os regulamentos peruanos não exigem a participação de um farmacêutico-bioquímico no CEP, e nenhum dos entrevistados falou espontaneamente sobre este assunto. Quando perguntados se os CEPs têm acesso às informações farmacológicas, observamos que esta não é uma questão de preocupação. Os poucos entrevistados que responderam disseram que não era um problema porque tinham uma pessoa participando do comitê terapêutico do hospital (entrevista 9), ou que sempre tiveram um químico farmacêutico no CEP e que novas moléculas não eram um problema porque a maioria deles eram estudos de Fase III (entrevista 10); ou que tinham que passar sem o farmacêutico-bioquímico, mas sabiam a quem recorrer se tivessem alguma pergunta (entrevista 11) ou "*No que diz respeito à segurança do paciente em um ensaio clínico, na realidade tudo é claramente detalhado, está bem explicado e não há muito a descobrir*" (entrevista 3).

Todos os CEPs verificam se o protocolo inclui uma apólice de seguro, mas até agora nenhum deles tem conhecimento de que ela foi utilizada. As vezes não está claro se as apólices cobrem apenas morte e sequelas, ou se também podem ser usadas para cobrir despesas relacionadas a eventos adversos. Em qualquer caso, o regulamento deixa claro que o patrocinador é responsável por todas essas despesas.

3.4.3 Gerenciamento de ensaios controlados por placebo. A grande maioria respondeu que não aceita ensaios controlados por placebo, ou que só os aceita quando não há um tratamento estabelecido, como é o caso de alguns oncológicos. Entretanto, o presidente de um CEP privado esquivou-se da resposta (entrevista 7), um membro de um CEP público apenas disse que eles eram críticos, sem especificar sob quais circunstâncias os aprovam (entrevista 2), e outro CEP privado disse que o controle de placebo lhes causou problemas e que de 100 testes apenas 2-3 seriam controlados por placebo (entrevista 4). O REC de 2017 não regulamenta os ensaios clínicos controlados por placebo e, como vimos, de acordo com o registro de ensaios clínicos, quase metade dos ensaios clínicos registrados desde 2016 são controlados por placebo (Tabela 1).

3.4.4 Posição sobre o acesso pós-estudo a novas moléculas. O REC de 2017 exige o acesso pós-estudo dos participantes ao tratamento experimental que os beneficiou, mas não diz quem é responsável por fazer isso acontecer. Esta é uma questão que diz respeito a todos os CEPs, mas alguns pensam que é responsabilidade do Estado, o que vai além do que um CEP pode fazer. *"Não. Por exemplo, sempre pensei e disse isso no comitê de pesquisa, o Estado deve assegurar que, se a substância em estudo for benéfica... deve ter um tratamento preferencial para o país, um preço especial, algo que beneficie o paciente. Porque o medicamento A é benéfico, mas quando termina não tem benefício, o ensaio clínico termina e eles não o dão e não vem a um preço preferencial para o país"* (entrevista 13).

Outro entrevistado disse que a indústria está relutante em oferecer acesso pós-estudo porque se isso for feito com base no uso compassivo e surgirem eventos adversos, eles têm que compartilhar essa informação com as agências reguladoras (Ver Anexo 2, Caixa 4).

Tanto no primeiro grupo focal quanto alguns entrevistados mencionaram que tentaram incluir no consentimento livre e esclarecido que, se o produto tivesse sucesso, o paciente continuaria a recebê-lo até ser aprovado pela DIGEMID (agora ANM), e alguns entrevistados compartilharam experiências onde conseguiram manter o participante do ensaio clínico usando o tratamento experimental (Ver Anexo 2, Caixa 5). Entretanto, nem todos o fizeram, e uma vez que o medicamento obtém uma licença de comercialização no país, o acesso a um custo acessível não é garantido: *"Participei de um ensaio clínico, não como pesquisador, mas como 'reiter', aquele que faz as avaliações. Era uma questão de esclerose múltipla. Durante os quase seis anos que o estudo durou, a molécula começou a mostrar benefícios. Obviamente estamos falando de um ensaio clínico que passou por um comitê de ética. O estudo terminou, não avançou para a fase de extensão, os pacientes foram "deixados no ar", porque era medicação [cara]... imaginemos que esteja neste nível de resposta [ele gesticula fazendo um gesto de uma "grande resposta"] e nos cinco a seis anos em que os pacientes estiveram excelentes. O estudo chegou até aqui, você não tem mais nenhum medicamento, vá até sua seguradora. EsSalud, o Seguro Social, lhes dá um*

medicamento neste nível [gestos para algo pequeno], o que gera um sentimento de desconforto e frustração para o paciente. O comitê de ética que aprovou este estudo não foi envolvido, pelo menos até onde eu sei, o paciente é praticamente deixado no ar" (participante de um grupo focal de profissionais de saúde).

Outro participante do mesmo grupo focal disse: *"O que aconteceu com o estudo da vacina contra o vírus Papilloma no qual participaram mulheres peruanas? Isto não ficou claro quando o estudo foi feito, não estava no termo de consentimento informado, nada foi dito sobre o fato de que uma vez que a vacina fosse aprovada, o estado peruano iria comprá-la e seria muito caro fornecê-la à população que não pudesse pagar por ela. Eu sempre reclamei, como é possível, o comitê deveria ter dito 'o Peru participa, as mulheres peruanas participam, e quando é vendido, pelo menos vende-o mais barato'. Quem quer que pudesse ter feito isso não pensou nisso, falo em nome do meu grupo. Estamos convencidos de que deveria ter sido o Comitê, se eles tivessem feito disso uma exigência. Disseram-me que não, e em algum momento eu o levantei, mas me parece que o comitê tem algum poder" (grupo focal dos profissionais de saúde).*

Em resumo, os CEPs consideram que é responsabilidade do Estado assegurar que os peruanos tenham acesso aos produtos experimentais que testaram no país a preços acessíveis. Entretanto, eles acreditam que, apesar da relutância da indústria, os CEPs têm mecanismos para garantir que os participantes do estudo tenham acesso ao tratamento experimental uma vez que o ensaio tenha sido concluído e antes de ser aprovado pela agência reguladora. De acordo com o REC de 2017, tal acesso deve ser garantido mesmo após a comercialização do produto, e explica o processo para conseguir isso quando o produto não tem uma autorização de comercialização no país, mas não explica o processo pós-comercialização.

Um dos médicos que participou do grupo focal mencionou que garantir o acesso pós-estudo pode ser uma faca de dois gumes, porque os pacientes então pedem os produtos mais caros. *"Instituições como a Previdência Social, há alguns anos atrás, o grande problema era a oncologia, os novos medicamentos oncológicos, que aparentemente funcionavam. Os pacientes são constituídos e como um grupo começam a pressionar a instituição para comprar o medicamento para eles. Na Previdência Social, dadas as circunstâncias, se o medicamento não existir na instituição na petição, uma ação pode ser tomada para comprá-lo. Como resultado, os regulamentos começaram a ser ajustados, obviamente. Mas isso era um problema real."* Talvez apenas os produtos que comprovadamente são melhores do que outros tratamentos existentes devam ter acesso garantido. Este problema seria evitado se somente fossem autorizados ensaios com moléculas que possam contribuir para melhorar o arsenal terapêutico, ou seja, estudos de superioridade e moléculas promissoras que respondam a uma lacuna terapêutica.

3.4.5 Manuseio de populações vulneráveis. Poucos entrevistados estão cientes e preocupados de que estão recrutando principalmente pessoas economicamente vulneráveis, eles tendem a aceitar isso como inevitável e não está sequer documentado. *"Fui a Ica, a Cusco para fazer estas pesquisas; os pobres pacientes são falantes de quíchua, são pessoas pobres que se recrutam". Um pesquisador em Ica que tem muitos pacientes e recruta pessoas pobres. Essas pessoas não diferenciam entre pesquisa, placebo, não diferenciam em nada. Eles são cobaias..." (entrevista 4).*

"Que realmente como comitê fizemos uma avaliação sócio-econômica, para ver se este aldeão é talvez tão humilde que não tem outra alternativa a não ser participar do estudo, não, não... Infelizmente, no Peru, esta é uma população que já é vulnerável" (entrevista 11).

Apenas um entrevistado colocou mais ênfase neste aspecto, mas sem sugerir que eles não deveriam ser recrutados, disse que dois membros da CEP iriam analisar a experiência destes pacientes *"Houve pessoas com quem falamos que disseram: Eu não sei nada, absolutamente nada, eles não entendem o que é um hospital, não entendem o que é aquela instalação, não entendem onde fazer sua papelada, não sabem onde ir para o SIS [Seguro Integral de Saúde oferecido pelo MINSA às pessoas de poucos recursos], não sabem como pagar, não sabem onde vão buscar os medicamentos, não sabem o que vão fazer em um laboratório, não têm ideia....Portanto, temos este tipo de paciente e se eles entram em uma investigação, imagine como é importante protegê-los, porque estamos falando de pessoas vulneráveis, do ponto de vista do conhecimento, do ponto de vista de sua doença, do ponto de vista do esgotamento psico-emocional e físico que eles estão experimentando. Portanto, temos interesse, e há uma dificuldade em não saber exatamente como estes pacientes estão entrando na pesquisa, é por isso que dois de nós estamos fazendo esta pequena investigação. Mas acho que isto não vai ser suficiente* (entrevista 5).

3.4.6 Amostras biológicas. Estamos muito preocupados com o fato de que todas essas amostras vão para o exterior, e quem as manipula lá, como podemos ter certeza de que não serão usadas sem o consentimento dos países? Asseguramos, na instituição onde estou, que ela seja colocada: qualquer manipulação destas amostras deve ter a aprovação de nosso comitê, mesmo antes que se comuniquem com o povo, se eles pedirem autorização direta [dos pacientes]. Mas isso está no papel. Temos sempre este medo de que estas amostras não possam ser utilizadas corretamente" (Entrevista 5).

3.4.7 Conflitos de interesse. A maioria dos entrevistados disse que os membros do CEP que têm conflitos de interesse com algum dos pesquisadores ou protocolos a serem avaliados têm que declarar isso no início da reunião; e quando o projeto é discutido eles estarão ausentes ou se permanecerem na reunião, não terão voz ou voto. Da mesma forma, quando pedem conselhos de especialistas, eles também se certificam de que não têm conflito de interesses. O problema é que durante as entrevistas não tentamos elucidar o que o entrevistado quis dizer com conflito de interesses, então, enquanto a maioria esclarecia que seu CEP estava livre de conflitos, um membro do CEP disse que em sua instituição todos tinham conflitos, porque são todos colegas *"Por exemplo, na instituição todos temos conflitos de interesses com os pesquisadores da instituição porque todos nos conhecemos e todos trabalhamos juntos. Portanto, se houver um membro que vai se envolver na pesquisa, ele ou ela está isento das reuniões do comitê. Graças a Deus não tem havido tal conflito, não creio, de um pesquisador da instituição ter pressionado"* (entrevista 11).

Dois entrevistados foram particularmente críticos em relação aos CEPs que aprovam os protocolos a serem implementados em sua instituição. Um deles foi o ativista LGBT mencionado acima (entrevista 1) e outro entrevistado criticou outro CEP: *"Não posso conceber que o Instituto [Instituto Regional de Doenças Neoplásicas] tenha um comitê de ética que revise seus próprios protocolos de ensaios clínicos. Porque o chefe ou presidente do Comitê Neoplásico foi nomeado*

pelo diretor, e o diretor foi o principal investigador dos projetos de pesquisa. Então, o que ele pode revisar" (entrevista 13).

Três entrevistados que fazem parte de CEPs privados afirmaram que os CEPs privados têm menos conflitos de interesse do que os públicos, porque: há menos favoritismo (entrevista 13) e porque os CEPs públicos respondem a quem tem o poder (entrevista 14). *"Sempre considerei que em um hospital há um conflito de interesses, nas clínicas, por exemplo [nomeia uma clínica que eles apoiaram para que pudessem ter seu próprio CEP] há um terrível conflito de interesses. Como entre si, não sei, eles podem se controlar. Nós, que somos de fora, podemos controlá-los [os pesquisadores], eu falo com eles e lhes dei um tempo difícil quando encontrei coisas que aconteceram, o que eu vi nas supervisões e geralmente eles vêm até mim. Suspendemos cerca de quatro investigadores e o fizemos com as mãos limpas" (entrevista 4).*

Por outro lado, três membros de CEPs privados reconheceram que, a fim de permanecerem no negócio e evitarem ser exigentes para que os pesquisadores e/ou patrocinadores não partam para outros CEPs. *"Você fez todo um investimento, temos pessoal dedicado exclusivamente a isso e damos, o que você chama de uma diária aos membros..." (entrevista 15). "Estamos interessados em aprovar, aprovar, aprovar; porque se chegar o dia em que não temos que aprovar e não há renda, a instituição vai [ter] que pagar [por essas perdas]" (entrevista 14).* Um entrevistado indicou que estes CEPs privados operam dentro de um mercado, e *"trabalham às custas dos sujeitos" (Entrevista 13).*

3.4.8 Contratos. A revisão do contrato é pouco frequente, mas pode fornecer informações úteis para identificar se os pagamentos aos investigadores ou participantes são excessivos, para verificar se os eventos adversos são cobertos pelo patrocinador e se os recrutadores de pacientes são pagos.

Pagamentos a pesquisadores. Alguns dos entrevistados reconhecem que o que motiva os pesquisadores a fazer ensaios clínicos é a possibilidade de ganhar dinheiro *"o pesquisador em si está procurando um meio de subsistência, viagens, especialmente viagens, turismo, hotel de alto nível, ver o mundo, assumir cargos, etc." (entrevista 13). "Sim, é claro que sim. Essa é a atração [ganhar muito dinheiro] para que eles façam isso" (entrevista 14).* Apenas um entrevistado que vive fora de Lima disse que os pesquisadores são mais motivados pelo prestígio do que pelo dinheiro *"Acho que é mais uma questão de prestígio. Quando você está no contexto nacional, o médico "tal" participa dos estudos, ele também é um professor, ele é isto e aquilo. Faz parte do currículo. É isso que eu percebo, não acho que ninguém o faça e recrute pacientes para ganhar dinheiro. Eu realmente acho que não, talvez seja uma visão ingênua" (entrevista 10).*

Se um dos motivos para fazer pesquisa é maximizar a renda, pode-se pensar que a forma como os pesquisadores são remunerados poderia levar a inscrever pacientes que não atendem aos critérios de inclusão ou a reter pacientes quando eles deveriam ser retirados do estudo. Entretanto, nenhum dos entrevistados pensou que a forma como o investigador é remunerado pudesse colocar os participantes em risco. *"Não. Não creio. Talvez alguém saiba, mas [não] que eu saiba. Pelo menos não aqueles que trabalham no hospital. Sim, eu poderia suspeitar de algumas pessoas que estão*

fora, mas por dentro, pelo menos as que conheço, os infectologistas, os reumatologistas, os oncologistas; eu não acho" (entrevista 10).

O REC de 2017 exige que os CEPs verifiquem se os pesquisadores têm tempo para fazer testes, e alguns entrevistados disseram que a análise dos contratos ajudaria a acompanhar isso e a destacar as diferenças de remuneração. "Deve ser conhecido. É uma maneira de monitorar também o número de ensaios clínicos", o CEP não pede, acrescentando: "É como um seguro. Que seguro você tem? Quanto você dá? Porque há diferenças. O comitê de ética deve saber" (entrevista 8). Em outra entrevista, quando perguntado se eles revisam os contratos, o entrevistado responde: "Não realmente. Nós não [revisamos contratos]... [Entrevistador: mas você acha que o comitê deveria revisá-los?] É claro... especialmente aqueles pesquisadores que têm muita pesquisa sob sua responsabilidade, porque às vezes era impressionante, que o mesmo pesquisador tivesse três ou quatro estudos em andamento. Então, como ele ou ela estava supervisionando ou monitorando tudo? Claro que eles têm equipamento ou outro pessoal, mas..." (entrevista 11).

Apenas dois dos entrevistados disseram que o CEP solicita os contratos, um deles os utiliza para ver os fundos gerados pela pesquisa "Entre as exigências, estamos solicitando um orçamento detalhado do estudo de pesquisa. Isto é útil para que possamos controlar o fluxo de renda envolvido na pesquisa e o que reverterá para a instituição" e acrescentou que este orçamento detalhado mostra o que o pesquisador receberá, mas o CEP não pode dizer nada sobre isso (Entrevista 9). O outro CEP recebe os orçamentos, mas não presta muita atenção a eles "Sim, estamos pedindo por eles, mas eu não estou particularmente interessado nos detalhes porque o que me interessa é como você está fazendo sua pesquisa. Esta parte do dinheiro que eles podem receber talvez possa influenciá-los a fazer pesquisas mesmo que não estejam preparados, mas minha preocupação é que esta pessoa esteja bem preparada" (entrevista 5). Outro membro do CEP declarou: "O usual é descobrir quanto custa, o orçamento por paciente, mas não é discriminado no pagamento ao pesquisador" (entrevista 6). Ele acrescenta que normalmente é pago por visita, e não por paciente inscrito ou que finaliza o ensaio.

Metade dos entrevistados não vê nenhum problema com os pesquisadores cobrando muito dinheiro, e considera que o CEP não deve interferir em tais assuntos "Se este é um padrão de pagamento, eu não teria nenhum problema com eles ganhando-o, e ganhando-o bem". Minha preocupação é mais [com] que essa pessoa realmente faça um trabalho de excelência em suas pesquisas. Que eles recebam o que merecem, etc., vai além de mim... O que me preocupa mais é que eles façam um bom trabalho" (entrevista 5). Outros não pensaram sobre isso "Oh, é claro. Eu sei que eles cobram muito bem. Conhecemos vários casos que são muito altos. Estamos falando de dois ou três pacientes... Não podemos perguntar-lhe quanto ganha por cada ensaio... Nunca foi discutido" (entrevista 12). O presidente de um CEP privado diz: "Não, eu não acho [que o CEP deva saber o que o investigador ganha]. A questão é que às vezes a cura pode ser pior que a doença" [ou seja, ele acredita que criaria tensão desnecessária] (entrevista 15). Outro membro de um CEP privado acredita que são informações que não dizem respeito ao CEP: "Acho que não, porque existem pesquisadores e 'pesquisadores'. É uma coisa confidencial entre o pesquisador e o patrocinador" e acrescenta "a remuneração por esse papel é orientada pelo mercado" (entrevista 7).

Pagamentos aos participantes. No Peru, tem sido discutido se o pagamento aos participantes deve ser fixo, ou seja, independente da distância ou do tempo que o entrevistado leva para chegar ao centro de pesquisa, ou se deve ser adaptado às despesas incorridas por cada participante. A maioria dos entrevistados parece ser mais favorável ao reembolso das despesas incorridas (ver Anexo, Caixa 12). Problemas com o pagamento dos participantes detectados durante a supervisão do CEP, incluindo casos de pesquisadores que não reembolsam despesas de viagem. Nas palavras de um entrevistado *"Em termos de remuneração, especificamente, o fato de que você foi reembolsado pelo que gastou pelo seu tempo e mobilidade. Não com um valor fixo, mas sempre pedimos que fosse algo razoável dentro do que corresponde às despesas correspondentes. Alguns estudos disseram, por exemplo, que ele deveria ser pago S/80 ou S/120 [25 a 40 dólares], eles colocam valores fixos, sempre pedimos que não fosse um valor fixo, mas o que o paciente precisava, para que não fosse abaixo ou acima"* (entrevista 10).

Pagamentos a recrutadores. Os pagamentos aos recrutadores são considerados antiéticos e alguns regulamentos os proíbem. Dois entrevistados declararam que os recrutadores são pagos. Um entrevistado disse *"Sim, eu também já vi, não com documentos, mas já vi"* (entrevista 9), enquanto o outro comentou *"Bem, que eu tenha certeza de que acontece, não; mas acho que deve acontecer"* (entrevista 11).

4. Ensaios Rejeitados

O número de ensaios clínicos que os CEPs peruanos rejeitam é muito baixo. Dois dos CEPs entrevistados não compartilharam estas informações. Em todo o tempo que os entrevistados puderam se lembrar, três disseram nenhum, seis rejeitaram 1, dois rejeitaram 2. De 10 ensaios rejeitados, quatro foram negados porque eram contra o placebo. É difícil discernir se o CEP rejeitou o estudo, ou se eles foram comentados e os principais investigadores ou patrocinadores decidiram ir a outro CEP ou se recusaram a conduzir o estudo no Peru.

As razões para a rejeição foram:

- 1.O ensaio carregava riscos, tinha potencial para muitas complicações e não estava claro quem cobriria os custos (entrevista 2).
- 2.Durante o ensaio, um gene tinha que ser identificado e, se ele estivesse presente, o medicamento tinha que ser comprado - eles o consideraram um estudo de marketing (entrevista 3).
- 3.Um estudo de osteoporose contra placebo (entrevista 4).
- 4.Um estudo exigiu muitos exames de sangue (2,5 litros) e não foi justificado (entrevista 4).
- 5.Foi há muito tempo e não se lembra dos motivos (entrevista 5).
- 6.A terapia padrão não foi a utilizada na instituição. Em outros casos eles recusaram, mas os pesquisadores pressionaram e disseram que o INS os havia aprovado e eles cederam (entrevista 6).

7. Dois porque eram contra placebo, um era a favor de um anti-histamínico em crianças com rinite alérgica (entrevista 10).
8. Era um medicamento para ser usado como terapia preventiva para pessoas saudáveis. Os participantes foram colocados em risco. O NIH foi notificado (entrevista 14).
9. Rejeitaram um ensaio clínico com um novo surfactante em recém-nascidos porque era controlado por placebo (entrevista 15).

O comentário de um entrevistado explica por que, apesar dos problemas com o termo consentimento livre e esclarecido, pesquisadores e centros de pesquisa continuam a aprovar protocolos "...é que há sempre um anseio protecionista dos comitês, em algum sentido. Sempre. Tentamos nos dar bem com todos. O bom e o ruim. Deus e o diabo. O comitê também não tem uma iniciativa muito forte, para ser muito severo na sanção" (entrevista 4).

5. Controle de Qualidade

As funções do CEP não terminam com a aprovação do protocolo; durante a implementação, os CEPs devem receber relatórios de progresso, notificações de reações adversas, pedidos de emendas e renovação de permissões para continuar a implementação do estudo (até a aprovação do REC de 2017, o INS exigia que as permissões fossem renovadas a cada ano). Além disso, a regulamentação peruana exige agora que os CEPs monitorem anualmente os centros de pesquisa, o que esporadicamente inclui entrevistar um dos participantes do estudo. Esta seção descreve os desafios que os CEPs enfrentam no cumprimento dessas funções.

5.1. Relatórios periódicos de progresso

A frequência dos relatórios de progresso varia, com alguns comitês exigindo-os duas vezes por ano (entrevista 3), e outros exigindo relatórios trimestrais (entrevista 2). Estes procedimentos administrativos não geraram muita discussão; eles fazem parte da burocracia que envolve os protocolos de pesquisa. Dois entrevistados disseram que quando os recebem, procuram por desvios do protocolo (entrevistas 4 e 6).

5.2. Relatórios e gestão de eventos adversos

Os CEPs devem receber informações sobre todos os eventos adversos que ocorrem durante os ensaios clínicos aprovados, quer ocorram nos locais de pesquisa que respondem a esse CEP ou globalmente. Em geral, todos os CEPs acompanham eventos locais, e um que não o fez (ver Anexo 2, Caixa 6) reclama que os investigadores locais nem sempre relatam em tempo hábil (ver Anexo 2, Caixa 7), que a quantidade de informações de eventos adversos que eles têm que processar é grande, e que as informações são frequentemente confusas e difíceis de interpretar (ver Anexo 2, Caixa 8), de modo que alguns pediram ajuda para fazê-lo.

Outra preocupação é garantir que, como indica o termo de consentimento livre e esclarecido, o participante venha ao local da pesquisa quando experimentar um evento adverso, para determinar

se ele está relacionado ao produto teste, e que medidas apropriadas sejam tomadas para proteger a saúde do participante e a integridade dos dados. Quando o fazem, geralmente não há problemas: *"Tivemos um evento adverso de uma paciente que sangrou. Felizmente, o médico pesquisador veio ao pronto-socorro, eles a trataram, deram a ela o que tinham para lhe dar; resolveram o problema, a intervenção foi rápida"* (entrevista 2).

Entretanto, às vezes um paciente inscrito em um ensaio clínico no setor privado vai para o setor público, sem o conhecimento do investigador principal *"Um paciente adoeceu um fim de semana. Ele estava recebendo um medicamento que como efeito adverso poderia causar pneumonia, pois diminuía a imunidade, estava descrito. Ele adoeceu, não entrou em contato com o pesquisador, não pôde contatá-lo e foi até sua Previdência Social pública. Ele foi hospitalizado, houve complicações, teve um hidrotórax, fizeram a punção e a cultura; e o pesquisador pediu à Previdência Social que me enviasse o relatório do que eles encontraram. O que foi? Chamamos o investigador para o comitê. O que aconteceu? O que isso significa?"* (entrevista 7). Neste caso, como o médico responsável pelo tratamento não sabia que o participante estava participando de um ensaio clínico, o paciente pode ter recebido um tratamento subótimo. Neste caso, o investigador principal acabou descobrindo o que aconteceu e foi capaz de tomar as medidas necessárias para preservar a integridade dos dados dos ensaios clínicos.

No caso agora descrito, o setor público cobriu o tratamento de um evento adverso que surgiu durante a implementação de um ensaio clínico no setor privado. O problema dos subsídios públicos se acentua quando os participantes são recrutados no setor público e os ensaios clínicos são conduzidos no setor privado, *"O que observamos foi que às vezes eram pacientes que acabavam sendo tratados em um hospital do Estado e não necessariamente na clínica onde deveria ser fornecido. Há muito disso. Há muitos pesquisadores que trabalham em um hospital de seguros, levam o paciente para lá, fazem o trabalho de pesquisa no centro privado, mas quando há uma complicação o paciente vai ao hospital... Não necessariamente que o pesquisador o envie, mas às vezes o próprio paciente vai ao seu hospital, porque ele sabe que lá ele estará, talvez, melhor cuidado; haverá uma UTI"* (entrevista 11). Nestes casos, o setor público subsidia tanto o recrutamento quanto a gestão dos eventos adversos, com o agravante de que os médicos que tratam os eventos adversos podem não ter conhecimento de que o paciente está participando de um ensaio e do tratamento que ele está recebendo.

Este problema afeta mais a rede de instalações da previdência social, pois seus funcionários têm a percepção de que devem cuidar de todos os afiliados, e a maioria não tem um mecanismo para identificar aqueles que estão participando de ensaios clínicos, nem para estabelecer se o problema do paciente está relacionado ao tratamento experimental. Também não têm um sistema para calcular o custo dos serviços que prestam. Segundo um entrevistado: *"... a Previdência Social não tem capacidade gerencial para discriminar os custos de seus próprios procedimentos. As primeiras vezes que começamos a fazer isto em 2005, quando chegaram os primeiros protocolos, dissemos ao gerente que quando um paciente é hospitalizado para receber uma medicação ou quando está no hospital por causa do protocolo, essas despesas deveriam ser cobradas do patrocinador. Repetimos isto cerca de dez vezes, em momentos diferentes. Em outras palavras, não há nenhum processo na Seguridade Social pelo qual um determinado ato médico e suas*

conseqüências possam ser individualizados ao custo e em detalhes para serem cobrados de alguém" (Entrevista 10).

Entretanto, um entrevistado do mesmo CEP disse que estavam discutindo como cumprir as indicações do REC de 2017, "*Contemplamos que dentro dos requisitos para a apresentação dos protocolos deveria haver uma declaração juramentada, assinada pelo patrocinador, declarando que existe um fundo de emergência, um fundo econômico de emergência que garante o cuidado do paciente até que a apólice de seguro possa ser ativada se necessário" (entrevista 9).*

De acordo com dois entrevistados, no passado, o investigador principal pagou pelo tratamento de eventos adversos (ver Anexo 2, caixa 9).

5.3. Supervisões.

São anunciadas visitas de monitoramento aos centros de pesquisa e alguns CEPs solicitam que os investigadores convoquem um participante do estudo para entrevistas. Durante essas visitas, eles revisam a infra-estrutura, o equipamento e a documentação, que pode incluir registros médicos. São supervisões administrativas. Seria interessante estudar se as visitas duplicam ou complementam o trabalho dos monitores de ensaios clínicos utilizados pelos patrocinadores ou CROs, ou as visitas feitas pelo OGITT. Muitos CEPs não cumprem a exigência de monitorar todos os projetos uma vez por ano, mas o fazem quando surgem problemas ou quando eles podem.

A maioria diz não ter tempo, ou não ter recursos, especialmente quando se trata de monitorar projetos externos à instituição. Diz-se que eles não os fazem porque os investigadores principais são relutantes, e um dos CERs privados deixou de fazê-los porque são muito onerosos (ver Anexo 2, Caixa 10 para citações referentes a razões para não fazer monitoramento).

Um entrevistado comentou que quando eles fazem supervisões estão mais interessados no coordenador do estudo, que muitas vezes é um enfermeiro clínico, cuja responsabilidade é gerenciar toda a documentação antes, durante e depois do ensaio clínico, além de ser o elo de ligação entre o patrocinador e o investigador principal. "*Minha principal preocupação são os coordenadores. Tenho minhas preocupações sobre como eles conseguem, porque quando você entra para a visita, você pode dizer se a pessoa está no controle. Onde está essa coisa, onde está essa coisa. A pessoa começa a procurar. É o coordenador [que] deve conhecer seus papéis e tudo mais. E agora no regulamento que saiu, não sei se foi uma errata⁴⁵, esta pessoa está encarregada da documentação e da análise dos resultados. Eu realmente acho muito interessante porque estas pessoas vão ter que se preparar muito mais do que são" (entrevista 5). Seria interessante contrastar as habilidades dos coordenadores do estudo com o que lhes é pedido, e em estudos multicêntricos os coordenadores não podem analisar os dados.*

⁴⁵ No Peru, erratas é usado para se referir a uma emenda a um regulamento.

A maioria dos entrevistados disse que quando anunciam supervisões, que é o que a maioria deles faz, eles geralmente não encontram problemas. Apenas um disse que seu CEP tinha feito visitas surpresa e lá eles encontraram problemas (ver Anexo 2, Caixa 11).

Alguns CEPs disseram que insistiram no processo de obtenção do consentimento, mas sem entrevistar os pacientes. Eles esperam que o investigador (ou coordenador do estudo ou médico residente) assuma a responsabilidade de transmitir o conteúdo do termo consentimento livre e esclarecido para que o participante o entenda "*Bem, isso é um problema, a questão da compreensão do paciente que faz parte da autonomia*" (entrevista 6). Ao comentar que se os participantes não entenderem as obrigações que adquirem ao se inscreverem em um ensaio clínico, podem não aderir às indicações médicas, este entrevistado nos disse "*Na verdade, já nos aconteceu que o paciente toma o medicamento uma ou duas vezes e no dia seguinte não quer*" (entrevista 6).

O secretário técnico de um CEP privado, que tem projetos em todo o país, disse que estas inspeções são importantes porque tornam possível detectar o que está acontecendo no campo "*Porque eles fazem barbaridades. Olhe, eu lhe digo, há dez pesquisadores que deveriam ter sido suspensos pelo INS, que estão trabalhando. Não posso fazer mais porque não quero entrar em processos judiciais, mas há dez que não têm... por causa dessas coisas, porque infringem informações. Quando você vê um que tem 100 pacientes, algo acontece aqui e acontece de fato. Há sempre um problema*" (entrevista 4), e forneceu exemplos de violações dos critérios de inclusão; falta de conhecimento dos regulamentos; que os pesquisadores não estavam pagando aos participantes do estudo aquilo a que tinham direito; e problemas com o termo de consentimento livre e esclarecido (ver Anexo 2, Caixa 12). Chama atenção que este entrevistado confie nos dados fornecidos a ele pelos centros de pesquisa.

5.3.1 Entrevistas com pacientes. Há muito pouca interação entre os CEPs e os participantes de ensaios clínicos, somente quando há um evento adverso, para verificar se receberam o tratamento correspondente e em algumas das supervisões dos centros de pesquisa eles pediram que convocassem os participantes e lhes perguntassem sobre o consentimento livre e esclarecido.

Todos, exceto um membro de um CEP de ONG, gostariam de ter mais contato com os participantes "*É falta de tempo, é um trabalho voluntário e os membros dedicamos o tempo que podemos dedicar a ele, e não podemos ir e estar em dia quando o paciente está vindo para o tratamento*" (entrevista 5). Aquele que não concorda em fazê-las explica que os pacientes podem sempre se comunicar com o CEP "*Claro, como eu disse, estou aqui durante o horário comercial, a qualquer hora que você quiser ... você [participantes] tem uma caixa de reclamações na porta, há um telefone, há ferramentas para se comunicar*". *O comitê não quer invadir sua [referência aos participantes] privacidade, vamos ter em mente que é um grupo vulnerável [é uma ONG que trabalha com a comunidade LBGT]*" (entrevista 14).

Os membros de um CEP não sabem se podem se aproximar dos pacientes. Neste caso há dois membros que gostariam de saber se os participantes de sua instituição entenderam o termo de consentimento livre e esclarecido, se estão preocupados e se estão satisfeitos, mas pedem que o INS declare mais explicitamente que podem conduzir entrevistas "*Eu sugeriria particularmente*

que o INS incluisse em seu regulamento que os participantes de pesquisa aleatória possam ser entrevistados periodicamente, acho que isto também ajudaria a centrar os pesquisadores para levar mais em conta que seu trabalho deve ser de melhor qualidade" (entrevista 5).

Vários entrevistados falaram sobre como garantiram que não fosse o pesquisador a escolher o paciente e as razões pelas quais eles entrevistaram os pacientes, o que incluiu a verificação de que eles entenderam o termo consentimento livre e esclarecido e que não houve engano terapêutico (ver Anexo 2, Caixas 13 e 14). O Anexo 2, Caixa 15 ajuda a entender porque no Peru eles evitam usar a palavra experimento, dizem que ela tem uma conotação pejorativa e, portanto, preferem usar o termo projeto, protocolo ou pesquisa.

De acordo com os entrevistados, e como demonstrado em outros estudos, a maioria dos pacientes sabe que está em um projeto de pesquisa e se sente muito bem tratada, especialmente quando comparada ao tratamento que normalmente recebem no setor público (Ver Anexo 2, Caixa 16).

Há um CEP que em vez de fazer entrevistas individuais está pensando em fazer um grupo focal com os participantes em um ensaio "*Estamos pensando em fazer um grupo focal, porque são poucos, cinco ou seis. Em uma área e que eles mesmos falem, participem, o que eles entendem. Porque estão todos no mesmo estudo, eles têm que nos dizer o que entendem por Lupus, o que entendem por consentimento, o que entendem sobre a doença, porque aceitaram, o que pensam que vão ganhar, todas essas questões-chave; nós vamos fazer isso. Portanto, já estamos coordenando para que os pais e seus filhos sejam chamados, e faremos primeiro os pais ou filhos e depois os pais. Já pensamos sobre isso, porque esta é uma tentativa que temos analisado desde o início com a mesma equipe, ao contrário da outra que era uma herança. Esta queremos fazer sim, é por isso que queremos fazer desta maneira*" (entrevista 12).

6. Como e com quem os CEPs interagem?

Nesta seção descrevemos o tipo de relacionamento dos CEPs com a indústria farmacêutica, os participantes ou suas famílias, os pesquisadores, os centros e instituições de pesquisa onde os CEPs estão localizados, e o INS.

6.1. O CEP e a indústria.

Todos os CEPs concordaram que não têm nenhum relacionamento com a indústria ou CROs, tudo é gerenciado através do pesquisador.

6.2. Interações com os participantes ou seus familiares e o CEP

Além das entrevistas com pacientes descritas na seção anterior, os termos de consentimento livre e esclarecido incluem informações sobre o CEP que aprovou o estudo, caso os participantes tenham algum problema ou dúvida. As poucas vezes que alguém entrou em contato com o CEP foi

para verificar se as informações de contato eram verdadeiras, quando os participantes não puderam chegar aos investigadores, ou para providenciar cuidados ou pagamento pelo tratamento de um evento adverso, ou para reclamar sobre o investigador. Eles nunca ligaram para o CEP para perguntar sobre as características do protocolo, nem sobre os direitos e obrigações dos participantes. Veja exemplos na Caixa 17.

6.3. Relação entre o CEP e os gerentes ou proprietários dos estabelecimentos onde o CEP opera.

Estas relações variam dependendo se o estabelecimento é uma ONG, uma entidade privada ou uma entidade pública.

Os CEPs das ONGs que trabalham com pacientes LGBT e pacientes com HIV/ETS dizem ter sentido a pressão das ONGs para acelerar a tomada de decisões sobre os protocolos. Ambos os CEPs responderam a esta pressão dizendo que não poderiam perder a face e que poderiam levar os protocolos a outro CEP, e ameaçaram demitir-se. *"Nós até respondemos por escrito, lamento que sejam os processos que estabelecemos e temos que tomar nosso tempo ou há pressão? [risos]. Para salvaguardar nosso prestígio, porque costumávamos dizer que a questão aqui é nosso prestígio, se eles vão nos dizer mais tarde que estamos obedecendo à pressão de uma instituição, então é justamente nosso prestígio que vai ruir"* (entrevista 1).

Por outro lado, essas ONGs fornecem todo o apoio que os CEPs necessitam, em um caso até mesmo fornecendo recursos para o treinamento contínuo do CEP, pois se o CEP não aprovar projetos, a ONG deixa de funcionar. Apesar disso, o secretário técnico diz que é muito difícil para eles recrutar novos membros e não podem renovar o CEP como gostariam (entrevista 14). A outra ONG optou por formar um CEP com pessoas que já são treinadas em bioética.

Os CEPs que pertencem a entidades privadas (universidades privadas, associações civis dedicadas à pesquisa) também contam com o apoio incondicional das instituições às quais pertencem, com as quais mantêm relações muito harmoniosas. *"Absolutamente. Somos privilegiados. Veja, quantos funcionários aqui, [os outros CEP] não têm uma infra-estrutura como nós. Temos todas as facilidades... tudo o que precisamos. Dois secretários, suprimentos, materiais..."* além do salário do secretário técnico e do presidente, que são funcionários permanentes, e que até recentemente tinham recursos para realizar supervisões em diferentes partes do país (entrevista 4). Outro CEP privado tem três funcionários assalariados em tempo integral (entrevista 15).

Em contraste, os CEPs nas instituições públicas são afetados pelas decisões políticas. A política adotada pela EsSalud durante a administração Humala (2011) levou à interrupção de todos os ensaios clínicos na população pediátrica, contribuindo para que os ensaios fossem para o setor privado *"no nível central eles questionaram a pesquisa e depois deram a ordem de suspender todos os estudos". Os novas e os que estão em andamento. Criou uma confusão e uma imagem ruim entre os patrocinadores que até agora o Seguro não conseguiu se livrar, que a instituição não quer*

pesquisa. Isto foi corrigido após alguns meses, porém, em um período de quase dois anos esteve à deriva e o hospital optou por não aprovar nenhum novo estudo" (entrevista 3).

O processo de credenciamento dos CEPs exige que a administração das unidades de saúde se comprometa a apoiar o CEP e fornecer tudo o necessário para seu funcionamento, mas nos CEPs públicos isso não é cumprido *"A questão do credenciamento, além do ponto de vista administrativo, é um processo que nos mostra nossas deficiências e como melhorá-las, e é um processo que não só envolve o comitê, mas também todos os atores, e que inclui as autoridades de nossa instituição, e temos seu compromisso de ajudar, não só verbalmente, mas também por escrito" (entrevista 9).* Com poucas exceções, os CEPs públicos têm pouco apoio institucional *"No setor privado, tudo é mais rápido. Aqui, por outro lado, é uma série de tropeços após tropeços" (entrevista 3).*

Na realidade, o apoio institucional que os CEPs públicos recebem depende muito de quem detém o cargo de gerente (ver Anexo 2, Caixa 18). O apoio institucional determina se os CEPs possuem o equipamento e o espaço necessários, e até mesmo o acesso ao treinamento (Ver Anexo 2, Caixa 19).

Quando o CEP depende da boa vontade dos gerentes, existe o perigo de que eles percam sua independência. Um dos entrevistados, o presidente do CEP de um dos institutos públicos, declarou que a administração do hospital tem muita influência na forma como os ensaios clínicos são conduzidos na instituição (entrevista 8) e até mesmo na aprovação de protocolos *"No hospital regional eles tinham esse problema, e acho que como resultado disso seu comitê ficou inativo. Os membros demitiram-se. Aconteceu que havia um diretor que queria que fosse aprovado e o comitê havia dito que não iria aprová-lo, e no final eles disseram: "Eu vou aprová-lo". E como toda a documentação foi assinada pela diretoria no final... isso foi um problema. Em nossa instituição, pelo menos, isso não acontece. O comitê é independente, e isso também é importante para fortalecer o comitê, para que os membros não sejam coagidos" (entrevista 11).*

Outro entrevistado disse que por pensar de maneira diferente, ele foi removido de outro CEP e tentaram minar sua carreira profissional *"Não, e isso me custou muito pessoalmente porque até fizeram uma campanha para me tirar do hospital e tudo mais, porque eu era muito crítico" (entrevista 13).* Em outro caso, ao contrário do regulamento interno do CEP, a composição do CEP mudou quando houve uma mudança na gestão hospitalar *"o novo gerente decidiu desmontar o CEP, ele decidiu quem ficaria e quem sairia, e que cargos cada membro ocuparia" (entrevista 10).* Neste caso, foi uma retaliação pessoal e não teve nada a ver com o desempenho do CEP ou de qualquer um de seus membros. Este evento causou a demissão de outros membros que poderiam ter dado continuidade ao CEP (entrevista 10).

Por outro lado, os procedimentos administrativos das instituições públicas impedem os CEP de acessar em tempo hábil os fundos que eles mesmos geram através de taxas de revisão de protocolo, que são conhecidos como fundos intangíveis e que, de acordo com o Regulamento de 2017, devem reverter para o CEP. A falta de acesso aos fundos dificulta sua participação em conferências, treinamento ou compensação de custos de transporte para participantes de fora da instituição (Ver Anexo 2, Caixa 20).

Foi perguntado se a falta de apoio nas instalações da EsSalud poderia ser devida ao Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación ou IETSI [um órgão de gestão da EsSalud que administra, avalia e regulamenta pesquisas e tecnologias desenvolvidas em toda a instituição] “Em minha opinião, o IETSI tinha a boa intenção de regulamentar a pesquisa, mas seu principal erro foi considerar que a pesquisa é separada, e o trabalho de cuidado é outra coisa. Na minha opinião, os dois são um e o mesmo. Não se pode fazer trabalho de cuidado sem pesquisa e pesquisa sem trabalho de cuidado. Foi criada toda uma série de regulamentos que é um absurdo, uma perda de tempo, e a cada etapa há uma estagnação”. Este entrevistado está confundindo pesquisa com experimentação, este é um dos problemas quando se refere a ensaios clínicos com termos como estudo, programa... além do fato de que existem muitos tipos de pesquisa desde a teórica, básica até a aplicada, por isso esta afirmação deve ser considerada, embora pareça muito boa, errada, o Peru poderia oferecer um atendimento de saúde muito melhor sem um único ensaio clínico. Foi documentado que, em alguns hospitais da América Latina, os ensaios clínicos têm dificultado o atendimento médico.

Este entrevistado dá exemplos das dificuldades que os pesquisadores encontram ao lidar com contratos dentro da burocracia pública: “Por exemplo, nos contratos. O contrato é entre o patrocinador e o pesquisador. A instituição só recebe um visto ou toma conhecimento dele, mas há pesquisadores oncológicos que estão lá há meio ano a um ano e seu contrato está preso no escritório jurídico porque eles não lhe dão um passe, em outras palavras, é simplesmente guardado e eles lhes dizem “a vírgula está aqui, deveria estar aqui... Os tempos ou passos que foram estabelecidos, o que costumava ser assim, agora são duplos, e em cada um deles há um obstáculo e um obstáculo adicional. Uma maneira muito mais fluida deveria ser estabelecida, porque obviamente todos têm que nos regular; o patrocinador, o pesquisador e o comitê sabem que todos nós temos uma etapa regulatória, mas ela deveria ser fluida” (entrevista 3).

6.4. O CEP e os pesquisadores.

São os pesquisadores que mais pressionam o CEP a acelerar a revisão dos protocolos e seriam os pesquisadores os que mais protestariam se o CEP deixasse de existir, exceto no caso do CEP da ONG, onde é a ONG que mais pressiona.

Os pesquisadores que trabalham com ONGs são assalariados e seus benefícios econômicos não são afetados pelo número de projetos que lidam ou pelo número de pacientes que inscrevem. Nestes casos, a relação entre o pesquisador e o CEP é bastante boa: “Ótimo, porque há coisas que não estão claras nos documentos... e o investigador principal veio [à reunião do CEP] e nos explicou, fizemos perguntas e ficou mais claro. Eu acho esta prática muito boa porque nos permite estabelecer... às vezes ela remove muitos dos preconceitos que se tem, como todos nós viemos aqui trabalhando quase em estado de desconfiança. Um comitê de ética, penso eu, entra com um chapéu de desconfiança em relação a tudo” (entrevista 1).

Os CEPs públicos dizem que a relação com os pesquisadores é amigável, mas que eles são pressionados a acelerar os processos de revisão (entrevista 9) e em alguns casos até mesmo a

aprovar projetos (entrevistas 5 e 11). Quando o CEP rejeitou os estudos, a pressão dos pesquisadores foi suficientemente forte para que alguns deles cedessem, em alguns casos pensando erroneamente que o INS impediria o projeto de ir adiante (entrevista 11). Um entrevistado pensa que os CEPs públicos podem estar fazendo com que os pesquisadores partam para o setor privado (ver Anexo 2, Caixa 21).

O secretário técnico de um dos CEPs privado observou problemas com o desempenho dos pesquisadores e, em alguns casos, eles pararam o estudo, mas outros apenas passaram as informações para o INS ou não fizeram nada. *"Então fazemos a avaliação, um centro de câncer, percebemos que o investigador é um cara que não conhece o assunto ou não quer trabalhar. Esse cara tem um problema mental. Então começa a haver uma descontinuidade, reclamações, ufa, suspendemo-lo imediatamente, suspendemos [o ensaio clínico] e o enviamos para o INS. Foi assim que tivemos três"* (entrevista 4).

Isto não prejudicou a relação com os outros pesquisadores: *"Olhe para os pesquisadores que eu conheço, eles são muito cordiais comigo. Eu não sei se eles têm medo de mim ou se gostam de mim. A outra coisa é que às vezes eles não levam você em conta"* Este mesmo entrevistado disse que havia detectado problemas com outros pesquisadores e simplesmente passou as informações para o INS, que não fez nada (entrevista 4). Outro CEP privado que se deu conta de que um pesquisador estava fornecendo dados falsos teve uma resposta diferente *"Há sempre a tentação [de sancionar]... É uma das tentações do poder. O regulador oficial é o único que poderia fazer isso, mas não nos parece que não vai corrigir nada"* (entrevista 15).

No grupo focal com os médicos houve acordo quanto a que os CEPs se sentem sob pressão. *"Quando se fala em pesquisa para a indústria... o que se leva em conta é que há muita pressão da indústria para revisar projetos e cumprir com os requisitos de tempo que o Instituto Nacional de Saúde e a Diretoria de Medicamentos e Suprimentos provavelmente também estabelecem. Há esta situação, então, onde por um lado há pressão dos pesquisadores para fazer as coisas avançar e, por outro lado, é preciso manter a objetividade nas avaliações. A pressão está lá, às vezes você pode ser tentado a mover as coisas rapidamente e você tem que estar ciente de que devemos sempre traçar a linha lá. Há casos de pesquisadores que são, como disse o médico, especialistas em apresentar protocolos de pesquisa, todos nós sabemos muito bem disso. Você sabe quem eles são. Este pesquisador tem três, quatro, cinco, projetos industriais e sabe muito bem que esta pessoa tem um bom portfólio ou um bom financiamento. Portanto, ele vai exercer esse tipo de pressão. Essas são as pessoas que exercem mais pressão. Então é aí que você tem que saber, você tem que colocar os freios, e é difícil, é muito difícil quando você vê o pesquisador que está constantemente chamando, constantemente pressionando... espere, vamos manter nossa distância porque eu tenho que ser objetivo"*.

Outro médico-pesquisador *"Sim, há muita pressão. Os investigadores possivelmente recebem pressão do patrocinador, e os investigadores exercem pressão sobre o comitê de ética. Por exemplo, uma das justificativas que dão quando uma observação é feita: "mas este protocolo é multicêntrico, está em vários países e se o modificarmos... as observações que você fizer nos prejudicarão, não só a nós, mas pararão..."*. Muitas vezes as observações que fazemos foram

adiadas, mas outras vezes as modificações foram feitas, mesmo que seja um estudo multicêntrico, elas foram feitas... a modificação que solicitamos foi feita. Portanto, não é tão verdade que por estar sendo desenvolvido simultaneamente em vários países, e outros países já o estão aplicando, não podemos modificá-lo. Bem, em um daqueles estudos que demoraram tanto tempo que finalmente o patrocinador disse: "estamos nos retirando". E eles se retiraram, felizmente.

Embora em alguns países se espere que os CEPs treinem pesquisadores em ética, no Peru, nenhum dos CEPs treinam pesquisadores em ética em pesquisa. Um entrevistado comentou: "*Não, nós que às vezes conseguimos receber treinamento e olha lá*" (entrevista 6).

6.5. Relação do CEP com o INS.

O Regulamento de Ensaio Clínicos 2017 exige que todos os CEPs passem por um processo de credenciamento, que deve ser renovado periodicamente (a cada 3 anos). Anteriormente havia um processo de registro que tinha que ser recertificado a cada dois anos. Alguns disseram que o acompanhamento pelo INS durante este processo os ajudou muito (Ver Anexo 2, Caixa 22).

Entretanto, outros criticam que a nova regulamentação tornou as coisas muito burocráticas, enfatizando a forma e a semântica em vez do melhor funcionamento. "*O credenciamento foi atrasado porque o INS começou a fazer algumas observações sobre o regimento [interno do CEP]... essas observações foram corrigidas e depois veio uma segunda rodada de observações sobre o regimento. Então, o que estamos jogando? Você observa isso, eu o corrijo e depois você observa outras coisas novamente*" (entrevista 10) ou "*Agora, o INS é muito claro no regulamento que tem que haver uma renovação, e na minha opinião é incongruente porque como podemos renovar se não temos os recursos para preparar as pessoas?*" (entrevista 5). Mais críticas são transcritas no Anexo 2, Caixa 23.

Este processo nem sempre tem sido ordenado; alguns CEPs têm sido incapazes de aprovar protocolos de pesquisa durante meses, forçando os centros de pesquisa a aceitar projetos aprovados por CEPs externos, e gerando confusão sobre quem deve dar seguimento a eles: o CEP institucional ou aquele que aprovou o protocolo.

Os aspectos substantivos mais criticados são as características dos membros da comunidade, a burocratização dos processos e os períodos de renovação. Alguns entrevistados também estão surpresos que aqueles que ocupam cargos administrativos não possam fazer parte do CEP. "*Agora, por exemplo, vejo o que o INS está fazendo [para o credenciamento]... eles estão homogeneizando tudo, mas com vírgulas; não há respeito pelas idiossincrasias do país. Nós, aqui, a costa é totalmente diferente do altiplano, e o altiplano da selva; não podemos homogeneizar tudo e é isso que está acontecendo com o credenciamento que está sendo feito*" (entrevista 14).

Nas palavras do secretário técnico de um CEP privado, "*tenho uma atitude crítica permanente em relação ao INS porque me parece que eles não estão trabalhando como eu acho que deveriam. Porque acho que o INS; claro que acho que a parte regulatória é fundamental, é a parte central, mas acho que... a regulamentação deveria ser mais adaptável a um processo que seja mais sustentável. Acho que o que devemos enfatizar são os pesquisadores, porque há pesquisadores que*

vazam [ou seja, há pesquisadores que não deveriam estar fazendo ensaios clínicos] e isso não é bom" (entrevista 4).

Vários entrevistados mencionaram importantes obstáculos para a renovação dos membros do CEP (entrevista 3 e 4); além da falta de candidatos, eles destacam a falta de recursos para preparar possíveis substituições. Por exemplo, os membros do CEP devem agora ter feito um curso de ética e um curso de boas práticas clínicas, o que reduz o número de candidatos elegíveis (entrevista 4), e o fato de todas as informações serem informatizadas também requer mais trabalho por parte dos avaliadores e tornará mais difícil a renovação dos membros (entrevista 11).

E um dos entrevistados expressou preocupação de que os prazos de renovação impedirão o recrutamento de pessoas bem treinadas e experientes "*Neste momento, temos que partir, estamos lá há muitos anos e, de acordo com o Regulamento que acaba de ser aprovado, temos que começar a partir, e não vejo particularmente que as pessoas que restam ainda estejam preparadas*". *E isso é um risco. Em minha posição de pessoa muito atenta aos cuidados dos participantes, vejo um grande risco porque talvez o objetivo do comitê de defender os interesses, a vida e o bem-estar das pessoas se perca; não quero dizer que eles não queiram, é claro, graças a Deus em nosso país há muita sensibilidade, mas a competência não se ganha através de um curso de dois ou três dias [nossa ênfase], a competência se ganha através da experiência de ter revisado muitos protocolos e ter conversado muito, e isso me preocupa. Isso me preocupa porque há muitas pessoas muito boas que querem apoiar, mas que precisam aprender e é muito mais fácil dizer-lhes por experiência 'este é o caminho e este será o outro, ele se manifesta desta forma, tivemos casos como este'. Isso não vai acontecer no futuro e isso me preocupa*" (entrevista 5).

Vários entrevistados solicitaram mais feedback do INS, e disseram que sentiam falta das reuniões de CEPs anteriores, onde também receberam treinamento; e gostariam de ter a possibilidade de trabalhar em rede. Ver Anexo 2, Caixa 24.

7. Pontos fortes e fracos dos CEPs

7.1. Pontos fortes do CEP

Um CEP considerou sua maior força como sendo sua multidisciplinaridade, enquanto dois CEPs destacaram a motivação e independência na tomada de decisões; já os CEPs privados se referiram ao apoio institucional e ao fato de sua formação ser promovida (entrevista 4 e 14).

"Multidisciplinaridade, acho que é fundamental ter visões e pessoas diferentes envolvidas e com muito entusiasmo para desenvolver ética ou bioética na pesquisa". É uma grande força" (entrevista 9). Outro entrevistado disse: "*Pelo lado positivo, o comitê sempre foi diversificado, homens e mulheres; médicos, enfermeiros, advogados, administradores, algum tempo atrás tivemos um teólogo, houve um tempo em que havia um ombudsman... um farmacêutico, um psicólogo; havia um pouco de tudo. Éramos três médicos. Doze é o número total de membros, seis são membros titulares e seis são substitutos. ...Portanto, nesse sentido, para os médicos, a visão dos não-doutores foi extremamente interessante. Como eu disse, este homem que é da associação*

dos hemofílicos, o outro que era teólogo, o outro que era advogado; eles discutiram por que isto e por que aquilo. Muito interessante, muito interessante" (entrevista 10).

Dois CEPs mencionaram que seu maior ponto forte era a motivação e treinamento de seus membros *"as pessoas estão muito motivadas". Você pode ver se eles querem estar ausentes, eles não querem. Nós saímos [às duas e meia da tarde], terminamos aqui, deixamos os negócios inacabados e ninguém se mexe. [risos]. Ninguém sai com pressa, mesmo aqueles que não estão aqui se comunicam pelo Skype" (Entrevista 12).*

"[Agora] os membros que estão sentados no comitê estão muito mais envolvidos. Antigamente, havia muitos membros [cuja] participação era muito pobre. Eles não participavam das reuniões, não revisavam os protocolos... [Entrevistador: Agora há mais comprometimento]... Acho que sim, também houve mais interesse em treiná-los. Agora todos os membros têm treinamento básico em ética. A instituição até pagou por cursos virtuais, por exemplo, de Cayetano Heredia [uma universidade privada que produz muitos ensaios clínicos]. Além do fato de que é um requisito para o credenciamento. É melhor para o membro do comitê ter apoio cognitivo quando ele vai revisar algo...para saber por que ele tem que revisar, como é importante que nós cumpramos certas coisas no regulamento; que um protocolo, por exemplo, não seja realizado sobre uma população vulnerável...é importante ter estes conceitos. Portanto, agora o comitê é formado por pessoas que têm conhecimento em ética, algum grau de conhecimento em ética, eles têm a vontade de fazer essas revisões. Alguém que queira fazê-lo o fará melhor do que alguém que se sinta obrigado a fazê-lo (Entrevista 11).

Eles também apontam como um ponto forte o fato de que as decisões do CEP são independentes da administração da instituição onde eles estão localizados (entrevista 2). *"Acho que de certa forma nos deu muita independência na tomada de decisões, não é que tenhamos que pedir permissão à gerência para emitir este ou aquele parecer em relação a um ensaio clínico.... A direção não é a que finalmente nos diz: 'Ei, por que você não aprovou, eu vou aprovar'. Porque isso já aconteceu em outras entidades" (entrevista 11).*

7.2. Pontos fracos do CEP

Os pontos fracos incluem a falta de compromisso e tempo dos membros do CEP; apoio institucional insuficiente; dificuldades em recrutar novos membros; não ter controle sobre o orçamento e não poder usá-lo para compensar membros externos e mantê-los treinados; e falta de especialização em algumas áreas clínicas, na metodologia de ensaios clínicos e em farmacologia (ver Anexo 2, Caixa 25).

8. Qual é a finalidade das CEPs e da pesquisa no Peru?

Em algumas entrevistas, a conversa levou à discussão de dois cenários: o que aconteceria se os CEPs deixassem de existir, e dado que, em todos esses anos de funcionamento, os CEPs rejeitaram muito poucos estudos, para que servem os CEPs?

A maioria dos respondentes a estas perguntas disse que se o CEP desaparecesse outro seria formado, ou os pesquisadores procurariam outro CEP para aprovar seus projetos. Aqueles que mais protestariam seriam os pesquisadores; os patrocinadores não seriam muito afetados porque o número de pessoas recrutadas no Peru é relativamente limitado. Como veremos, todos os entrevistados pensaram que os CEPs permitem a promoção da pesquisa no país e contribuem para uma melhor proteção dos interesses dos participantes.

8.1. O que aconteceria se o CEP desaparecesse

Em geral, os entrevistados acreditam que os pesquisadores e as instituições onde a pesquisa é feita mais protestariam se o CEP desaparecesse. Eles não acreditam que a indústria seria prejudicada porque o Peru contribui com relativamente poucos pacientes para os ensaios clínicos. Alguns entrevistados dizem que os CEPs deveriam existir, quer trabalhem ou não, porque estão em todo o mundo, e são reformáveis. Um entrevistado é a favor dos CEPs privados porque os CEPs públicos não têm recursos para funcionar; mas outro entrevistado, curiosamente do mesmo CEP, disse que enquanto você puder submeter o mesmo projeto a vários CEPs até encontrar um que o aprove, será difícil para os CEPs cumprirem seus objetivos. Vale lembrar que, no Peru, as instituições públicas exigem que os protocolos sejam aprovados por seus próprios CEPs. Ver Anexo 2, Caixa 26.

8.2. Utilidade do CEP

A opinião geral é que, dado que há pouco orçamento nacional para pesquisa, os CEPs servem para educar pesquisadores e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa no Peru. Além disso, são necessários ensaios clínicos para garantir que os medicamentos sejam eficazes na população peruana. Alguns CEPs reconhecem que tiveram que criar toda uma infra-estrutura que precisa ser amortizada, mas não acreditam que tenham se tornado um instrumento da indústria (ver Anexo 2, Caixa 27).

"Eles [a indústria] têm interesse em fazer suas próprias coisas e que nós aproveamos seus estudos, mas também temos interesse em garantir que se o medicamento chegar aqui no país, ele seja comprovadamente eficaz. De que nos serve se fizerem pesquisas no exterior que mais tarde sejam vistas ou comprovadas aqui como ineficazes para nossa população? Temos interesse em proteger nossa comunidade, mas não apenas na forma como eles entram no estudo, que é uma parte extremamente importante, mas também que os resultados dos medicamentos que chegam a este país sejam eficazes e eficientes para nossa população. É claro que também temos interesses, não é que eles só tenham interesses" (entrevista 5). Esta resposta pressupõe que as amostras de pacientes peruanos permitirão análises e conclusões a nível de país; seria interessante explorar se os pesquisadores ou o INS já tiveram acesso aos resultados dos ensaios realizados no país. Além disso, a grande maioria dos medicamentos utilizados no país não foi testada no Peru.

Um dos entrevistados foi muito categórico e disse que não se pode esperar que os CEPs cumpram a tarefa que lhes foi atribuída: garantir a proteção dos sujeitos "[Entrevistador] Há

peças que dizem que os comitês de ética não filtram realmente nada, que acabam sendo os peões da indústria, que permitem que o pesquisador permaneça calmo e faça as barbaridades que quiser e que a indústria também diz que o comitê de ética aprovou...[Entrevistado:] E por que, digamos, aqueles que deveriam assumir isso querem dar a responsabilidade a um grupo de voluntários que dedicam seu tempo... Por quê? Por quê? Não é o lugar deles" (Entrevista 15).

Os participantes do grupo focal destacaram os benefícios de ter um CEP. *"Vamos ver... que não devíamos existir porque a indústria sempre consegue o que quer". [Moderador]: Basicamente, sim. Que o CEP não faz muito bem]. E isso não serviria de muito. O papel do comitê é fundamentalmente cuidar dos direitos dos pacientes e da defesa dos mesmos. Essa é a sua função, não a indústria, não o resto... Como você consegue isso: revisando e fazendo as observações que precisam ser feitas. Se as observações não forem esclarecidas de alguma forma coerente, prudente e razoável, então é aí que elas ficam, não é mesmo? E os laboratórios obedecem às correções que têm estas características, eu diria... começa-se a pensar, é bom ou não é bom ter ensaios clínicos sendo desenvolvidos em um hospital. E encontramos muitos benefícios, independentemente do que possa ou não significar para o paciente ter ou não ter um medicamento...". Para esta pessoa, um ensaio também: "...melhora o desempenho daqueles que começam a trabalhar neste campo, é incrível, porque você vê como os jovens que estão começando a se desenvolver, eles começam a ter mais importância em tomar melhores notas nos registros [clínicos], algo que é tão difícil de conseguir com um padrão, eles aprendem a fazer tudo da maneira mais difícil [pela força] porque os protocolos são tão rigorosos...sim, há benefícios de todos os tipos". Ele termina reconhecendo que: "O problema é que isso é algo secundário... mas a longo prazo, somando tudo isso, ele serve à instituição e eventualmente espalha a idéia de boa pesquisa. Há o risco que você diz, mas... acho que o resultado é mais positivo...".*

9. Propostas de fortalecimento

Nesta seção descrevemos as estratégias sugeridas pelos entrevistados para fortalecer seu CEP, e suas respostas a algumas das propostas dos pesquisadores:

9.1. Estratégias para o fortalecimento do CEP propostas pelos entrevistados

9.1.1 Reforçar a liderança do INS . Houve um acordo de que a liderança do INS precisa ser fortalecida, e três dos entrevistados apontaram que os conflitos de interesse e a corrupção no INS precisam ser erradicados antes de tudo: "O que eu também vejo aqui é que quando não há ética nas autoridades de tomada de decisão, o que fazemos no campo, se essas autoridades receberem documentos bem preparados, eles os colocam na cadeia, eles os descartam. Temos exemplos aqui. A lei de testes foi alterada por um ministro, com um chefe (ele se refere àquele que era diretor do INS), em benefício deles. Se eu sou um ministro, não posso continuar com os ensaios [referindo-se a um ministro que fez muitos ensaios clínicos]. Então mudamos a lei e eu posso continuar ganhando meus 10.000 ou 15.000 dólares além do que eu ganho. Isso é ético? Todos sabiam disso e o mudaram, porque ele também foi ajudado por uma pessoa do órgão regulador nacional. Quem poderia fazer alguma coisa a respeito? Ninguém, porque eram as mais altas autoridades"

(Entrevista 12). Se o INS não exigir o cumprimento dos regulamentos nacionais e internacionais, não deve ser surpresa que os CEPs permitam que pesquisadores e centros de pesquisa que não cumpram com os requisitos estabelecidos pelo INS continuem a conduzir ensaios clínicos (Entrevista 4); ou não assumam a responsabilidade de proteger os participantes (Entrevista 15).

Vários entrevistados disseram que o INS deveria exigir que as instituições apoiassem seus CEPs, permitir-lhes controlar suas finanças e lembrar-lhes que os CEPs deveriam gozar de total autonomia. Eles também gostariam que o INS mudasse sua abordagem aos CEPs e, em vez de exigir o cumprimento de regras burocráticas, simplificasse a burocracia, dialogasse mais com os CEPs e ajudasse os CEPs a fazer melhor seu trabalho, incluindo uma revisão dos regulamentos que são incompatíveis com a administração pública.

Um aspecto importante é que o INS apóia as decisões dos CEPs ou, se não, se comunica com eles para esclarecer contradições. Como vimos, alguns entrevistados sentiram que ao avaliar protocolos, investigadores e sites de pesquisa, o INS tem sido mais laxo do que seus CEPs, deixando alguns CEPs se sentindo sem poder. Vários CEPs mencionaram a necessidade de um melhor treinamento de seus membros e disseram que o INS poderia fazer melhor uso da tecnologia para treinar aqueles que não podem viajar ou pagar as mensalidades (entrevista 5). (Ver Anexo 2, Caixa 28).

9.1.2 Gerenciamento de eventos adversos. Os CEPs têm dificuldades para processar informações sobre eventos adversos, e alguns pensam que a DIGEMID e o INS poderiam ajudá-los "*Penso que há uma falta de melhor divulgação do que deve ou não ser classificado como um evento adverso; é uma tremenda burocracia na DIGEMID e também no INS. Não sei se o INS vai ler ou não. Tivemos o trabalho de lê-los e percebemos que são coisas que não têm nenhuma implicação. Acho que é aqui que precisamos analisar mais de perto como este monitoramento de eventos adversos está sendo feito. De repente no INS eles simplesmente os agarram e dizem ah sim, obrigado e adeus, eles se poupam ao trabalho*" (Entrevista 1).

Esta dificuldade foi expressa por membros de CEPs de outros países. No caso do Peru, a regulamentação exige que os eventos adversos nacionais e internacionais (CIOMS) sejam comunicados aos CEPs e ao INS. Entretanto, a quantidade de informações que essas entidades recebem é enorme e difícil de interpretar. Em geral, os CEPs lêem as informações, mas muitas vezes seguem as recomendações do investigador ou patrocinador. Esta é uma questão que merece mais escrutínio a nível internacional. No caso do Peru, poderia ser considerado se a ANM pode contribuir para melhorar a análise e a interpretação dessas informações.

9.1.3 Mudanças regulamentares. Alguns entrevistados são da opinião que **os CEPs não devem aprovar protocolos de sua própria instituição** [nossa ênfase]. Nas palavras de um entrevistado "*Creio, em primeiro lugar, que o comitê de ética não deve rever os ensaios clínicos de sua própria instituição, pois existe um conflito de interesses. Se o INEN revisa os ensaios clínicos do próprio INEN, o que ele vai revisar, se [a universidade] Cayetano revisa os ensaios clínicos de Cayetano... deveria ser outro, não o mesmo. Não posso ir contra a minha instituição, deveria ser outra pessoa a revisá-los*" (entrevista 13). Ficamos impressionados com o fato de que

todos os membros de CEPs públicos disseram que não aceitam protocolos aprovados por CEPs externos à instituição, exceto o presidente do CEP de um instituto público, que disse que seria interessante se o INS aprovasse um regulamento exigindo que eles os aceitassem (entrevista 8). O problema é que quando qualquer CEP pode aprovar um protocolo, existe o perigo de que os padrões dos CEPs sejam enfraquecidos.

Um dos entrevistados também disse que as áreas físicas onde os ensaios clínicos são realizados devem ser claramente separadas do resto do hospital para evitar dar prioridade aos participantes do ensaio quando os recursos são escassos: *"E se eu tiver uma cama disponível daquelas que são distribuídas para, digamos, para o câncer de mama? E tenho um paciente que não está no protocolo e outro paciente que está no protocolo; e ambos têm uma emergência, eles precisam de uma cama. E eu sou o médico assistente e, ao mesmo tempo, o médico investigador, a quem eu dou a cama? Aquele do protocolo. Portanto, não posso ser um médico assistente e um médico investigador ao mesmo tempo. Não deveria existir um médico tratante que seja médico pesquisador"* (Entrevista 13). Entretanto, em um hospital público eles disseram que não sabiam se isso acontecia em seu hospital, e pensaram que não era um problema porque recrutam poucos participantes por ensaio clínico *"Eu não sei". Eu não sei se isso acontece com alguns dos protocolos. Por exemplo, se a Oncologia em seus processos internos facilita o acesso a exames antes, a seus próprios pacientes, não sei se isso acontece... O que eu sei e posso falar é que muitas vezes foi solicitado através do centro de pesquisa [para] terceirizar, por exemplo, a ecocardiografia ou a ressonância magnética, porque aqui eles não puderam cumprir os prazos necessários para cumprir precisamente o prazo. Eu sei que sim. Sei que o centro de pesquisa, o pesquisador, juntamente com o patrocinador, pediu que estes testes específicos fossem feitos no exterior porque não conseguiram chegar a tempo porque a espera era muito longa. O que me leva a pensar que... não foi feito..."* (Entrevista 10).

Eles também sugeriram que, dada a falta de recursos dos CEPs públicos, o INS deveria conduzir as entrevistas com os participantes dos ensaios clínicos (entrevista 5). Outras regulamentações que devem ser reconsideradas são as características dos membros da comunidade (ver abaixo) e os períodos de renovação dos membros, para que os substitutos possam ser adequadamente treinados.

9.1.4 Trabalho em rede coordenado pelo INS. Um entrevistado anseia pelas reuniões mensais organizadas pelo INS e gostaria que elas fossem retomadas *"Agora somos como uma ilha. Porque eu realmente sentia que fazíamos parte de uma rede do INS e que estávamos em constante comunicação com o INS, sobre todas as mudanças, as dúvidas, as controvérsias, havia isso; eu o senti e o experimentei. Acho que isto deveria ser retomado"* (Entrevista 2).

Outros entrevistados estão interessados na comunicação entre os CEPs para trocar opiniões sobre protocolos, especialmente quando pensam que devem rejeitá-los, que é quando recebem muita pressão dos pesquisadores: *"Pedimos ao INS por isso em várias ocasiões, que haja um mecanismo de comunicação entre todos os comitês para que saibamos se foi ou não aprovado, ou se houve certas observações sobre um determinado estudo, e que talvez possamos trocar informações entre nós de forma confidencial: veja, isso não é apropriado nesta instituição, mas*

pode ser feito em outra, dependendo do grupo de perfil das pessoas que vão ser incluídas. Não existe tal comunicação. E quando simplesmente reprovamos cegamente e eles nos reclamaram, dizendo "O quê! Tal e tal comitê aprovou" (Entrevista 5).

"Acho que é importante comunicar. E este é o meu ponto mais básico. Pode haver estudos que não foram aprovados aqui por causa de certas coisas, e outros comitês que não levaram em conta certos detalhes podem aprová-los. Encontramos esta falha e outras não, mas se eles obtiverem as informações que não aprovamos, eles as revisarão com mais cuidado" (Entrevista 5). "Seria importante que se trabalhasse em rede "para trocar conhecimentos". Seria até importante saber se talvez esta pesquisa já tenha sido aprovada em outra cidade, por que foi aprovada se não vai ser aprovada aqui, por exemplo. Sim, seria importante, seria benéfico" (Entrevista 11).

9.1.5 Representante da comunidade. A nova regulamentação peruana exige que o representante da comunidade seja uma pessoa não relacionada com as ciências médicas, sem conhecimentos neste campo e próxima das características de potenciais participantes de ensaios. Como vimos acima, isto não foi particularmente bem recebido pelos CEPs, e um psicólogo que faz parte de um CEP e que veio como representante da comunidade forneceu as seguintes recomendações para a seleção e treinamento do representante da comunidade.

"Eu acho que, sim, é preciso ter muito cuidado com o perfil para trazer ou convidar uma pessoa [da comunidade] para um comitê. Dentro do perfil, a capacidade de comunicação será muito importante. Alguém que se sente livre para dizer o que pensa. Há pessoas que são muito reservadas e que podem entender muito do que está acontecendo lá, mas por causa de sua timidez ou introversão não deixam que seus pontos de vista sejam conhecidos, e isto é um pouco um perfil psicológico das pessoas. Por outro lado, seu treinamento deve ser intenso, muito intensivo, porque se não lhes forem dadas todas as ferramentas, não se sentirão capazes de falar de forma horizontal com os outros membros" (entrevista 5). Ela acrescenta: "O perfil, eu quero ser mais direto, o nível de comunicação é básico. O fato de esta pessoa se sentir parte ou cuidada pela instituição em que se encontra, de ter um conhecimento mínimo do que são seus direitos, isto é básico. O fato de eles se sentirem identificados com os problemas daquela instituição vai ajudar muito. Só estas três coisas, ela não tem que fazer um curso de bioética com diploma, não, não. Para mim, a Lei Geral de Saúde é muito importante, porque fala da dignidade, do cuidado e do bem-estar da pessoa; são coisas que precisam saber especialmente para que possam defender seus próprios pontos de vista" (entrevista 5).

9.1.6 Registro de protocolos rejeitados. Vários entrevistados concordaram que deveria haver um registro de protocolos rejeitados que fosse acessível aos CEPs.

9.1.7 Apoio institucional com recursos humanos, incentivos e autonomia para administrar o orçamento. Todos os CEPs têm dificuldades em recrutar membros de CEPs. Um entrevistado contribuiu com a idéia de que não devem ser profissionais com trabalho clínico que formam os CEPs, mas que jovens clínicos devem ser recrutados para esta tarefa *"O problema é ter um fardo e deixar de fazer o que você está fazendo como médico assistente. Isso é outra coisa [o que significa que é outro problema]). Teriam que ser pessoas que fossem especificamente recrutadas. Se você*

já tem 20 anos trabalhando como médico assistente, é muito difícil para você sair, é por isso que estamos promovendo a contratação de jovens que querem trabalhar nesta área" (Entrevista 6). Ele também pediu pessoal especializado em realizar inspeções *"O que nos interessaria é ter pessoal designado para as mesmas inspeções". Ter alguém cujas funções envolvam realizar inspeções"* (Entrevista 6). Este entrevistado faz parte de um CEP público e, embora não lhe tenhamos perguntado, assumimos que ele se refere a empregos remunerados.

Nenhum dos CEPs que participaram deste estudo controla seus orçamentos, mas como vimos, os CEPs privados, incluindo aqueles pertencentes a ONGs, podem mobilizar todos os recursos necessários para se reunir, conduzir a supervisão e, em alguns casos, até mesmo facilitar a educação e treinamento contínuos para seus membros. O secretário técnico de um CEP de uma ONG observou que é importante que a renda do CEP, e eventualmente a remuneração de seus membros, não dependa dos protocolos que avalia, pois baixaria os padrões de revisão *"Devido à rapidez com que foi aprovado, devido à facilidade com que foi aprovado, devido a todos os benefícios que o dinheiro traz"* (entrevista 14).

Como vimos, membros de CEPs públicos reclamam que não têm o que precisam para funcionar corretamente e exigem mais controle sobre seus orçamentos para ao menos compensar os representantes da comunidade e oferecer refrescos quando a reunião é convocada na hora do almoço ou dura várias horas. Eles também pensam que os gerentes devem considerar as horas que dedicam ao CEP como parte de sua carga de trabalho, e devem exigir que os gerentes intermediários facilitem a participação de seus subordinados nas reuniões. Alguns comentam que alguns membros do CEP deveriam se especializar em fazer as supervisões. Ver Anexo 2, Caixa 29.

Embora o novo regulamento exija que os chefes das instituições públicas se comprometam a apoiar os CEPs, eles nem sempre o fazem, dependendo, em grande parte, de quem está no cargo. Seria necessário considerar se os líderes das instituições públicas têm interesse em fazer pesquisas dentro de suas instalações, ou se preferem recrutar no setor público e fazer pesquisas clínicas no setor privado. O problema aqui é que os líderes das instituições públicas mudam e os líderes entrantes podem ter a visão oposta.

9.1.8 Treinamento. Vários entrevistados mencionaram que uma boa maneira de fortalecer os CEPs é oferecer treinamento, tanto em aspectos metodológicos quanto éticos (ver Anexo 2, Caixa 30).

De acordo com uma entrevistada, os planos de treinamento para membros do CEP, incluindo membros da comunidade, são muito limitados e ela faz as seguintes sugestões *"Eu acho que o treinamento, além do Regulamento ou do Manual de Procedimentos e Boas Práticas Clínicas, que determinam como devemos fazer nosso trabalho, também precisamos treiná-los para ler, ou pedir-lhes que leiam a Declaração Universal dos Direitos Humanos e Bioética, que é um documento extraordinário para mim, que resume os valores, como se deve lidar com a integridade, a confidencialidade, todos esses aspectos que são tão importantes. Porque, nesse nível, alguns aspectos importantes também podem ser negligenciados. E se esta pessoa não tem a capacidade de se abrir e dizer: 'olhe doutor, explique-me o que eu não entendo ou porque estas pessoas estão*

envolvidas nesta pesquisa, que me parece perigosa', e nos levar a pensar, podemos criar situações em que esta pessoa pode se sentir desconfortável, tomada muito superficialmente e não valorizada..." (entrevista 5).

9.1.9 Como motivar os pesquisadores. Alguns entrevistados observaram que muitos pesquisadores são motivados por aspectos econômicos e não por pesquisa e descoberta. Um entrevistado não vê isso como um problema e o justifica: *"Na verdade é uma questão complicada... ser médico significa uma pessoa que estudou por muitos anos e terá que continuar estudando durante toda sua vida, para prestar um serviço e que esse serviço deve responder às suas necessidades porque quando for médico já é casado, já tem filhos, tem que mandá-los para a escola. Portanto, há necessidades. A sociedade exige que você tenha um carro, onde você tem que morar, como você tem que se vestir, todas essas coisas"* (Entrevista 15).

No Anexo 2, Caixa 31 podem ser lidas expressões de preocupação dos membros do CEP sobre a motivação dos pesquisadores. Um entrevistado diz que os membros do CEP poderiam influenciar os pesquisadores, mas provavelmente isso está além deles.

9.2. Reações às propostas de fortalecimento feitas pelos entrevistados

Os pesquisadores utilizaram as entrevistas finais para coletar feedback sobre algumas de suas propostas de fortalecimento dos CEPs que surgiram durante o curso do estudo.

9.2.1 Profissionalização dos CEPs. Parece que os conflitos de interesse são generalizados e afetam o desempenho dos CEPs públicos e privados, e até o momento ninguém sugeriu estratégias para gerenciá-los. Além disso, a maioria dos CEPs tem dificuldades em recrutar e manter membros qualificados, seu funcionamento depende do altruísmo de seus membros e nem sempre têm membros qualificados para fazer uma boa avaliação ético-científica, especialmente quando se trata de ensaios clínicos com desenhos inovadores.

Diante deste cenário, os pesquisadores perguntaram se não seria melhor delegar a revisão científica e ética dos ensaios clínicos aos CEPs profissionalizados, que poderiam estar operando em nível nacional ou internacional. Uma vez que tal CEP "profissionalizado" aprove um protocolo, o CEP institucional pode decidir se quer ou não conduzir o ensaio em suas instalações e, se o autorizar, é responsável pela supervisão, com monitoramento mais próximo dos investigadores e pacientes, o que não duplica o que os monitores da indústria e as inspeções do OGITT fazem. A supervisão institucional do CEP se concentraria mais em aspectos éticos, tais como a verificação da compreensão do consentimento livre e esclarecido, a adesão do paciente ao protocolo - verificação de que eles não usam outros medicamentos ou profissionais de saúde durante o ensaio - gerenciamento adequado de eventos adversos, garantia de tratamento adequado de populações vulneráveis, etc.

A maioria dos entrevistados concordou com esta proposta: *"Penso que seria ideal que os comitês fossem independentes, supertreinados e dedicados exclusivamente a este trabalho e que prestassem o serviço, neste caso, às instituições que pagam, que subsidiam". Eles não estão*

contaminados" (Entrevista 4). Outro entrevistado comentou: *"Acho que é a primeira vez que ouço esta idéia, mas seria melhor... procurar estas pessoas e prepará-las profissionalmente, porque os comitês de ética, exceto para uma ou duas pessoas que são treinadas, o resto é apenas boa vontade"* (Entrevista 13).

Um entrevistado concordou, mas sentiu que talvez os próprios CEPs existentes pudessem se especializar em certas patologias: *"Eu acho que é uma boa proposta. Por um lado, isso, e simplesmente uma pequena equipe que faria a avaliação do ensaio com acompanhamento, mas profissionais de diferentes especialidades que são as mais frequentes, nós teríamos que ver. Seria muito interessante. De repente o mesmo comitê, mas para ensaios diferenciados"* (Entrevista 12).

Dois entrevistados discordaram. O secretário técnico do CEP de uma ONG se opôs totalmente: *"Então não seria mais um comitê porque teria alguém para emendar o comitê, o supra. O nível local perde sua autonomia"* (entrevista 14). Além disso, ele pensou que se o pagamento desses "CEPs profissionalizados" fosse centralizado em uma entidade governamental, logo surgiriam conflitos de interesse *"Mas colocando, por exemplo, que fosse o Ministério o encarregado de apoiar os comitês e o dinheiro dos pagamentos da revisão fosse diretamente para o Ministério, ele não viria para o comitê. É o ministério que apoiaria o comitê. Portanto, se houver um pagamento, então o comitê é profissionalizado. Isso poderia funcionar ou você acha que também haveria um conflito de interesses?"* (entrevista 14). O presidente de um CEP privado foi contra a idéia com o argumento de que não é uma decisão que o Peru tem que tomar, mas que as organizações internacionais têm que decidir: *"Há uma tendência para a profissionalização, então. Os comitês deixariam de ser entidades voluntárias... Acho que ainda não há poder suficiente lá, e tem que ser mais alto. Devem ser as organizações internacionais dedicadas a isso que devem motivar... porque de outra forma eu vejo isso como muito difícil. Estamos simplesmente colocando a responsabilidade sobre aqueles que não a têm e não vamos conseguir nada"* (entrevista 15).

Os médicos que participaram do grupo focal expressaram discordância de que a responsabilidade pelo que acontece em cada instituição médica cabe ao diretor do hospital e, em vez disso, propuseram revisões conjuntas por vários CEPs simultaneamente, mas alguns estavam relutantes porque isso poderia inibir a participação do representante da comunidade (ver Anexo 2, caixa 32). No final, concluiu-se que poderia ser feita uma avaliação centralizada, *"mas isso não impede que seja revisado à moda antiga, pelo CEP local"*. A proposta não era que um comitê local não aprovasse o ensaio, mas que a revisão científica do protocolo fosse feita por profissionais especializados em metodologia, estatística e patologias específicas.

9.2.2 Aumento do contato com os pacientes. Muitos participantes de ensaios clínicos desconhecem que existe um CEP que visa defender seus interesses, e não podem recorrer a ele quando precisam dele. Por outro lado, reconhece-se que os participantes ou não compreendem os formulários de consentimento livre e esclarecido, ou os assinam porque confiam em seu médico, ou porque a pessoa que obtém o consentimento livre e esclarecido exagera os benefícios da participação no ensaio clínico e diminui os riscos, inconvenientes e obrigações que o participante adquire ao se inscrever no ensaio. Também foi documentado que quando os participantes não estão cientes de suas obrigações, eles podem se expor a riscos desnecessários usando plantas medicinais

ou outros produtos farmacêuticos, ou vendo outros profissionais de saúde sem informar o investigador [o que também afetaria a qualidade dos dados coletados].

Neste contexto, os pesquisadores exploraram se os membros do CEP estariam dispostos a ter um contato mais próximo com o paciente, por exemplo, reunindo-se com eles antes ou durante a assinatura do consentimento para garantir que compreendessem os riscos e obrigações que estão assumindo; e se estariam dispostos a se reunir regularmente com alguns deles para verificar se aderem ao protocolo e não correm riscos desnecessários. Todos os entrevistados concordaram que as entrevistas com os participantes seriam muito valiosas. *"Acho interessante. Seria bom"* (entrevista 12). *"Penso que entrevistar pacientes seria muito valioso"* (entrevista 8). *"Interagindo mais com eles e assegurando que os processos que estão escritos estão realmente acontecendo"* (entrevista 9).

No grupo focal de representantes da comunidade, um participante disse: *"Há três coisas. Uma delas é a informação que deve ser dada à pessoa que vai participar da pesquisa. O acompanhamento é a segunda parte, e a terceira é que a responsabilidade é compartilhada. Os mecanismos de acompanhamento devem ser estabelecidos..., mas também a supervisão e vigilância. É necessária uma certa vigilância para garantir que os resultados da pesquisa sejam ótimos. Talvez esteja bem, ele já assinou o termo de consentimento livre e esclarecido, ele já veio para fazer os testes, eu lhe darei algo para beber e até a próxima vez. Não, talvez não seja assim. Talvez seja necessário estabelecer mecanismos de acompanhamento que também tenham o efeito de controle. Estou imaginando situações ideais... mas há uma coisa fundamental, que é que o trabalho não está sendo feito a partir de uma perspectiva holística, mas apenas a partir de uma perspectiva focal. Isso é válido, é válido, mas não está completo"*.

Todos os participantes deste grupo focal disseram que gostariam de conversar com os pacientes antes de se inscreverem no ensaio clínico e em vários momentos durante o ensaio clínico, e apontaram que isto não deveria ser feito no local da pesquisa, mas nos escritórios do CEP. Um participante disse que *"uma temporada, iríamos ao site de pesquisa e conversaríamos com os pacientes que estavam esperando... 'Senhor, nós diríamos, você tem que ir ao site de pesquisa'. Senhor, dizemos que o senhor tem seu cartão, que é seu pesquisador. Qual é o nome de seu investigador, qual é o nome de seu protocolo". Há pessoas, às vezes, que não sabiam. Tivemos que descobrir. Eles não tinham um cartão, onde eles verificavam. Portanto, essas visitas inesperadas deram resultados, mas você tem que aparecer assim, surpreendentemente. Não os avise, porque se você os avisar, eles já estão preparados*.

Um participante comentou que era necessário especificar como este acompanhamento seria realizado: *"Para buscar ou imaginar procedimentos de acompanhamento, insisto, de educação social, e quando falamos de educação social introduzimos a participação da família, a observação do ambiente, os fatores externos e também fornecemos ao paciente os elementos aos quais ele pode recorrer em casos de emergência, em casos de confusão; mas não para imaginar o paciente como sozinho, único, solitário, mas o paciente em seu ambiente familiar. O paciente, para o melhor ou para o pior, sempre se reportará à família. Ele vai informar com quem socializa, e com quem*

socializa tem que ser informado sobre como reagir. Aí reside um pouco, talvez nossa supervisão, de apenas olhar para o paciente e não olhar um pouco mais para os lados".

Um participante reconheceu que seria difícil acompanhar os pacientes quando os ensaios são realizados em outras partes do país.

9.2.3 Exigir dos patrocinadores que declarem o preço ao qual pretendem vender o produto no Peru e não aprovar testes de produtos que não serão acessíveis para a população ou para o governo. Com base no pressuposto de que a maioria dos novos produtos estão sendo comercializados a preços inacessíveis, e que a indústria sabe os preços que fixará para cada medicamento antes do início dos ensaios clínicos, os pesquisadores quiseram explorar a ideia de uma entidade governamental estabelecendo limites de acessibilidade de medicamentos para a população peruana. Com esses limites estabelecidos, os CEPS poderiam exigir que os patrocinadores declarassem o preço pelo qual pretendem vender o produto no Peru e, se este estiver acima do nível de acessibilidade, recusar-se a aprovar o ensaio.

Em geral, os entrevistados não expressaram muito entusiasmo por esta proposta, embora reconheçam a necessidade de limitar os preços. Aqueles que trabalham na EsSalud disseram que a acessibilidade dos produtos não costuma ser uma barreira ao acesso, pois se o medicamento for eficaz, a instituição acaba pagando por ele. Eles consideram que estas são políticas farmacêuticas que não podem ser controladas pelos CEPs, e mencionaram que a designação de medicamentos órfãos está sendo abusada (ver Anexo 2, caixa 33). Outro entrevistado também concordou que o INS e o OGITT deveria agir como um primeiro filtro e impedir o teste de produtos cujo preço exceda os níveis de acessibilidade, mas acrescentou que a DIGEMID deveria registrar produtos acima desse limite, para que aqueles que têm os meios possam comprá-los (entrevista 14).

No grupo focal com representantes da comunidade, todos concordaram que os medicamentos a serem vendidos a preços inacessíveis não deveriam ser testados no Peru.

9.2.4 Estabelecer uma estratégia para determinar a relevância da pesquisa. É reconhecido que a pesquisa patrocinada pela indústria responde mais aos interesses de lucro da indústria do que às prioridades de saúde pública. Em alguns países, as prioridades de pesquisa foram estabelecidas, mas não se aplicam à pesquisa patrocinada externamente, mesmo que ela consuma recursos locais: pesquisadores, infra-estrutura, equipamentos, participantes, etc. Em países como o Peru, é preciso perguntar se é ético realizar ensaios clínicos com medicamentos que não respondem às prioridades locais, mas às dos países ricos.

Nenhum dos entrevistados concordou em impedir a implementação de estudos patrocinados. O presidente de um CEP privado sugeriu que as empresas deveriam pagar um imposto para subsidiar pesquisas locais *"os governos deveriam dizer: muito bem senhor, você vai comercializar seu produto aqui, perfeito, sobre esse produto você vai pagar um imposto de uma porcentagem que me ajudará a fazer pesquisas nas áreas em que você não está interessado. Se eu comparar um produto que é um antibiótico, que vou usar por um máximo de um mês em um paciente, com um hipotenso que um paciente com hipertensão vai usar pelo resto de sua vida, qual eu vou preferir*

[como empresa patrocinadora]? *Portanto, na realidade, o objetivo não muda e o investidor também não vai mudar muito*" (Entrevista 15).

Outro entrevistado disse que é uma questão nacional, não uma questão do CEP *"Mas aqui eu também teria que olhar para a regulamentação a nível nacional. Por que é tão permissiva e permite tanta pesquisa de fora que não satisfaz as necessidades da sociedade peruana"* (Entrevista 10). E outra colocou a solução para estes problemas a nível internacional porque há grandes mudanças no mundo e contradições: *"[Se] as autoridades que têm poder a nível mundial decidiram tomar medidas... porque se se reunirem e disserem, vamos conseguir uma equipe de especialistas, não de uma só tendência, de todas as tendências para que nos proponham como [proceder]... ainda temos pessoas que não têm o suficiente para cobrir a dor ou para cobrir as áreas preventivas. A possibilidade de que seja resolvida... tem que vir de alguém que tenha poder. O poder é dado pelo dinheiro e talvez em segundo lugar pela política"* (entrevista 15).

9.2.5 O consentimento informado deve incluir informações sobre o que o pesquisador ganha de cada paciente que se inscreve? Os comunicadores sociais podem ser envolvidos para garantir que os participantes compreendam os consentimentos? Os participantes se inscrevem em ensaios clínicos porque confiam nos profissionais que lhes prestam serviços de saúde. Eles concordariam em participar se soubessem que o pesquisador receberia uma remuneração financeira substancial, ou seja, que o pesquisador poderia ter um conflito de interesses? Esta informação deveria ser incluída nos formulários de consentimento livre e esclarecido?

Esta pergunta foi feita apenas a um entrevistado, que disse: *"No consentimento informado diz muito vagamente, o médico investigador recebe uma remuneração, não diz quanto. [Pausa, o entrevistado pensa]. Eu não acho. Acho que não deveria dizer quanto. De um modo geral sim, que ele recebe e que não é um trabalho livre, porque é quase como se ele o fizesse de coração. Deve ser especificado que é trabalho remunerado... Eu diria que devem ser explícitos no sentido de que o médico pesquisador é pago, que é um trabalho que requer a participação do pesquisador de forma séria, dedicação total porque é pago de acordo com os parâmetros ou os princípios da atividade médica. Para ser mais preciso, não tão vago, pois colocar a quantidade altera de repente a relação médico-paciente e torna-se exigente devido à idiosincrasia de nossa população... Claro, e que o comitê de ética sabe [quanto o pesquisador cobra] ou os membros do comitê de ética sabem"* (entrevista 13).

Os representantes da comunidade que participaram do grupo focal não concordaram com a divulgação da renda do pesquisador por paciente recrutado.

Perguntamos aos representantes da comunidade que participaram do grupo focal se seria útil que os comunicadores sociais, talvez contratados pelo INS, verificassem se os consentimentos informados são compreensíveis para a população a ser recrutada. Surpreendentemente, foi-nos dito que isso não ajudaria porque os consentimentos informados para estudos multicêntricos não são modificáveis, somente se houver erros de tradução, porque se solicitassem para modificar, a indústria levaria o protocolo a outros centros. Em outras palavras, os representantes da comunidade têm um papel marginal na revisão dos formulários de consentimento.

10. Conclusões e recomendações

A revisão da estrutura regulatória para ensaios clínicos no Peru, entrevistas e grupos focais com membros de CEPs revelaram importantes deficiências na proteção de sujeitos de pesquisa e na integridade dos ensaios clínicos. Vários entrevistados disseram que os CEPs são estruturas fracas, alguns não têm autonomia na tomada de decisões, nenhum verifica se os participantes compreenderam o consentimento livre e esclarecido, muitos carecem de metodologistas e farmacologistas que possam avaliar adequadamente os desenhos de estudo e a relação risco-benefício das moléculas sob experimentação, e todos têm conflitos de interesse: os públicos por causa do compadrio, os privados porque têm que manter sua infra-estrutura, e se exigirem, os patrocinadores usarão outros CEPs mais laxos. Eles também não têm a possibilidade de monitorar a implementação do ensaio e, portanto, não sabem se os direitos humanos dos sujeitos experimentais são violados e se eles estão cumprindo suas obrigações. O resultado é que a maioria dos ensaios clínicos é aprovada, embora quase metade deles sejam controlados por placebo e as diretrizes éticas internacionais limitem seu uso a patologias onde não há alternativa terapêutica.

Alguns entrevistados reconhecem que não têm capacidade para executar as tarefas que lhes foram confiadas, dizendo que os CEPs operam dentro de uma estrutura de mercado que foi estabelecida em nível internacional e que mudanças radicais teriam que ocorrer nesse nível. A maioria diz ter que confiar na ética do investigador principal e, embora reconheça que os investigadores principais são motivados por ganhos financeiros ou prestígio (que, por sua vez, gera maiores ganhos financeiros), eles não percebem que seu interesse em satisfazer os patrocinadores pode entrar em conflito com a proteção dos participantes.

Embora possamos concordar que a proteção dos participantes em ensaios clínicos financiados pela indústria exigiria mudanças em alguns aspectos do contexto internacional, neste documento nos limitamos a discutir as opções disponíveis para o governo peruano para melhor proteger os participantes em experiências biomédicas patrocinadas pela indústria multinacional. Começamos oferecendo nossas ideias sobre o marco regulatório e, na segunda parte, discutimos os resultados das entrevistas e dos grupos de discussão.

A. Sobre o marco regulatório

No Peru, apesar dos altos e baixos políticos, houve um esforço importante para melhorar a regulamentação dos ensaios clínicos e a estrutura dos CEPs. No entanto, até agora não houve avaliação de como todas essas estruturas protegem os participantes em ensaios clínicos patrocinados pela indústria farmacêutica e, portanto, a integridade do próprio ensaio clínico, e como os ensaios clínicos realizados no Peru respondem bem às necessidades da população peruana.

A última revisão do REC foi iniciada em 2010 e não foi finalizada até 2017. Durante este tempo, uma infinidade de versões foi trabalhada e discutida em múltiplos fóruns, envolvendo representantes de todos os interessados em algum aspecto da implementação de ensaios clínicos. O MINSA até publicou várias versões preliminares do REC para comentários das partes interessadas. Entretanto, os documentos que foram elaborados através destes processos consultivos foram

arquivados pelo Ministério da Saúde, às vezes através dos escritórios do INS, que são parte do Ministério da Saúde. A versão atual do REC foi elaborada por funcionários do INS e aprovada pelo MINSA em 2017, sem consulta a ninguém e sem um período de consulta para que as partes interessadas pudessem fazer comentários.

Embora este processo seja legal, os 7 anos de discussão e a erosão do processo democrático podem explicar as críticas feitas por alguns entrevistados sobre o desempenho e a autoridade moral do INS. Para alguns entrevistados, as decisões do MINSA (e do INS) relacionadas aos ensaios clínicos respondem mais às necessidades dos grupos de lobby interessados em promover a indústria de ensaios clínicos do que às vozes daqueles que defendem os direitos humanos dos participantes. Este viés se manifestou não apenas nas mudanças do primeiro regulamento, mas no silêncio dos funcionários do INS diante dos relatórios dos CEPs sobre problemas com investigadores e sites de pesquisa. Não se pode esperar que os CEPs mantenham padrões éticos na pesquisa clínica sem o apoio dos reguladores. Infelizmente, isso desencoraja os membros que se esforçam ao máximo para garantir que os CEPs desempenhem o importante papel que lhes é atribuído.

O atual REC é ambicioso e muito detalhado, especialmente nos aspectos burocráticos, mas como vimos, há vários artigos que não estão operacionalizados, portanto a maioria dos centros de pesquisa e CEPs não serão capazes de cumpri-los ou verificar que outros os cumpram. Mencionamos muitos desses aspectos na Tabela 2 da análise da regulamentação atual, mas a título de exemplo, podemos lembrar que o REC proíbe os ensaios clínicos de marketing, mas não indica as características desses desenhos para que os pesquisadores e CEPs possam identificá-los facilmente, especialmente quando não é necessário que o CEP inclua um metodologista.

Também não exige que os CEPs tenham especialistas em farmacologia e, em vez disso, lhes permite aprovar os ensaios clínicos de Fase I, mas não descreve o tipo de ensaios de Fase I que podem ser realizados no país, nem as exigências de infra-estrutura e recursos humanos. Também não descreve as características das instalações de cuidados primários onde os ensaios clínicos podem ser realizados, enquanto que uma lista de requisitos para outros centros de pesquisa é fornecida.

De acordo com o REC, é necessário verificar se os participantes compreendem o consentimento livre e esclarecido, mas não diz como isto pode ser feito ou com que recursos seria feito. Este ponto é importante porque o trabalho de campo revela que os formulários de consentimento livre e esclarecido são cada vez mais longos e não compreendidos. Alguns CEPs dizem que têm que confiar no pesquisador ou coordenador para explicar isso aos participantes, e outros que o pesquisador evitaria apresentar informações que poderiam diminuir o recrutamento de participantes. Por outro lado, representantes da comunidade dizem que não podem alterar os consentimentos informados para estudos patrocinados pela indústria, porque se o fizessem, o patrocinador levaria o estudo para outro local de pesquisa. Em outras palavras, existe uma lacuna significativa entre o que diz o regulamento e a prática, e o INS deveria ser mais explícito sobre como esta lacuna pode ser preenchida.

O regulamento deixa claro que o tratamento de eventos adversos deve ser pago pelo investigador ou patrocinador, no entanto, não estabelece mecanismos claros para conseguir isso, e os gerentes da EsSalud dizem que as reações adversas devem ser pagas pelas autoridades de saúde pública. Para que as instalações da EsSalud atendam às exigências do REC, elas devem ter mecanismos para identificar os participantes do ensaio clínico, uma estrutura de custos para seus serviços e mecanismos para poder cobrar do patrocinador do ensaio. O INS deve coordenar com a gerência da EsSalud e operacionalizar estes processos.

O REC diz que os estudos não devem ser realizados em populações vulneráveis, mas não explica como isso deve ser feito, nem pede informações sobre a situação educacional e sócio-econômica dos participantes de ensaios clínicos a serem submetidas. Sem tais informações, os CEPs não podem impedir a inscrição de pacientes com baixo status socioeconômico; os pobres são os mais fáceis de recrutar porque não têm os recursos para comprar os medicamentos de que precisam. O registro do INS também não captura estas variáveis, portanto, não é possível verificar o cumprimento desta exigência.

A regulamentação de 2017 é omissa quanto ao uso de placebo, e talvez seja por isso que 40% dos ensaios clínicos registrados em 2019 incluirão um braço placebo, quando as regulamentações éticas internacionais são muito mais restritivas. O REC também não discute a relevância dos ensaios clínicos para a população peruana ou como assegurará que os tratamentos testados na população peruana, se comercializados, serão acessíveis para a população peruana.

Ao contrário do primeiro regulamento, não há discussão sobre o estabelecimento de parâmetros para contratos entre patrocinadores e investigadores ou centros de pesquisa para proteger os participantes de ensaios clínicos (estricta adesão aos critérios de inclusão e exclusão) e a integridade dos dados.

Outra falha grave do novo regulamento é que ele fornece informações sobre como recrutar "subordinados", ou seja, exércitos, prisões, universidades onde, de acordo com padrões internacionalmente aceitos, o recrutamento não deve ocorrer.

O REC não impede o patrocinador de escolher o CEP para rever seus protocolos. Como disseram os entrevistados, isto contribui para que os CEPs relaxem suas exigências de continuar recebendo protocolos para avaliação.

Por outro lado, o REC e o processo de credenciamento exigem que os diretores das instituições de pesquisa forneçam tudo o que for necessário para o funcionamento do CEP. Entretanto, os custos de investimento e manutenção envolvidos não foram estimados. Sem estas informações, é difícil para os estabelecimentos de saúde avaliar se é do seu melhor interesse ter seu próprio CEP ou se é preferível terceirizar estes serviços.

Embora o regulamento incluía muitos detalhes na regulamentação de algumas questões, há omissões importantes na operacionalização de regras de grande importância para proteger os direitos dos participantes que o INS talvez pudesse abordar, emitindo diretrizes operacionais

suplementares. Para resolver a falta de regulamentação sobre o uso de placebo, o recrutamento de populações vulneráveis, a possibilidade de usar CEPs mais laxos, contratos com investigadores e avaliação da relevância dos estudos, uma emenda ao REC existente pode ser necessária. Outro aspecto importante será incluir essas novas exigências nas avaliações periódicas dos CEPs dos centros de pesquisa e no monitoramento dos CEPs pelo INS.

B. Sobre as conclusões do trabalho de campo

Os recursos dos CEPs

Todos os entrevistados, incluindo os de CEPs privados, disseram que é muito difícil recrutar pessoas que queiram servir nos CEPs. As entrevistas indicam que as exigências do novo regulamento tornam ainda mais difícil encontrar voluntários. Os membros do CEP agora têm que fazer um curso de bioética, outro de boas práticas clínicas. Além disso, os avaliadores de cada protocolo têm que inserir os resultados da análise em um programa de computador, o que torna o processo mais lento.

De acordo com o novo REC, os CEPs determinarão a maneira como seus membros serão renovados, mas eles entendem que terão que se renovar com mais frequência e pensam que isso não será fácil. Alguns entrevistados também disseram que não é desejável exigir renovação periódica dos membros, pois é necessário treinar quadros capazes de realizar a avaliação ético-científica dos protocolos, algo que não se consegue com os cursos curtos exigidos por lei; eles também explicam que leva anos para treinar os membros adequadamente, e que requisitos mais específicos devem ser estabelecidos com relação ao treinamento que os membros do CEP devem ter para detectar a maioria dos problemas ético-científicos que os protocolos têm. O simples fato de que quase metade dos ensaios clínicos registrados são controlados por placebo indica deficiências de desempenho tanto por parte dos CEPs quanto do INS.

O REC de 2017 exige que os CEPs tenham pelo menos 5 membros e cada CEP pode determinar quantos membros devem estar presentes para se reunir, tendo em mente que deve haver sempre um membro da comunidade. Este número parece insuficiente para avaliar os ensaios clínicos patrocinados pela indústria, especialmente quando o CEP revisa protocolos em várias áreas clínicas. Embora os CEPs possam consultar especialistas, geralmente não o fazem, com apenas alguns poucos entrevistados mencionando que consultaram um especialista ou um farmacologista. Ninguém relatou ter consultado um metodologista, algo que parece quase essencial para avaliar ensaios clínicos com desenhos inovadores e para detectar e rejeitar ensaios clínicos de marketing. Também é improvável que os CEPs sejam capazes de analisar a relação risco-benefício de novas moléculas se eles não tiverem um farmacologista bem treinado que tenha tempo para avaliar o manual do investigador.

No mínimo, os CEPs que avaliam os ensaios clínicos devem incluir especialistas em metodologia de ensaios clínicos, especialistas em farmacologia nas áreas clínicas dos ensaios clínicos que revisam e um especialista em ética de pesquisa clínica. Considerando que os representantes da comunidade não podem garantir ou verificar que os possíveis participantes

compreenderão o consentimento livre e esclarecido, pode-se questionar a ênfase do REC em exigir a presença desses membros, e que a mesma abordagem não se aplica aos responsáveis pela avaliação dos aspectos éticos e científicos.

No momento, todos os CEPs dependem do trabalho de voluntários. Os CEPs privados são os únicos que oferecem uma diária simbólica a seus membros quando se reúnem, que afirmam ter acesso a tudo o que precisam, embora não tenham autonomia para administrar seu orçamento. Apenas um CEP público conseguiu pagar uma diária aos membros que compareceram à reunião. Apesar do fato de que o INS não deveria credenciar CEPs que não possuem recursos mínimos, a maioria dos CEPs públicos que foram credenciados reclamam da falta de apoio institucional, que não podem utilizar fundos intangíveis, alguns até mesmo carecem de espaço para salvaguardar a confidencialidade dos documentos, e alguns dizem que a gerência intermediária impede que os funcionários públicos compareçam regularmente às reuniões, resultando em alto absenteísmo. É impressionante que nem o MINSA nem a EsSalud tenham decidido concentrar as revisões de protocolo em alguns CEPs, que poderiam ser dotadas de mais recursos humanos, físicos e financeiros (incluindo o acesso a fundos intangíveis).

A aparente falta de interesse dos administradores públicos em fornecer aos CEPs os padrões mínimos necessários coloca em questão a integridade dos processos de credenciamento do INS e o interesse dos administradores do setor público em que os ensaios clínicos sejam conduzidos em suas instalações. Seria interessante descobrir como evoluiu o número de participantes em ensaios clínicos realizados no setor público em comparação com aqueles inscritos em ensaios clínicos implementados no setor privado.

É necessário avaliar se o Peru tem especialistas suficientes para garantir que todos os CEPs credenciados pelo INS atinjam os níveis necessários de conhecimento e experiência para avaliar os protocolos de ensaios clínicos financiados pela indústria. O INS tem 35 CEPs credenciados, é difícil pensar que existem 35 CEPs no país com as características acima mencionadas que estão dispostos a trabalhar nos CEPs que têm as deficiências mencionadas: 35 estatísticos especializados em metodologia de ensaios clínicos e 35 farmacologistas especializados em várias áreas clínicas, a menos que cada CEP seja especializado em uma área clínica e só aceite protocolos de ensaios para essa área específica.

A alternativa de um CEP nacional também responde, no caso do Peru, ao fato de que vários dos CEPs realizam muito poucos ensaios clínicos, cujo número varia ao longo dos anos. Portanto, a partir de uma análise de custo/benefício, não faz sentido investir o espaço necessário, equipamentos, pessoal de escritório e inspetores ou pessoas que interagem com os pacientes para realizar alguns testes, como tem sido o caso de alguns dos CEPs neste estudo.

Outra alternativa, como sugerido por um entrevistado, é ter alguns CEPs especializados, cada um em uma área terapêutica. Em qualquer caso, esses CEPs devem ser formados por especialistas, e a possibilidade de remunerá-los por seu trabalho deve ser considerada.

Funcionamento das CEPs

Os CEPs aprovam a grande maioria dos ensaios clínicos patrocinados pela indústria. Alguns CEPs disseram que os estudos patrocinados pela indústria não exigem mudanças porque estão tão bem escritos, outros mencionaram que é difícil recomendar mudanças porque se o fizerem, a indústria procura outro CEP para aprová-las, ou seja, se sugerirem alguma mudança, elas são mínimas. Vários entrevistados disseram que os CEPs são fracos, e um entrevistado que ocupou cargos muito altos disse que não se podia esperar que os CEPs detectassem problemas de projeto em protocolos, ou que mudassem a maneira como a indústria funciona. Segundo este informante, isto requer um esforço internacional, e o máximo que os CEPs peruanos podem fazer é criar uma cultura que moldará o comportamento dos pesquisadores.

O que para alguns CEPs são pontos fortes para outros são pontos fracos. Alguns entrevistados mencionaram a multidisciplinaridade, a motivação dos membros e a independência na tomada de decisões como pontos fortes, enquanto reconhecem que nem todos os CEPs são independentes e alguns têm alto absenteísmo. Os CEPs privados destacaram o apoio institucional e o acesso ao treinamento. Como pontos fracos, os CEPs mencionaram falta de compromisso e tempo, apoio institucional insuficiente, dificuldades no recrutamento de novos membros, falta de controle orçamentário e falta de especialização em algumas áreas clínicas, metodologia de ensaios clínicos e farmacologia. Todos concordaram que se seus CEPs desaparecessem, os que protestariam seriam os investigadores e em alguns casos os proprietários da instituição; e disseram que a indústria encontraria facilmente outros CEPs para aprovar seus protocolos. Eles apontaram que permitir que qualquer CEP aprove um protocolo é um problema, porque leva a um enfraquecimento gradual dos padrões de aprovação, e o que pode ser descrito como borboleta, indo de flor em flor, se este CEP não me aprova, eu vou para outro, e se necessário para um terceiro.

Uma das coisas mais discutidas durante as reuniões dos CEPs é o consentimento informado. Há uma consciência de que os peruanos não lêem o consentimento, se o lêem não o compreendem, e que a forma como o pesquisador ou coordenador apresenta o estudo pode influenciar muito a tomada de decisão do participante. Alguns dos entrevistados tiveram contato com participantes de ensaios clínicos durante a supervisão dos centros de pesquisa, mas apenas esporadicamente e não necessariamente para verificar a compreensão do consentimento livre e esclarecido, e geralmente escolhidos pelo investigador principal ou alguém da equipe do investigador principal. Alguns entrevistados haviam observado que os participantes nem sempre seguem recomendações médicas, mas poucos estavam preocupados com o recrutamento de pessoas com baixo nível educacional e sócio-econômico.

Como soluções para a falta de compreensão do consentimento livre e esclarecido, eles sugeriram desenvolver folhas de resumo, pedindo ao participante potencial para falar com alguém de sua confiança antes de se inscrever no experimento, testemunhar a obtenção do consentimento livre e esclarecido e entrevistar os participantes durante o curso da implementação do experimento. Um CEP havia considerado a possibilidade de realizar um grupo focal com todos os participantes de ensaios clínicos.

Os participantes do grupo focal disseram que testemunhar a obtenção do consentimento livre e esclarecido não seria o mais apropriado porque o médico pode fazer bem enquanto se sente observado, que a presença de um observador pode perturbar a relação médico-paciente e não impede a equipe de pesquisa de induzir indevidamente o paciente a participar. A maioria dos entrevistados disse que seria importante reunir-se com os participantes dos ensaios clínicos, tanto no início do ensaio como durante seu curso, mas não nos centros de pesquisa, mas nas instalações do CEP, e alguns disseram que, dada a falta de recursos dos CEPs, esta responsabilidade deveria ser transferida para o INS. Um representante da comunidade sugeriu cursos de treinamento para potenciais participantes de ensaios clínicos.

Representantes da comunidade que participaram do grupo focal disseram que obter um comunicador para escrever formulários de consentimento livre e esclarecido para torná-los mais compreensíveis não seria aceitável para a indústria farmacêutica internacional. Este comentário é muito importante para entender a preocupação da indústria de que, ao explicar corretamente o que é um experimento clínico humano, o recrutamento de sujeitos pode ser dificultado ou o início do ensaio clínico pode ser atrasado.

Diante das dificuldades dos CEPs em influenciar o desenho de ensaios clínicos e compreender o consentimento livre e esclarecido, alguns entrevistados disseram que a integridade do médico-pesquisador era mais importante para garantir a proteção dos direitos dos participantes. Alguns entrevistados disseram que eles têm que confiar na conduta ética e na integridade do pesquisador; ignorando que todos os sistemas de proteção para participantes de experiências estão em vigor para evitar que o interesse dos pesquisadores prejudique a segurança dos sujeitos da pesquisa e que os principais pesquisadores têm um interesse econômico importante em satisfazer a indústria. Até agora, todas as violações das regras pelos pesquisadores ficaram impunes. Esses investigadores continuam a conduzir ensaios clínicos e não são impedidos de fazê-lo pelos CEPs ou pelo INS. Apenas um CEP mencionou a suspensão de alguns ensaios clínicos devido a problemas com os investigadores.

Em geral, os entrevistados não estão muito interessados em rever os contratos do patrocinador com o investigador. Eles consideram que o preço dos serviços é determinado pelo mercado, e a maioria não acredita que as cláusulas contratuais possam afetar a segurança do paciente. As únicas razões que alguns deram para analisar os contratos é que isso lhes permitiria ver a carga de trabalho dos investigadores, uma exigência que o REC de 2017 exige dos CEPs e que ninguém sabe como ela deve ser medida.

Os entrevistados foram muito relutantes em discutir a aprovação de ensaios clínicos com placebo, mas ficaram preocupados com o acesso pós-teste, embora nenhum deles tivesse estabelecido um mecanismo para verificar a conformidade com este requisito. Mais uma vez, os CEPs confiam esta tarefa ao investigador e só intervêm a pedido do investigador. Entretanto, um participante do grupo focal disse que os tratamentos experimentais podem não ser melhores do que os tratamentos mais antigos que são mais caros, sugerindo que o acesso ao produto experimental só deve ser concedido se tiver sido demonstrado que ele é superior aos tratamentos existentes.

Também é surpreendente que os entrevistados considerem que o CEP não deve impedir os ensaios clínicos sobre moléculas pouco comercializáveis ou acessíveis, quando ambos os aspectos fazem parte da avaliação de risco-benefício das moléculas e da avaliação do valor científico e social dos ensaios. A maioria dos entrevistados diz que tais decisões devem ser tomadas pelo Estado, com um presidente do CEP indo ainda mais longe e dizendo que estas mudanças precisam ser feitas em nível internacional. Além disso, é surpreendente que alguns entrevistados considerem que os produtos testados na Fase III de testes clínicos não têm preocupações de segurança.

Como mencionado acima, todos os CEPs têm vários conflitos de interesse e não se pode esperar que sejam gerenciados pelos próprios CEPs; esta função deve ser delegada a especialistas. Além disso, muitos CEPs disseram que às vezes se sentiram pressionados pelas administrações dos centros em que estão localizados, e pelo público por decisões políticas. Alguns membros do CEP que discordaram com a maioria foram retaliados. Os únicos CEPs que não se sentiram pressionados pelos pesquisadores são aqueles que pertencem a ONGs, mas nesse caso foram pressionados pela direção de ONGs.

Controle de qualidade e o INS

Os CEPs têm que realizar supervisões anuais dos centros de pesquisa. A maioria dos CEPs disse que não tinha tempo ou recursos para fazê-lo. Alguns comentaram que estas inspeções deveriam ser inspeções surpresa. Um dos CEPs privados que realizou tais inspeções em todo o país decidiu parar de fazê-lo porque se trata de uma tarefa intensiva em recursos e ninguém a aprecia. Ao longo dos anos, este CEP havia detectado problemas com pesquisadores e centros de pesquisa, mas enquanto em algumas ocasiões, em outras, em vez de confrontar pesquisadores e centros de pesquisa, optou por informar o INS, e o INS não fez nada. Isto pode mudar se houver vontade política, o INS usa o poder que lhe é dado pelo novo regulamento e começa a impor sanções. Um dos entrevistados mencionou que um elemento importante na implementação de ensaios são os coordenadores de ensaios, mas o REC de 2017 não os menciona, nem estabelece requisitos mínimos para tal cargo.

Os CEPs também recebem relatórios periódicos sobre o progresso de cada protocolo aprovado, e relatórios de reação adversa. Alguns CEPs mencionaram que nem todos os investigadores relatam eventos adversos em tempo hábil, em alguns casos só descobrindo sobre eles um ano depois. Todos os CEPs expressaram dificuldades em gerenciar o grande volume de informações que recebem sobre eventos adversos. Dado que os CEPs não têm farmacologistas e a ANM é responsável pela revisão das brochuras do investigador e da relação risco-benefício das moléculas de investigação, a ANM poderia ajudar os CEPs na interpretação das informações de eventos adversos nacionais e internacionais.

Os entrevistados disseram que quando os sujeitos sofrem eventos adversos nos ensaios são entrevistados, principalmente para verificar se receberam o tratamento adequado. Os participantes de ensaios clínicos no setor privado podem conseguir que o patrocinador pague pelo tratamento de eventos adversos, mas há evidências de que o setor público, especialmente a EsSalud, continua a subsidiar esses tratamentos. Deve ser criado um mecanismo para assegurar que o tratamento de

eventos adversos seja sempre financiado pelo patrocinador, conforme estabelecido no REC de 2017.

Ao não ter contato com os participantes, os CEPs não podem detectar questões éticas importantes, tais como indução imprópria à participação, retenção involuntária, compreensão do consentimento livre e esclarecido, comportamento inadequado dos participantes, eventos adversos não relatados, ou subsídios públicos a ensaios patrocinados pela indústria, entre outros.

O INS fez um esforço significativo para acompanhar os CEPs em seu processo de adaptação ao REC de 2017. Entretanto, alguns CEPs queriam que eles se concentrassem mais em ajudá-los a resolver questões éticas do que burocráticas, e dizem que o INS às vezes faz uma avaliação mais laxa dos protocolos do que os CEPs. A maioria dos CEPs gostaria de receber mais feedback técnico do INS, e também gostaria de continuar as reuniões regulares de treinamento e networking. Os CEPs questionam a necessidade de renovação frequente do CEP porque sentem que não há pessoas treinadas e dispostas a doar seu tempo para o CEP.

C. Propostas para fortalecer a revisão ético-científica dos protocolos de pesquisa

O trabalho de campo identificou muitas deficiências na estrutura organizacional da revisão ético-científica dos protocolos de ensaios clínicos financiados pela indústria. A seguir, resumimos algumas das estratégias que poderiam ser usadas para melhorar o sistema:

1. Fortalecimento da liderança do INS

O INS deve:

- a.** Como órgão regulador, o INS deve estar livre de conflitos de interesse. Se isso não for conseguido, não se pode pedir aos CEPs que cumpram seu papel.
- b.** Operacionalizar alguns dos Artigos do REC de 2017 para que os CEPs possam cumpri-los e para que o cumprimento possa ser verificado. Deve também tratar de omissões no regulamento, especialmente o uso de placebo e a relevância dos testes.
- c.** Reconsiderar a regra que facilita aos pesquisadores a escolha do CEP que aprovará seus protocolos, para evitar a deterioração das normas.
- d.** Estabelecer mecanismos independentes para administrar os conflitos de interesse dos CEPs, incluindo os dos CEPs privados.
- e.** Insistir que as instituições que desejam ter seus próprios CEPs devem fornecer os recursos humanos, físicos e financeiros necessários para o funcionamento dos CEPs, e também lembrar-lhes que as decisões dos CEPs devem ser independentes da instituição.

- f. Conduzir um estudo dos custos associados à manutenção de um CEP para os chefes de instituições para avaliar se eles têm os recursos necessários para mantê-los.
- g. Fornecer feedback aos CEPs especialmente quando detectam problemas de conformidade e apóiam suas decisões.
- h. Incentivar o trabalho em rede dos CEPs e retomar as reuniões regulares.
- i. Seria útil ter um registro dos ensaios clínicos rejeitados pelos CEPs e as razões da rejeição, que seria acessível em tempo hábil a todos os CEPs do país. Este registro deve incluir informações sobre os protocolos rejeitados fora do Peru.
- j. Comunicar-se com a ANM para que eles possam ajudar conjuntamente os CEPs na interpretação dos relatórios de eventos adversos recebidos pelos CEPs.
- k. Incluir no registro de ensaios clínicos variáveis que lhe permitam verificar que os participantes dos ensaios clínicos não são uma população vulnerável. Para tanto, deve definir as características sócio-demográficas e de cobertura sanitária da população considerada vulnerável no contexto peruano, que de acordo com a regulamentação poderia incluir 50% da população.

Além disso,

- O INS (ou o gabinete do ombudsman ou a superintendência nacional de saúde - SUSALUD) poderia ter uma equipe de pessoas que entrevistassem regularmente os participantes de ensaios clínicos para detectar questões éticas, situações que possam comprometer a segurança do paciente e/ou a integridade dos dados.
- O INS (ou o gabinete do ombudsman ou SUSALUD) poderia considerar ter um comunicador para avaliar os consentimentos informados para protocolos financiados pela indústria para garantir que a população alvo possa compreendê-los. Esses mesmos comunicadores poderiam sugerir medidas complementares para garantir que os participantes estejam cientes dos riscos, obrigações e direitos decorrentes de seu compromisso de participação.
- O INS (ou o gabinete do ombudsman ou SUSALUD) também poderia contratar a equipe de comunicadores para desenvolver um curso curto para potenciais participantes de ensaios clínicos, para que entendam que estão se comprometendo a participar de um experimento e possam apreciar os riscos e obrigações que estão assumindo ao se inscreverem.
- O governo peruano deveria estabelecer os preços dos medicamentos que seriam acessíveis para a população e para o sistema de saúde pública. Com essas informações, o INS poderia solicitar os preços aos quais a indústria pretende vender seus produtos se eles forem bem

sucedidos e, se eles estiverem acima dos níveis de acessibilidade do país, poderia se recusar a implementar ensaios clínicos com esses produtos.

2. Profissionalização dos CEPs

Os atuais CEPs operam de forma atomizada e não dispõem de capital humano para garantir que a indústria farmacêutica, que está entre as mais poderosas do mundo, não continue a utilizar ensaios clínicos com desenhos inadequados que não expandem o arsenal terapêutico e não respondem às necessidades de saúde pública dos países onde esses estudos são realizados.

O fato de que os CEPs aprovam a maioria das provas e que os entrevistados, apesar de reconhecerem as muitas deficiências dos CEPs, resignaram-se a deixar as coisas continuarem como estão, reflete o fato de que a tarefa a eles confiada excede o que os CEPs institucionais podem fazer individualmente. Entretanto, os entrevistados consideram os CEPs indispensáveis para que a pesquisa seja feita no país e não vêem alternativas para o modelo atual. Alguns CEPs podem preferir avaliar eles mesmos os protocolos em vez de entregá-los a outros CEPs que poderiam fazer um trabalho pior.

As soluções para os problemas dos CEPs não podem vir dos próprios CEPs; o sistema tem que ser mudado. Uma opção é centralizar e profissionalizar os CEPs. Sua complexidade e natureza merecem um estudo à parte. Este não é o lugar para discutir a possível composição e responsabilidades de um CEP Central, nem as novas responsabilidades que os CEPs locais adquiririam. São apresentadas apenas algumas poucas idéias que podem apresentar a complexidade desta mudança. Sob este modelo, o governo peruano poderia promover a criação, através de um Decreto Supremo ou Legislativo, de um Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEI) sob a Presidência do Conselho de Ministros ou do Ministério da Justiça (Vice-Ministério dos Direitos Humanos) ou da Defensoria dos Direitos Humanos, para proteger os direitos dos indivíduos que participam de ensaios clínicos e a promoção de seu bem-estar acima de outros interesses. O importante é minimizar a possibilidade de conflitos de interesse. Neste sentido, o CONEI deve ser composto por especialistas em ciências biomédicas, ciências comportamentais, bioética, direito médico e de drogas, e deve conduzir uma revisão das abordagens bioéticas e científicas do ensaio proposto, abordando os conflitos éticos de um determinado protocolo de pesquisa clínica. Este CONEI deve ser adequadamente financiado para contratar especialistas conforme necessário, seja a nível nacional ou internacional. A nomeação de membros deste comitê não deve envolver o Ministério da Saúde ou qualquer de suas agências.

Um CONEI profissionalizado deve estar localizado em uma instituição onde possa trabalhar de forma independente, e isto deve ser mais explorado. Uma alternativa é que ela esteja localizada no SUSALUD ou em um Conselho Nacional de Saúde administrado por diferentes grupos comunitários e independente do Ministério da Saúde, como é o caso no Brasil. Outras alternativas seriam a apresentação de relatórios ao Conselho de Ministros ou ao Ministério da Justiça (Vice-Ministério dos Direitos Humanos) ou à Defensoria dos Direitos Humanos.

Um CEP central seria um primeiro filtro. Uma vez aprovados os protocolos, os CEPs nas diferentes instituições fariam uma segunda avaliação sobre se eles têm investigadores e coordenadores de estudo adequadamente treinados e infra-estrutura adequada, e se comprometeriam a monitorar o progresso do ensaio clínico em sua instituição, com foco especial em conversar com os participantes e acompanhar os eventos adversos.

Uma vez que o seguro raramente pagou por problemas surgidos durante o ensaio, um CONEI nacional deve ter um contrato com um escritório de advocacia para assumir a responsabilidade de proteger os direitos dos sujeitos em caso de doença, qualquer que seja a causa, ou morte. Precisamente porque os sujeitos foram avaliados por complicações durante o ensaio, a partir do momento em que um sujeito aceita, tudo o que acontece durante o ensaio deve ser de responsabilidade da empresa.

3. Fortalecimento do contato com os participantes

No momento, as únicas pessoas que interagem com os participantes de ensaios clínicos são os coordenadores do estudo e os investigadores. Fala-se muito em respeitar a autonomia dos participantes, garantir que eles não sejam expostos a riscos desnecessários, aplicar o princípio de justiça e não selecionar populações vulneráveis quando os estudos podem ser feitos em populações não vulneráveis.

Para operacionalizar o princípio de autonomia, a regulamentação peruana deu muita ênfase a um representante da comunidade. Entretanto, eles mesmos dizem que não podem fazer mudanças nos formulários de consentimento livre e esclarecido quando se trata de estudos multicêntricos.

Os CEPs confiam nos pesquisadores para fazer as coisas corretamente e não verificam se os participantes de um ensaio clínico compreenderam o consentimento livre e esclarecido, se os indivíduos vulneráveis não são recrutados e se os participantes compreendem as obrigações que advêm da participação em um ensaio clínico e não se envolvem em comportamentos que possam colocar sua saúde em risco. Há evidências de que os participantes se envolveram em comportamentos que aumentam seu risco de eventos adversos e comprometem a integridade dos dados coletados, e essas informações nem sempre são compartilhadas com a equipe de pesquisa. É importante que os CEPs estabeleçam relações de confiança com os participantes do ensaio para protegê-los de riscos desnecessários.

Muitos entrevistados, especialmente representantes da comunidade, estavam interessados em ter mais contato com os participantes de ensaios clínicos. Esta tarefa deve ser remunerada e eles devem receber treinamento apropriado para fazê-lo. Em alguns casos, em vez de entrevistas individuais, os CEPs poderiam reunir os participantes do mesmo ensaio clínico e conduzir um grupo focal.

4. *Mudanças estruturais e semânticas*

É impressionante que a agência reguladora para ensaios clínicos, o OGITT, esteja localizada no INS, que é o órgão do MINSA responsável por promover a pesquisa. Talvez faça mais sentido que o OGITT faça parte da ANM, como é o caso na maioria dos países.

Os ensaios clínicos são estudos intervencionistas, e são considerados experimentos. No Peru, há uma relutância em usar o termo "experimento" porque o consideram um termo que pode afugentar participantes em potencial de ensaios clínicos. Entretanto, não fazer isso pode ser enganoso e contribui para diluir a importância e o risco desses estudos.

Além disso, ao falar de um estudo, programa ou pesquisa, a natureza da composição de um CEP é alterada. Porque um ensaio clínico não é nem um estudo nem uma pesquisa, mas uma experiência em humanos. Os médicos que realizam trabalhos de cuidado, mesmo que sejam especialistas de prestígio, não precisam necessariamente ser especialistas em metodologia de pesquisa, e há metodologistas que não precisam necessariamente ser médicos. Em um CEP, além de um especialista em ética de alto nível, ou seja, um professor de uma universidade de prestígio, não uma pessoa que tenha feito alguns cursos ou mesmo um mestrado, deve haver estatísticos e farmacologistas que se tenham dedicado à pesquisa, profissionais que nem mesmo o OGITT tem. Eles devem ser profissionais com experiência em desenho de protocolos e análise de dados; e farmacologistas que se mantenham atualizados. Estes tipos de pessoal geralmente trabalham em universidades de prestígio, seja no país ou na região, ou em empresas especializadas; não é provável que eles estejam interessados em servir como voluntários em um CEP.

Deve-se observar que os chamados investigadores principais de ensaios clínicos também não são investigadores, porque seu trabalho é implementar um protocolo projetado por especialistas da indústria, nem farão a análise das informações que coletam porque a maioria deles é multicêntrica, e todos os dados são analisados pela empresa com seus especialistas. Seria mais preciso se referir aos principais investigadores como coletores de dados ou assistentes de experimentos.

Finalmente, diz-se que a indústria de ensaios clínicos contribui para o desenvolvimento econômico do país. Seria importante medir essas contribuições em termos absolutos e em relação ao que outras indústrias contribuem.

Anexo 1. CROs com presença no Peru

Tabela 1: CROs transnacionais com atividades de ensaios clínicos

	ICO Internacional	País de origem
1	Activa CRO PERU – Sociedade Anônima Fechada	Argentina
	Athenex Cidal Perú S.A.C.	Estados Unidos
	Boca Raton Clinical Trials S.A.C. (temporariamente suspensa)	Estados Unidos
	Cidal Peru S.A.C. (comprada por Athenex)	Estados Unidos
5	Covance Peru Services S.A.	Estados Unidos
	CTI Clinical Trial and Consulting Services Perú S.A.C.	Estados Unidos
	Genexion Peru S.A.C.	Estados Unidos
8	I3 América Latina Peru S.A.	Argentina
	ICON Pesquisa Clínica Perú S.A.	Irlanda
	Immunophotonics, Inc. - The Source SAC.	Suíça
	INC Research Perú S.A.C (adquirido pela Syneos Health)	Estados Unidos
	INTRIALS-Peru Pesquisa Clínica S.R.L.	Brasil
	IQVIA RDS Perú S.R.L. (antiga Quintiles Perú S.R.L.)	Estados Unidos
	LATAM Clinical Trials S.A. (antiga Siplas Research)	Colômbia
	LATAMSCIENCE LLC, filial do Peru	Estados Unidos
	Nuvisan Pharma Services Peru S.A.C.	Alemanha
	Parexel International Perú S.A.	Estados Unidos
	Associates Pharmaceutical Research Associates Peru S. A. C.	Estados Unidos
	Pharmanet Peru S.A.C (comprada pela Syneos Health)	Espanha
	Plus Consulting S.A.C.	Chile
21	PPD Peru S.A.C.	Estados Unidos
	PSI CRO PERU S.A.C.	Estados Unidos
	Resolução América Latina Peru S.A.	Argentina
	Pesquisa Serviços Farmacêuticos (RPS) PERU S.A.C.	Estados Unidos
25	Syneos Health Peru S.R.L. (antiga Kendle Peru S.R.L.)	Estados Unidos
26	TRI CRO S.A.C.	Estados Unidos
	União Internacional contra a Tuberculose e a Doença Pulmonar (IUATLD)	Estados Unidos
	World Wide Clinical Research Del Peru S.A.C.	Estados Unidos
29	Ensaios Clínicos Mundiais Peru S.R.L. -W.C.T. Perú S.R.L.	Estados Unidos

**Fonte: Elaboração própria com base no Registro Peruano de Ensaios Clínicos (REPEC).*

Tabela 2: CROs nacionais com atividades de ensaios clínicos no Peru-2006-2020

	OIC nacional	Condição
1	Acriles Perú S.A.C.	Inativo
	Amecic S.A.C. (Cuidados médicos, consultorias e pesquisas clínicas)	Ativo
	Asociación Civil Impacta, Saúde e Educação	Ativo
	Associação Beneficente PRISMA	Ativo
5	Associação Vía Libre	Ativo
	Centro de Pesquisa Tecnológica, Biomédica e Ambiental (Centro de Excelência da Universidad Nacional Mayor de San Marcos).	Ativo
	Centro Latino Americano de Pesquisa Biomédica (CLAIBIOM S.A.C.)	Inativo
8	Científica CRO S.A.C.	Inativo
	Consultores Associados para o Desenvolvimento da Saúde. DS-CONSULT S.A.C.	Inativo
	Pesquisa de Cristais na América Latina S.A.C.	Ativo
	Pesquisa Clínica E&P S.A.C.	Inativo
	Gotuzzo Asociados S.A.C.	Ativo
	Grupo Acadêmico GEKO	Ativo
	Instituto Peruano de Pesquisa e Biotecnologia S.A.C.	Inativo
	Pesquisa Médica em Saúde - INMENSA	Ativo
	Laboratórios Farmasur S.A.C.	Ativo
	Oncopartners Perú S.A.C.	Inativo
	Pesquisa Clínica Peruana S.A.C.	Ativo
	Previ-Med S.A.C.	Ativo
	Sayani Peru S.R.L.	Ativo
21	Sin Brechas S.A.C.	Ativo
	Parceiros para Healthah, representados pela filial da Partners in Health Peru	Ativo
	Levir Tropical S.A.C.	Ativo

**Fonte: Elaboração própria com base no Registro Peruano de Ensaio Clínicos (REPEC).*

Anexo 2. Comentários verbais dos entrevistados

Caixa 1. Sobre as dificuldades do CEP em utilizar os recursos financeiros que gera

"O que está acontecendo é que o dinheiro está indo atualmente para um fundo geral. Sim, já estamos pensando em ter um fundo intangível. Ele vai para um fundo geral da instituição, mas esse fundo destina, por exemplo, uma certa quantia de orçamento para a área de ensino. Somos uma extensão da área de ensino e pesquisa. Assim, quando o comitê tem uma exigência, por exemplo, precisa treinar e quer que seus membros participem de um curso internacional, por exemplo... há uma série de exigências, temos que fazer um programa com bastante antecedência, anualmente, do treinamento que queremos oferecer, e o solicitamos através do ensino e da pesquisa. O ensino e a pesquisa administram o orçamento e o comitê tem o dinheiro para enviar seu membro para treinar. Mas para que haja uma conta direta para o comitê... nosso comitê ainda não a tem. Sei que há um comitê que o conseguiu, que é o comitê IREN. Agora eles têm, não sei como o fizeram, mas eles têm.... eles não são credenciados, mas têm dinheiro. Eles conseguiram tornar seus recursos independentes. No futuro, o comitê vai tentar ter isso, para poder treinar membros, organizar cursos, melhorar o comitê.... Felizmente, a instituição é muito solidária. Por exemplo, um requisito para o credenciamento era que todos os móveis fossem trancados com portas, com chaves, e havia uma porta que não satisfazia este requisito e que foi corrigida, por exemplo. De onde vem esse dinheiro, porque a instituição permitiu que isso fosse feito. Sim, há apoio, não é que o comitê seja abandonado" (Entrevista 11).

Caixa 2. Os representantes da comunidade precisam ser bons comunicadores e precisam de treinamento intensivo.

"Eu acho que, sim, é preciso ter muito cuidado com o perfil para trazer ou convidar uma pessoa para um comitê. Dentro do perfil, a capacidade de comunicação será muito importante. Alguém que se sente livre para dizer o que pensa. Há pessoas que são muito reservadas e que podem entender muito do que está acontecendo lá, mas por causa de sua timidez ou introversão não deixam que seus pontos de vista sejam conhecidos, e isto é um pouco um perfil psicológico das pessoas. Por outro lado, o treinamento para eles [membros da comunidade] deve ser intenso, muito intensivo, porque se não lhes forem dadas todas as ferramentas não se sentirão capazes de falar de forma horizontal com os outros membros" (entrevista 5).

Caixa 3. Problemas com o consentimento livre e esclarecido

"Está difícil. O consentimento é muito grande. Quando você mesmo o lê, você o entende e mal pode suportar. O paciente lê, olha para o consentimento e pede que você o resuma, que o explique. Um idioma que não é compreendido, uma má tradução do inglês. Muitas formalidades americanas que não são adequadas para nosso ambiente. Nós o forçamos tanto. Em algum momento houve uma tentativa de fazer um resumo do consentimento na primeira página e o resto para posterior leitura em casa. Isso foi deixado para discussão no comitê. Para que o paciente entenda que está participando de um estudo, e a assinatura é apenas a corroboração disso. Mas mais do que a leitura é a explicação que o pesquisador faz. Traduzir o que está no papel, que é o que importa no final" (entrevista 3).

"Isso [consentimento informado] é um problema. Bem, a leitura é que o pesquisador torna o conteúdo do consentimento verbalmente explícito. Bem, isso é um problema, a questão da compreensão do paciente, que é parte da autonomia" (entrevista 6).

"Bem, quando lemos um consentimento livre e esclarecido, vemos, isto foi escrito por um advogado, é muito claro, porque não é para a proteção do paciente ou do pesquisador, é para o patrocinador" (entrevista 15).

"[O consentimento informado] Esta é uma questão que discutimos muito, no sentido de que os consentimentos informados são às vezes documentos muito longos e não temos certeza se o paciente realmente os lê completamente... eles geralmente tomam decisões baseadas na confiança que têm em seu médico, que lhes oferece o estudo" (entrevista 9).

Outro entrevistado declarou que muitos assinam sem entender "Não... infelizmente os peruanos... infelizmente nosso nível de educação muitas vezes não nos permite chegar a um entendimento. A capacidade média de compreensão do peruano.... [Gestos de negação]... Os peruanos não lêem. Nós nem lemos as instruções dos manuais... essa é a realidade. Portanto, é bastante complicado... acho que não há ninguém que entenda totalmente... é complicado. Há coisas que ele certamente toma por garantidas e assina... Confiança. Há essa confiança de que 'o médico está me recomendando porque isso é uma coisa boa e eu não tenho outra opção' Muitos também participam guiados por isso" (entrevista 11).

Caixa 4. A indústria prefere não oferecer acesso pós-teste

"Darei medicamentos até que o estudo esteja concluído. Perfeito. Mas o medicamento está funcionando de forma excelente para o paciente. Portanto, às vezes eu sei que por ter trabalhado em corporações, você não dá porque depois do estudo, o paciente tem um efeito adverso e o patrocinador está ferrado, ele tem responsabilidade. Então é isso, e depois não mais. Mas às vezes conseguimos. Olhe doutor, o paciente está bem. É um produto que ainda não está no mercado". Eles concordaram. Já é uma discussão amigável, uma coisa humanitária, e em alguns casos conseguimos" (entrevista 7).

Caixa 5. Experiências de acesso pós-ensaio ao produto experimental comprovadamente bem-sucedidas

Um entrevistado disse: "Exigimos que, se se mostrasse eficaz, que o paciente tivesse uma melhora, ele teria que continuar a ser dado. Houve um estudo onde conseguimos colocá-lo... no formulário de consentimento" e acrescentou que uma vez que o medicamento tenha sido aprovado pela DIGEMID eles não fazem nada para garantir que as pessoas que participaram do ensaio tenham acesso ao medicamento (entrevista 11). O membro de outro CEP disse "estávamos pedindo que houvesse alguma forma, meio teórica, de que se houvesse algum paciente que se beneficiasse, ele seria fornecido a ele". Eles fizeram acordos, com as dificuldades envolvidas, porque sempre houve o problema de 'como você vai dar um medicamento que não é aprovado pela DIGEMID' e 'como você vai fazer isso', tem que estar dentro de um protocolo de acompanhamento de open label? e todas essas coisas" (entrevista 10). Outro CEP "o que está sendo feito é que o laboratório faça um acordo com o hospital, e até que haja venda comercial ou [tenhamos] o produto aqui nos hospitais, ele será administrado aos pacientes; são cinco, seis, oito... não mais, mas eu acho que é um bom passo em frente" (entrevista 12).

"Tivemos um caso de um paciente que estava em um protocolo que correu bastante bem com este medicamento em estudo e completou o protocolo; e por ter corrido tão bem, o que o médico responsável pelo tratamento fez, apesar de já ter encerrado aquele estudo, ele pediu uma extensão

do estudo para garantir que ele continuasse a fornecer o medicamento em estudo, e aquele paciente continua a receber o medicamento em investigação. Essa tem sido nossa saída, porque a outra maneira é pedir a aprovação da DIGEMID [a autoridade reguladora de drogas peruana, agora ANM], mas eu não vejo como algo muito simples, algo muito viável que a DIGEMID possa aprovar um medicamento que de repente não tenha aprovação da FDA ou qualquer outro tipo de aprovação... A maneira de conseguir esse medicamento é o uso compassivo, esse mecanismo existe. Entretanto, é um mecanismo que administrativamente, pelo menos aqui, não sei como é viável e estou dizendo isto porque... temos alguns pacientes que precisam de medicamentos que são off label e muitos destes medicamentos têm indicações off label, então quando os avaliamos e a DIGEMID os avalia, eles não podem aprová-los porque são off label. Então qual é a única opção que estes pacientes podem ter: pedir para uso compassivo, mas até agora não tivemos nenhuma, pelo menos aqui [cidade], aprovada para uso compassivo e estamos administrativamente presos" (Entrevista 9).

No grupo focal, um médico-pesquisador disse que "a experiência que temos com drogas HIV é essa". Se uma nova molécula estiver sendo pesquisada e for benéfica, o paciente a recebe até que o Programa Nacional possa comprar ou fornecer o medicamento aos pacientes. É assim que funciona com as drogas HIV. Não tenho muita experiência com drogas cancerígenas ou outras drogas, mas é assim que funciona com o HIV.

Caixa 6. Acompanhamento de CEPs sobre eventos adversos locais

Quando ocorre um evento adverso local, o presidente ou um dos membros entrevista o paciente ou a família. Um entrevistado disse o seguinte: "Primeiro, quando ocorre um evento adverso grave, temos um protocolo no qual entramos imediatamente em contato, investigamos; além do documento que você nos envia dizendo que ocorreu um evento adverso grave, em alguns casos o presidente do comitê vai pessoalmente para descobrir o que aconteceu. Ele não liga, ele vai para o local. Ele descobre o que aconteceu e se certifica de que todas as medidas foram tomadas. Temos confiança em nosso presidente. Ele nos informa sobre os passos que foram dados e assim por diante" (entrevista 5).

Um membro de outro CEP disse "Bem, eu tive a oportunidade de fazer isso uma vez, e foi porque eles relataram a morte de um sujeito de pesquisa....a conclusão foi que tinha sido parte da evolução da doença, mas eles foram visitar o pesquisador, eles tiveram que marcar a reunião com algum tempo de antecedência; eles receberam cerca de cinco dias úteis para agendar a reunião e então pedimos todas as informações que eles tinham, onde estavam os registros do paciente, eles nos mostraram o histórico médico do paciente, os testes, os consentimentos... e bem, eram doenças muito graves, câncer, muitas com diagnóstico de câncer com metástases para ver a sobrevivência, etc... para melhorar a sobrevivência. Mas as drogas que eles usam em seu próprio protocolo já relatam muitos eventos adversos. Mais ou menos foi visto e ...concluiu-se que no final foi a evolução da doença devido à gravidade do paciente" (entrevista 11).

Surpreendentemente, há um CEP que, de acordo com o entrevistado, não recebeu relatos de eventos adversos "Nós implementamos algo que está realmente escrito, mas nós o colocamos em prática". O comitê tem que receber todos os eventos adversos [experimentados por] pacientes. Não só isso, na semana passada no comitê concordamos que, como presidente, essa é uma das coisas que despacho... havia um paciente que eles estavam injetando, não me lembro o nome da droga, em seu olho e em outros países eles pararam o estudo. Então, começamos a investigar o que estava acontecendo. O efeito adverso que você obtém do paciente, em nosso caso, nos ajuda muito. Concordamos na última reunião do comitê que a partir de agora os efeitos adversos devem

ser conhecidos pelo comitê e que será necessário um certo número de atas dentro de nossas reuniões. Este estudo tem estes graves eventos adversos e é daí que vêm estas coisas, aquele paciente foi para o seguro" (Entrevista 7).

Caixa 7. Os investigadores nem sempre informam em tempo hábil

Um entrevistado mencionou que às vezes os investigadores não relatam eventos adversos em tempo hábil "Sim, houve um estudo oncológico onde um aumento na patologia é relatado como consequência do tratamento, o patrocinador o relata como tal, e então o investigador aparentemente o relata um ano depois. O investigador foi então chamado para esclarecer por que esta discordância ocorreu e o que aconteceu com os pacientes: eles foram informados se estes EAG [eventos adversos graves] estão associados com a patologia? No final, o investigador não apresentou os relatórios de alerta ao comitê e é por isso que houve esta lacuna de informação. No entanto, ele informou aos pacientes sobre a existência deste evento e se eles deveriam ou não continuar a participar do estudo" (entrevista 3). Este atraso na apresentação do relatório não teve consequências para o investigador, apenas lhe foi pedido que não o fizesse novamente.

Caixa 8. Muitos eventos adversos são relatados, as informações às vezes são confusas e difíceis de interpretar.

"Algumas das coisas que vemos são os eventos adversos que às vezes são relatados... tudo tem que ser relatado, tudo, então às vezes até é relatado porque meu cabelo dói. Penso que falta uma melhor divulgação do que deve ou não ser relatado como um evento adverso, é uma tremenda burocracia na DIGEMID e também no INS⁴⁶. Não sei se o INS irá lê-lo ou não. Tivemos o trabalho de lê-los e percebemos que são coisas que não têm nenhuma implicação. Penso que é aqui que devemos ter um esclarecimento sobre como este monitoramento de eventos adversos está sendo feito" (Entrevista 1).

Alguns CEPs dividiram suas funções, de modo que uma pessoa vê os locais e outra os CIOMS (os CIOMS são parte da grande documentação de segurança internacional que os CEPs recebem) "Recebemos o relatório de evento adverso, ele é avaliado pelo membro do comitê designado para relatórios locais de evento adverso grave [um médico] e separadamente os CIOMS [avaliados por um químico farmacêutico]. Os eventos adversos graves locais, por regulamento, se eles causarem morte, temos que comunicar à IETSI, por meio de uma carta dizendo que uma morte acabou de ocorrer em tal evento. Se estiver relacionado e não houver lógica, pedimos que o prontuário seja revisado ou se o paciente for hospitalizado, vamos à enfermaria ou quarto para revisar o prontuário" (entrevista 3). Um CEP disse "geralmente o que estamos vendo agora são os desvios e eventos adversos locais, não vemos os internacionais porque já é uma loucura" e acrescentou que eles vêm solicitando recursos para avaliar os eventos adversos há algum tempo "Há um pedido desde o ano passado para que um médico, um químico farmacêutico ou uma enfermeira, pelo menos em tempo parcial, nos apóie na avaliação dos eventos adversos, mas até agora não se materializou" (entrevista 6).

Caixa 9. O investigador principal pagou por eventos adversos.

Um membro de um CEP público disse: "Sim, houve um caso em que me lembro muito bem que os pesquisadores cuidaram pessoalmente de todas as despesas por causa da morte de um

⁴⁶ Enquanto tanto a DIGEMID como o INS recebem relatórios de eventos adversos, a nível local, ninguém os analisa.

participante da pesquisa... E lembro muito bem que eles tiraram do bolso, porque perguntamos sobre contas, medicamentos e tudo o que tinham gastado; e tudo saiu do bolso dos pesquisadores. Esses foram os primórdios" (Entrevista 5).

O presidente de um CEP privado disse que no passado, os eventos adversos eram pagos pelo seguro do participante, mas agora eles têm um sistema que exige que o patrocinador pague por eles, e ele indica que às vezes o investigador principal antecipa o pagamento. *Notei que os pesquisadores peruanos em geral, sem mencionar minha instituição, a fim de parecer bem com seus patrocinadores, não os fizeram gastar dinheiro em nada. Em outras palavras, "não se preocupe, eu trato disso com o seguro do paciente". No início eu percebi que era assim que era. Não toque no patrocinador, não deixe o patrocinador ficar chateado, porque ele não me dará mais estudos. Não. O que fizemos é neste caso específico, enviamos ao pesquisador por escrito que se o paciente tiver um evento adverso, você tem que ser contatado, o consentimento informado tem que dizer o número de telefone exato do pesquisador onde você pode encontrá-lo e sua companhia de seguros que se encarregará disso. Há médicos que cuidam disso aqui, eles pagam com seu cartão. Eu sei, eu já vi. Todas as despesas do paciente são pagas pelo pesquisador e depois reembolsadas pelo patrocinador. Por quê? Porque nós a implementamos. Pode haver algumas pessoas que sentem falta, mas isto já está por escrito. Doutor, o paciente não deve usar seu seguro". Isso não é mais um problema aqui" (entrevista 7).*

Caixa 10. Razões pelas quais o monitoramento não é feito

"Em parte devido a restrições de tempo e em parte devido à falta de organização, nem todo o monitoramento foi feito de forma adequada. Temos ido visitar os pesquisadores de tempos em tempos, aos centros de pesquisa, uma vez que conversamos com os participantes, mas tem sido muito poucas vezes. Essa é a verdade" (entrevista 10).

O secretário técnico de um dos CEPs privados, que tem projetos em todo o Peru, mesmo antes do surgimento da norma, viajou para os diferentes centros *"Para cada supervisão enviamos um pacote. O pacote contém uma série de informações que eles têm que nos dar e eu vou para acessar as informações que eu preciso saber. Eu vejo todos os desvios. Com os desvios eu tenho a polpa que preciso, porque é aí que eu vejo o que está acontecendo. Os eventos adversos podem ou não ser úteis, mas os desvios são. Quando vou lá, recebo todas as informações, todos os registros médicos que tenho que avaliar. É muito trabalho" (entrevista 4).*

Este CEP privado não supervisiona mais os centros remotos devido à falta de recursos, mas também *"Há várias razões pelas quais não vamos". Primeiro, porque o esforço que é feito é enorme. Aqui às vezes eles nem mesmo levam isso em consideração, nem mesmo o lêem. Isso me irrita, como se seu esforço... Em segundo lugar, há sempre um anseio protecionista por parte dos comitês, em algum sentido. Sempre. Em outras palavras, tentamos nos dar bem com todos. O bom e o ruim. O Deus e o diabo. Sim, [o regulamento de ensaios clínicos estabelece como função do CEP suspender um ensaio clínico] coisas que estão erradas, sim, mas eu gostaria que houvesse mais, que fôssemos mais docentes. Para mim, as supervisões se tornam uma coisa de ensino, você vai e percebe as lacunas e explica a eles, eles se abrem e nós nos tornamos amigos; mas para que eles não o façam novamente, porque não é uma questão de tosquiá-los a todos". Por outro lado, "Claro, quando fazemos um relatório de supervisão no final, fazemos recomendações, mas só podemos chamar a atenção para ele e, no caso extremo, suspendê-lo. Isso é tudo o que podemos fazer. Então, passamos tudo isso para o INS. Sempre enviamos uma carta com uma cópia para o INS no final da supervisão. Nós não vamos mais longe" (entrevista 4).*

Um entrevistado disse que eles não fizeram as supervisões porque alguns pesquisadores estão relutantes em ser supervisionados "Eu diria que sempre quisemos fazer isso, mas os pesquisadores estão um pouco relutantes". Porque um pesquisador me disse, doutor eu tenho que pedir permissão ao meu patrocinador, que diabos [ele é muito contundente sobre isso]. Com licença, o patrocinador fica na porta da clínica, você é quem faz o estudo. Você responde para mim e para o Comitê. A supervisão tem que ser feita. Simples assim." e mais tarde acrescentou "Não vamos de forma policial". Nós vamos para apoiar. (entrevista 7).

Caixa 11. Quando o monitoramento é anunciado, os CEPs não detectam problemas.

O presidente de um CEP particular também disse que eles normalmente não encontraram problemas, apenas uma vez em 20 anos: "Nós, durante todo esse tempo em que estivemos [20 anos], tivemos apenas um caso em que o investigador continuava relatando um paciente que havia morrido. E nós dissemos, qual é a razão, qual é a motivação para isso? Havia todo um sistema montado lá, mesmo [quando fomos supervisionar] um paciente que era um motorista que tinha chegado em uma missão, eles o fizeram passar como paciente. A única razão era que... enquanto mantivesse o paciente, receberia um estipêndio, essa era a única razão" (entrevista 15). Este pesquisador continua a conduzir ensaios clínicos e o CEP não tomou nenhuma medida dissuasiva.

O membro de um CEP disse que em suas supervisões eles haviam descoberto que tudo estava sendo feito corretamente, mas a documentação falhou "E nós vamos... para verificar se tudo é realmente como eles nos dizem porque você sabe que no papel dá para qualquer coisa". Com base nisso, fazemos nosso relatório e não tivemos problemas nas revisões. Assim, lá, na inspeção, você percebe que as pessoas que estão realizando o ensaio realmente atendem às expectativas. O problema é o papel, ou seja, o que eles mencionam, ou as pessoas que eles usam para desenvolver a documentação que é enviada para apoiar o ensaio clínico, eles não o fazem corretamente. Por exemplo, se você tem tudo isso tão bem implementado, se você existe e existe tão bem, por que não contrata uma boa secretária ou uma boa pessoa para traduzir esta realidade em um bom documento para que possamos vê-lo melhor; porque quando você lê alguns dos documentos que eles nos enviam, eles são realmente uma bagunça e temos que continuar devolvendo-os 4 ou 5 vezes e quando vimos ver ou verificar in situ que coisas você está desenvolvendo são perfeitas [entendemos que eles fazem observações do arquivo do ensaio clínico várias vezes ao investigador]" (entrevista 1).

Apenas um CEP decidiu fazer visitas sem aviso prévio, e eles puderam confirmar que havia diferenças, e que para captar o que realmente acontece nos centros de pesquisa é melhor não anunciar as visitas "Eles fizeram tudo bonito quando era hora de supervisão, quando estava programado, mas quando não foram anunciadas [surpresa] ficamos surpresos que não era como eles tinham nos falado" (entrevista 2).

Caixa 12. Exemplos de problemas detectados durante o monitoramento de CEPs

"Por exemplo, quando há demasiadas mortes, você vai. O que acontece. Nestes casos, supõe-se que o pesquisador, na pressa de colocar mais pacientes, coloca pacientes que às vezes estão comprometidos. Acho que é preciso ser louco para colocar um paciente com um mau prognóstico. Você detecta e percebe que eles estão sendo incluídos de forma irregular. Você vê os critérios de inclusão, ele tem um nível de hemoglobina de 9 e é um paciente pós-infarto. Então, como você

vai incluir um paciente com hemoglobina 9 em um estudo se você não compensar por isso? Mas eles o fazem entrar" (entrevista 4).

"Falta de conhecimento do pesquisador. Por exemplo, o pesquisador fecha um centro, vai para outro centro. Ele quer levar os pacientes e não obedece a nada. Ele tem que seguir as regras, fechar o centro, abrir o outro centro, pedir permissão ao centro; fazer toda a papelada. Peça permissão ao comitê, envie para o comitê" (entrevista 4).

"Descobrimos que há uma morte, vemos o desvio, vamos para ver a morte e ela é suspeita; eles estão em apuros. É um paciente que foi biopsiado para uma lesão de câncer de pulmão a fim de lhe dar quimioterapia, eles fazem a biópsia e quatro semanas depois o paciente retorna e morre. Esta é uma discussão clínica, o problema é que o paciente estava em triagem, ele não tinha sido randomizado, não tinha começado, mas já estava envolvido, e eles não queriam lhe pagar as quantias a que tinha direito como paciente de pesquisa. Isso é fácil. Não sei por que os pesquisadores não cuidam disso. Eles não tinham pago. Eles não eram pagos. "Fizemos toda a papelada para garantir que eles pagassem... que o paciente deveria ter sido pago por danos, se necessário". O paciente morreu, não sei se foi por causa da biópsia ou por causa da doença, que poderia ser progressiva, mas muito provavelmente houve uma complicação tardia da biópsia. O problema é que eles não tinham pago até o momento. Fomos vê-los e descobrimos que eles não haviam sido pagos. Para nós isso foi culpa do pesquisador" (entrevista 4).

"Há três pesquisadores que fazem isso. Há um pesquisador que guarda o dinheiro para si mesmo, é como S/7000 de ajudas de custo, diárias. Ele está em um estudo há três anos e nunca lhes deu um único sol... imagine. Ele deve cerca de S/7000. Por isso, entramos imediatamente com uma ação judicial. Ele é um pesquisador que faz câncer. Acabei de pegar um cara, um oftalmologista. Veja, ele traz um paciente das províncias, eles o envolvem no estudo e não lhe pagam ajudas de custo. Em um caso porque o fospoli do paciente, (é um seguro para os beneficiários da polícia nacional peruana), é quem faz a papelada e é quem traz o paciente" (entrevista 4).

"E o outro caso é, por exemplo, um paciente que tem uma doença rara, ELA (esclerose lateral amiotrófica), eles levam um paciente e o paciente vai para o Chile e tem que vir para um check-up a cada três meses. Então como eles vão fazer isso? A pobrezinha vinha a cada três meses para um check-up com seu dinheiro. Eu disse a ele, mas doutor, como você vai fazer isso, você está louco. Você lhe disse que era um experimento. Suspendemos o estudo e informamos o INS. Até aquele momento a paciente era regular, detectamos que ela não tinha pagado, ela nos disse que não tinha pagado as ajudas de custo, as simples ah. E então quando descobrimos que ela tinha vindo do exterior e então a paciente não queria mais vir. A pesquisadora nos disse que ela não queria mais vir. Estas são as coisas que, de alguma forma, organizamos. Fazemos um trabalho positivo" (entrevista 4).

"O consentimento, por exemplo, que é tão simples, o que detectamos foi a alteração das assinaturas, elas não coincidem com o DNI; os tempos, vemos isso com frequência. Preenchendo os espaços errados e eles o fazem. Uma coisa tão simples, porque o pesquisador principal não o faz, geralmente é feito por um subpesquisador que o faz como uma questão de rotina, que nem sequer é uma pessoa dedicada" (entrevista 4).

Caixa 13. Experiências de CEPs entrevistando pacientes

Um CEP privado incluiu entrevistas com pacientes nas visitas de supervisão "Com as visitas, eu veria cinco pacientes. Cinco pacientes iriam e eu faria uma pesquisa. Na pesquisa fiz perguntas

sobre o consentimento livre e esclarecido, essa foi a parte central. Descobrimos que 70% dos pacientes conhecem todos os detalhes, 30% não sabem" (Entrevista 4).

Outro CEP particular também solicita que o investigador convoque os pacientes no dia da supervisão *"Claro que sim". É aí que entra a parte complicada [referindo-se à esperteza do pesquisador] se eles selecionaram um paciente... mas eu tive o cuidado de dizer, quais pacientes estão vindo na última semana de maio deste estudo? Eles me deram três opções [de pacientes e datas]. Assim, no dia 30 às nove horas da manhã, vamos fazer uma supervisão, por favor convide o paciente X" (entrevista 7).* Veja a Caixa 14 para exemplos de perguntas dos participantes feitas por este CEP.

Outro entrevistado disse que nas poucas vezes que entrevistou os participantes, eles estavam interessados em verificar se os participantes entendiam que eles faziam parte de um estudo, ou seja, que não havia engano terapêutico: *"A primeira preocupação era se [os participantes] estavam cientes de que não se tratava de um tratamento, mas de que era um ensaio" (entrevista 10).* Quando os entrevistadores quiseram esclarecer que, em vez de um ensaio, tratava-se de participar de um experimento, ele disse que não usava essa palavra (ver Caixa 15).

Caixa 14. Exemplos de perguntas a fazer aos participantes

Segundo o entrevistado, estas perguntas foram trabalhadas com o INS e exploram os seguintes temas

"Você leu o protocolo (sic, ele significa o consentimento informado)? Sim, eu o li, onde você o leu? Levei-o para casa, revisei-o com meu marido, meu filho de 29 anos; lemos bem e meu filho disse sim mãe está bem, eu vim aqui, revisei-o novamente e assinei-o. Você está ciente do que assinou? Sim, quando você tem um problema, você liga para alguém? A quem você liga? Sim, eu liguei muitas vezes. Quando você tem uma pergunta para resolver? Sim doutor, eu ligo imediatamente.

Caixa 15. Razões para não utilizar o termo experimento

"Experimento" é um termo que não é muito usado aqui por causa de questões pejorativas. Em outras palavras, foi um ensaio para saber se este medicamento era útil ou não. Os pacientes com quem conversamos sabiam que o medicamento estava sendo testado para ver se funcionava ou não. Nesses termos. "É o que vemos nos jornais, pelo menos é o que está acontecendo aqui". Uma coisa é dizer "eles estão fazendo experiências com pessoas" e outra coisa é dizer "isto está sob investigação". É a mesma coisa não é, mas o termo como aparece na manchete do jornal é totalmente diferente na mensagem. Nesse sentido, existe a idéia de que a experimentação é algo negativo, algo ruim, de que as pessoas estão sendo aproveitadas. Essa é a idéia do termo, pelo menos aqui no meu ambiente, eu não sei como é em outros lugares. Dizer que estar experimentando é como dizer que estão fazendo algo ruim para tirar vantagem, esse é o significado do termo. A idéia não é promover esse conceito, não é?" "A idéia das poucas vezes que fizemos entrevistas, foi que eles entenderam que não era um tratamento como qualquer outro, mas que estavam vendo se ia funcionar ou não. Entendemos que este era o conceito que o paciente tinha que ter em mente. Ou seja, que eles não tinham garantia de que ia funcionar, que não era um tratamento, mas que estava sendo testado para ver se funcionava ou não" (entrevista 10).

Caixa 16. Respostas de participantes de ensaios clínicos relatadas por entrevistados

"Sim, entrevistamos dois pacientes em duas ocasiões. Fomos ver o homem que teve este evento adverso, e depois uma senhora idosa em geriatria, que estava lúcida. Mas eles viram isso [o estudo] muito bem. No sentido de que se fosse para melhorar seu estado de saúde, se fosse para apoiar a ciência; eles estavam dispostos, pelo menos... a senhora idosa disse: 'doutor, não tenho nada a perder'. Se isto vai aliviar minha dor, se isto vai melhorar o que eu tenho...' Eles sabiam que estavam participando. O primeiro, aquele que teve o evento adverso, me disse: "doutor, eles me ajudaram". Lembro que era um antiarrítmico, uma droga para o coração... "Sei que um dos eventos adversos foi este sangramento", disse-me ele. Então ele estava ciente do que poderia acontecer e eles o haviam apoiado no sentido de que ele tinha recebido ajuda" (entrevista 2).

"O paciente estava feliz, por quê? Como se trata de uma doença equis, ele estava recebendo o medicamento A e o medicamento (comparador) B. O medicamento A custa cerca de 5000 dólares uma ampola e o medicamento B é um me-too, é uma nova Corporação X grande, que quer entrar nesse mercado. A primeira é reconhecida como sendo boa, qualquer que estivesse recebendo a paciente, ela se sentia muito melhor. Ela ficou grata... Nesta entrevista, a senhora que entrevistamos era uma pessoa de cinquenta anos e éramos três membros do comitê que fazíamos a visita. A senhora estava satisfeita, feliz. Ela tinha compreendido tudo, tinha revisado, conhecia seus direitos, conhecia os efeitos adversos, conhecia tudo" (entrevista 7).

"De acordo com a percepção que tive a partir destas reuniões informais, há um grupo de pessoas que está muito satisfeito com os estudos de pesquisa dos quais participaram" (entrevista 5).

Outro entrevistado disse "... nós entrevistamos pacientes. Isto nem sempre foi feito, digamos, e no início houve alguma resistência por parte dos pesquisadores porque, antes de tudo, não é fácil integrar pacientes nos estudos, porque as características que o paciente tem que ter são detalhadas: paciente com câncer de próstata com resistência ao tratamento deste e daquele; e quando conseguem um paciente, tentam mantê-lo. Recentemente tivemos a oportunidade de ouvir um paciente, fomos fazer uma inspeção, e o paciente nos disse... e como você está, disse ele, a última vez que estive no hospital [antes de participar do ensaio] eu quebrei um copo por causa de quão mal eles me trataram, porque eu estava tão bravo, eu estava tão bravo, aqui estou eu, Deus. E em outros pacientes vimos que eles estão tentando se organizar, porque têm medo de que nós paremos o ensaio. "Antes de tudo, o tratamento que o paciente recebe no hospital para o tratamento de qualquer doença e o tratamento que ele recebe em um ensaio clínico é totalmente diferente. Como o paciente disse, aqui estou eu, Deus. Quando no hospital você viu o médico dizer, este é meu telefone celular, você pode me ligar a qualquer hora do dia e de repente, o médico me liga e me diz como você está, se você teve algum desconforto, o que está acontecendo" (entrevista 15).

Caixa 17. Tipos de interação entre os participantes e os CEPs

O secretário técnico de um CEP privado disse: "Sim, é claro. Quatro a cinco vezes [em 20 anos]. Olhe, não sei porque não é mais, porque está tudo nos jornais. Seria muito fácil para eles ligar. Se eles ligaram, porque "você sabe que minha empregada fugiu, não sei o que aconteceu e quero saber o que está acontecendo". A empregada vai aos estudos e a patroa nos chama para ver o que está acontecendo. Esse tipo de coisa [risos]. Há também outros casos em que houve problemas. A perna amputada e sei lá [este caso foi muito mediático porque estava na imprensa], outros casos reclamando sobre o investigador. São quatro ou cinco. Eles até já o fizeram por escrito. São coisas menores. Eu não sei por quê. Eu acho que o paciente peruano é muito dócil, aquele que entra na investigação é muito dócil. Ou porque eles têm empatia ou porque lhes dão um tratamento preferencial" (entrevista 4).

Um membro de um CEP de um instituto público disse que eles tinham chamado para providenciar o pagamento de um tratamento de uma reação adversa que tinha sido tratada fora da instituição. *"Eu nunca fui chamado, mas houve momentos em que o atual presidente foi chamado, este ano. Houve um participante que o chamou. Por quê? Como o paciente tinha tido uma reação adversa que não sabia se estava relacionada ao medicamento ou não, ele foi para tratamento particular mas não informou o investigador principal, pois estava em outra cidade. Ele foi a um centro em Lima. Em seguida, o problema era analisar a questão do reembolso deste cuidado. Parece ter havido uma dificuldade e por isso ele entrou em contato com o presidente do comitê. E foi quando o presidente do comitê foi falar com o pesquisador"* e comentou que esta questão tinha sido resolvida, mas não sabia se o paciente tinha sido excluído do estudo (entrevista 11).

Os familiares dos pacientes também haviam chamado um CEP em um dos institutos públicos *"Sim, para confirmar que eu sou o presidente do comitê". Sou um paciente...sou pai de uma criança que está em um ensaio, você é o presidente, assinei um documento que diz que posso chamá-lo. Você pode me ligar a qualquer momento que quiser. Ah, certo, então se meu filho ficar doente, ou qualquer coisa...". Você me liga e chama o investigador principal e vai ao 'Hospital Caritas', e eles ficarão felizes em ajudá-lo. Recebi duas ou três chamadas, perguntando. Primeiro, confirmando [a existência do CEP], depois dizendo que é realmente algo do hospital e não algo do médico que de repente o está enganando"* [para confirmar que o que o pesquisador lhe disse é verdade] (entrevista 12).

Caixa 18. O funcionamento e os recursos do CEP público dependem de quem é o administrador e daqueles em posições de gestão.

"Ela [a instituição] simplesmente não vê o comitê como relevante e nenhum canal administrativo foi criado para permitir que os recursos cheguem ao comitê (entrevista 3)".

Em alguns casos, o apoio ao CEP depende claramente de quem está administrando o estabelecimento *"Esta administração decidiu dificultar as atividades de todos os comitês, todos os serviços, todas as compras (...) eles decidiram fazer uma parada total porque tudo está errado e nós temos que começar do zero". Portanto, temos ido de mal a pior"* (entrevista 3).

Um entrevistado diz que a motivação do pessoal pode contribuir para o fato de que os gerentes das instalações dão pouco apoio ao CEP, algo que parece que deveria ser o contrário, que eles ajudam as pessoas que estão motivadas e querem fazer as coisas bem: *"A motivação das pessoas que vêm, nós vamos porque queremos estar lá". Eles não nos levam, eles não nos forçam. O segundo ponto é que talvez por causa dessa motivação, a instituição não está muito preocupada em recompensar nossos esforços.* (Entrevista 5). Nesta mesma entrevista, afirma-se que as instituições públicas devem premiá-las pagando cursos de treinamento, mas que o sistema administrativo as impede de fazê-lo, ainda que tenham financiamento, mas o processo administrativo não lhes permite utilizá-los quando precisam, pois os cursos são anunciados com quinze dias ou um mês de antecedência e leva mais tempo para mobilizar os recursos do CEP.

Um ex-presidente de um CEP informou que o cronograma de atividades do comitê para o ano inteiro foi estabelecido com antecedência e, apesar da existência de uma Resolução Geral da Administração para a alocação de horas de trabalho no comitê, os departamentos de saúde não concederam a respectiva permissão aos membros do comitê. *"Em 2008, fizemos um pedido oficial à gerência para nos atribuir horas dentro do horário, o que não foi feito. Antes, você ia por um tempo e fugia. Como sempre aqui, eles enviaram para Lima, Lima finalmente disse que sim e nos*

enviaram de volta [eles comunicaram] que sim [que] eles poderiam nos designar oito horas por mês para o trabalho do comitê. Pelo menos alguns de nós utilizaram essas oito horas. Nosso cronograma de trabalho incluía a dedicação ao comitê de ética. Estabelecemos as datas das reuniões para o ano inteiro. Mas, alguns serviços, embora houvesse a resolução e a ordem da gerência, nunca deram permissão a essas pessoas. Escrevemos cerca de seis ou oito cartas dizendo aos gerentes para fazer cumprir a resolução, mas bem, como sempre, a pesquisa nunca é uma das prioridades para a administração" (Entrevista 10).

Caixa 19. Acesso dos CEPs aos recursos institucionais

Um dos entrevistados disse que tinha o apoio da gerência, que era capaz de adaptar os espaços com a renda dos cursos que a Unidade de Ensino oferece às universidades, e que estavam equipados com os fundos que o CEP gera a partir das revisões. No entanto, estes fundos nem sempre chegam ao CEP, mas isto não é muito preocupante agora porque eles têm o que precisam. Eles foram até pagos para treinamento na Associação Médica, no INS, e uma pessoa pôde fazer um mestrado com a UNESCO financiado pelo CEP. Este CEP conseguiu ter autonomia administrativa *"que este comitê é autônomo em relação à administração e então naquela ocasião o diretor nos disse: 'você trabalha, o que você decide vai ser respeitado'... pelo menos foi um grande avanço... Mesmo que nós tenhamos dado uma resposta de não aprovação, e ela passou por ele, ele respeitou nossas decisões. Não posso reclamar sobre isso" (entrevista 2).*

Outro CEP também conseguiu seus equipamentos e suprimentos graças à receita das atividades da Unidade de Ensino *"e com o fundo de treinamento conseguimos criar um ambiente muito mais adequado, com toda a infra-estrutura e equipamentos, com uma secretária exclusiva. Há quanto tempo isso acontece? Quantos anos isso tem? Acho que são facilmente cerca de 8 anos, nos quais já temos as coisas certas no lugar. Ainda temos algumas deficiências e temos que estar sempre com o pé atrás para fazê-los comprar e renovar equipamentos, mas podemos dizer que pelo menos temos o mínimo" (Entrevista 6).*

O presidente de um CEP de um instituto público disse: *"Tenho que falar com as autoridades. Essa autonomia e essa exigência fundamental da infra-estrutura e de todo o equipamento de funcionamento... Em todos os hospitais existem problemas desse tipo administrativo. Agora, o Max Heller [o espaço físico onde está localizado o centro de pesquisa do hospital e onde funciona o comitê de ética] está cheio de pacientes porque eles estão construindo e nos tiraram de lá e os arquivos do comitê de ética estão amontoados em todos os lugares, tenho que falar com as autoridades, isto deve ser regulamentado" (Entrevista 8).*

Caixa 20. Acesso de CEPs a fundos intangíveis

O presidente de outro CEP comentou: *"Não sabemos quanto dinheiro [a instituição] recebe para pagamentos pelo acesso a um protocolo de pesquisa e também para exigir que pelo menos em termos de infra-estrutura tenha um lugar adequado, pessoal adequado, maquinaria adequada; quero dizer computadores, impressoras, etc., etc., que podem facilitar sua função; e isto eu vejo como muito limitado" "Temos uma secretária. Às vezes eles nem sequer nos fornecem água, e nem sequer nos fornecem os elementos que vêm de fora. Pior, eles nem sequer nos dão permissão para estacionar o carro na instituição" (entrevista 8).*

O erro vem da forma como o orçamento é estabelecido, [por exemplo], 'Quanto custa seu estudo? Quantos pacientes você vai inscrever?' 'Bem, eu quero inscrever cinco'. Quanto custa cinco pacientes?' 'É S/50'. 'Então você vai me dar as despesas gerais de 5 pacientes que isso custa'. S/50'. Mas veja, e se eles fecharem o estudo ou eu inscrever apenas um paciente ou nenhum'. Como posso pagá-lo por algo que não existe?' 'Bem, como posso pagá-lo?' 'Bem, me dê um pouco no início, depois me dê mais um pouco'. É um excesso de regulamentação que não funciona na prática. Portanto, não há clareza nem para a instituição, nem para o pesquisador ou para o patrocinador quanto ao pagamento das despesas gerais" (entrevista 3).

Caixa 21. Respostas dos CEPs públicos à pressão dos pesquisadores

Às vezes, os CEPs não podem fazer as coisas mais rápido "Então, às vezes não há muito tempo e o pesquisador gostaria que a gente agisse mais rápido, mas não podemos porque os mesmos tempos não nos permitem talvez ser mais rápidos na aprovação" (entrevista 5).

Um membro de um CEP público disse que havia confrontado um investigador porque o estava pressionando para acelerar a revisão, e ele disse "*doutor, desculpe-me, mas se você não respeita isso, isso me diz que garantia você me dá de que respeita os direitos do paciente". Se você não respeita as regras do nosso comitê, e como deve ser o procedimento, então do que estamos falando*". Este entrevistado pensa que a relação com os pesquisadores tem piorado, mas que o CEP não deve ceder à pressão de ninguém (entrevista 2), embora "*às vezes eu sinto, e isto é o que tenho percebido nos últimos anos, como muito controle de nós para eles e eles não parecem gostar... Por exemplo, uma médica que costumava trabalhar conosco saiu, ela foi embora irritada e foi para o setor privado e lá ela está fazendo seus ensaios*" (entrevista 2).

Um CEP disse que recebeu pressão para acelerar a revisão, mas não para aprovar protocolos "*Não, nunca tivemos problemas com pesquisadores que nos pressionavam. Vejamos... o tipo de pressão que é discutir estudos mais rapidamente, sim, mas pressão sobre nós para tomar decisões, nunca houve nenhum problema, nem da parte da administração nem dos patrocinadores*" (entrevista 6). No entanto, dois projetos foram rejeitados e os pesquisadores os pressionaram tanto que mudaram sua decisão. O primeiro foi sobre um antibiótico e foi rejeitado porque o tratamento padrão era administrar um antibiótico que não estava na fórmula da instituição, "*O INS aprovou-o. Mas era uma questão local. As diretrizes do hospital diziam que não era o antibiótico por causa da bacteriologia local. O pesquisador fez uma confusão, pediu duas vezes para reconsiderar... Houve também um problema com um protocolo oncológico que foi negado. Em seguida, trouxeram a autorização do INS e ela foi reconsiderada. Nós concordamos*" (entrevista 6) [Nestes casos, o que aconteceu é que outros CEPs aprovaram os protocolos e o INS deu sua aprovação para que estes ensaios clínicos fossem realizados naquelas instituições. O INS não revisa os protocolos do ponto de vista ético]. Outro entrevistado também disse que quando um protocolo é rejeitado "*há definitivamente muita pressão das pessoas cujo ensaio não foi aprovado*" (entrevista 5).

Um membro do CEP explicou que às vezes a pressão dos investigadores os levou a aprovar o protocolo pensando que o INS iria parar o estudo "*Se houvesse uma oportunidade onde houvesse muita pressão, pedimos uma resposta às observações, eles não responderam, mas os investigadores pressionaram... eles continuam insistindo, eles continuam insistindo*". Assim, chegamos à conclusão de que é bom que seja uma decisão a ser tomada pelo INS. Como comissão, sentimo-nos limitados talvez a dizer não [ENTREVISTADOR: Para confrontar o colega, certo?] *Sim, claro... ou eles começam a ligar para você*" (entrevista 11).

Caixa 22. Acompanhamento do INS para o novo processo de credenciamento

Alguns CEPs reconhecem os benefícios do INS, dizendo que ele os ajudou a formar o CEP, a passar pelo processo de credenciamento, a organizar a revisão dos protocolos e até mesmo a treinar os membros do CEP. *"Temos tido experiência direta com o credenciamento e acho que é um trabalho excelente, é um trabalho necessário a fazer. Agora, percebo que eles também devem ter muita sobrecarga ou demanda dos centros que têm que rever, que têm que credenciar e que leva tempo. E esse atraso também nos leva a problemas, estamos há quase um ano sem poder avaliar protocolos, provavelmente realidades muito semelhantes em outras partes do país"* (entrevista 9).

"Nas reuniões que tive com o INS, o que pude dizer no final do dia foi que elas foram muito úteis para eu ter mais ferramentas de gestão em benefício do paciente... Já disse no início da reunião, deve ser uma questão de pessoas, mas não vi nas pessoas que vieram do INS, aquela aura de autoridade ou que eu sou superior e olho para você com desprezo, não. Eu vi, nas duas reuniões das quais participei; eles vieram nos dizer para olharmos isto, corrigirmos isto, escrevemos, na verdade o Dr. Espejo [supervisor do INS] senta-se no computador da secretária e nos lê o que ele escreveu" (Entrevista 7).

Um entrevistado expressou a esperança de que as mudanças que o INS está fazendo contribuam para melhorar a forma como os ensaios são implementados *"Agora, sim". Há muita comunicação. Acho que agora vai ser mais fácil, como agora há mais escrutínio sobre a idoneidade do investigador... ou há mais informações. Portanto, acho que é algo que talvez ainda não tenha sido feito, mas agora pode ser feito. Verificar antes de aprovar um ensaio clínico a idoneidade do investigador"* (Entrevista 11).

"Agora está muito mais regulamentada no país e a nova regulamentação nacional está em vigor, o que levou em conta muito mais coisas do que a regulamentação anterior, que eu acho que eram ambíguas. Também estamos sendo supervisionados mais como um comitê de ética. Não há mais recertificação, mas credenciamento. Nosso comitê acaba de ser credenciado por mais três anos, eles nos deixaram a tarefa de cumprir muitos outros requisitos, desde a formação dos membros, que antes não era tão obrigatória, agora eles até exigem que haja uma pessoa formada, por exemplo, com uma espécie de diploma em ética de pesquisa; que a composição dos membros seja mais uniforme, que haja uma pessoa com conhecimentos em ciências sociais, um psicólogo..." (entrevista 11), mas outros pensam que estas são mudanças cosméticas, que não terão um impacto importante na regulamentação da pesquisa *"Mais ordenada, nada mais". Não é uma maravilha"* (entrevista 15).

Caixa 23. As críticas dos respondentes ao INS e à nova regulamentação

"E o INS, com seu novo regulamento [referindo-se ao novo Regulamento de Ensaio Clínicos de 2017], em minha opinião cria mais anexos, formatos, coisas que complicam ainda mais a situação. Especialmente com o credenciamento dos comitês... Assim, para nos re-acreditar, eles nos pedem uma série de documentação, o que estamos fazendo, mas outros comitês já apresentaram sua documentação e estão sendo observados. Portanto, ao invés de dizer "considerando, não, deve ser critério; objetivo, não, deve ser finalidade". Há muito excesso de regulamentação" (entrevista 3).

"O credenciamento foi atrasado porque o INS começou a fazer algumas observações aos regulamentos [internos do CEP], depois essas observações foram feitas aos regulamentos, essas observações foram corrigidas e uma segunda rodada de observações aos regulamentos foi seguida. Então, o que estamos jogando? Você olha para isto, eu o corrijo e depois você olha

novamente para outras coisas. Entre alguns deles observaram que havia alguns membros do comitê que haviam se tornado chefes de serviço e disseram que era incompatível ser chefe de serviço com ser um membro do comitê de ética porque tinha interferência administrativa. Isso me parece, no mínimo, estranho. E a outra coisa, eles [supervisores do INS] insistiram subitamente que um membro do comitê tinha que estar envolvido sem qualquer treinamento" (entrevista 10).

"O INS pode chegar, eles são um pouco quadrados... Eles me disseram que 'eu tinha que fazer uma chamada pública em Lima, para montar o comitê'. Como eu vou fazer isso? Imagine como seria, quem vai me apoiar em uma chamada pública? ...eu não entendi. Eu não concordo, desculpe. Até ele ter que concordar porque todos os comitês falaram com ele.... O que eles estão fazendo aqui no INS é simplesmente tentar criar, no lado administrativo, um arquivo com todos os arquivos que são feitos. As ações do comitê são algo mais, não confundam. Vejo muitas falhas, fraquezas, mas não consigo entrar na consciência do pesquisador e, às vezes, o trabalho contém tudo. Ou de repente o paciente está, não digamos ameaçado, mas ele está apaixonado pelo que lhe vão fazer, por isso pode não dizer toda a verdade. É a única coisa com que podemos contar" (entrevista 12).

"Agora, o INS no regulamento é muito claro, que tem que haver uma renovação, e na minha opinião isto é incongruente porque como podemos renovar se não temos recursos para preparar as pessoas" (entrevista 5).

Caixa 24. Os CEPs querem mais feedback e retomar as reuniões com o INS, e o trabalho em rede

Diversos entrevistados reclamaram que o INS não dá feedback, se o faz, não ajuda: "Não é uma relação, então". Bater e correr [risos]. Eu vejo as coisas dessa maneira. Por exemplo, o INS me disse que o estudo foi observado porque o consentimento diz tal e tal e não deveria dizer isso. Em outras palavras, coisas [práticas] que o comitê pode usar, cometemos um erro, erramos aqui ao aprovar isto. Ou, de repente, por que você aprovou isto, se é assim e assim, não há nenhum link de comunicação, nem mesmo por e-mail ou de uma forma formal. Exceto pela avaliação que é uma vez por ano ou a cada dois anos" (entrevista 3).

"Eles nunca nos deram feedback. Nós podemos aprovar e você [o INS] não aprova e por que não nos envia uma pequena carta dizendo que não aprovamos por causa de tal e tal. Isso é um feedback que nos ajuda a crescer" (entrevista 6). "Não tenho conhecimento [que o INS fez alguma coisa com nossos relatórios]. Nós passamos as informações, só isso" (entrevista 4). Além disso, se o CEP aprova um protocolo e o INS o rejeita, o CEP não tem como descobrir diretamente (entrevista 9).

Dois entrevistados disseram que sentem falta dos treinamentos e reuniões que o INS costumava organizar para os CEPs e gostariam de vê-los retomados. "Assim, houve mais cursos e tivemos mais reuniões com o INS [nas] reuniões, lembro que havia reuniões todos os meses com os comitês". Achei fabuloso que houvesse uma chamada todos os meses e depois ela se perdia. Depois disso, não sabemos o que ninguém está fazendo, o que está ou não sendo feito aqui? Agora somos como uma ilha. Porque antes eu realmente sentia que estávamos em uma rede INS e que estávamos em constante comunicação com o INS, sobre todas as mudanças, as dúvidas, as controvérsias, havia isso; eu o senti e o experimentei. Acho que isto deveria ser retomado" (entrevista 2).

Outro disse que no início o INS deu muito apoio "eles fizeram cursos, convidaram palestrantes e especialistas importantes sobre o assunto e nos obrigaram a participar. Em nosso comitê temos

sido muito conscientes de que os recursos não eram suficientes e por isso sempre convidaram um ou dois ou três do comitê, no máximo, e que lutando conseguimos mais uma vaga para eles irem aos cursos" (entrevista 5). Ele gostaria que o INS articulasse os CEPs e fosse mais criativo com os treinamentos - porque os membros do CEP não podem mobilizar os recursos para ir aos treinamentos, mas eles poderiam acessá-los se utilizassem meios eletrônicos (entrevista 5).

Caixa 25. Pontos fracos dos CEPs

"Porque não há compromisso. Agora as pessoas estão se tornando cada vez mais comprometidas. Mas, no início, era preciso uma pessoa fazer tudo. Quando digo uma pessoa, quero dizer aquele que era presidente na época... Mas aquele que faz o trabalho pesado sempre fui eu. Caso contrário, não funciona", acrescentando que outro problema é a falta de tempo (entrevista 6). Outros CEPs disseram: "Agora, nas fraquezas, há muito poucas pessoas no país interessadas em participar de um comitê" (entrevista 14). "Teoricamente [o CEP] deve ser renovado a cada ano por terços". Não há pessoas para isso, é muito difícil achar, e ainda mais difícil com os requisitos do INS" (entrevista 4).

"Infelizmente, como comitê, deveríamos ter mais disponibilidade para fazer uma revisão mais completa, especialmente dos ensaios clínicos. Além disso, agora com a exigência de cumprir...observar mais coisas, que agora está mais ordenada...é como se você tivesse que sentar-se e rever cada coisa minuciosamente, e talvez para o revisor do comitê [a pessoa do CEP que tem que avaliar o protocolo] seja uma limitação. Como eu disse, é um tempo longe de sua atividade assistencial que você vai ter que levar para fazer...que não vai lhe pagar de forma alguma. Que esta atividade está tirando tempo de você, mas é para benefício social, porque você tem vocação para fazê-lo. Não sei se todos os membros vão ter esse tempo para fazer uma revisão tão completa (Entrevista 11).

Outro tema recorrente é a falta de apoio institucional e de acesso ao orçamento "Acho que a principal fraqueza é administrativa. Os orçamentos e o fornecimento de materiais que podemos requerer ou tempo, acho que isso é fundamental" (Entrevista 9). Outro entrevistado disse: "Ela [a instituição] simplesmente não vê o comitê como relevante e não há nenhum canal administrativo que tenha sido criado para permitir que os recursos cheguem ao comitê. No ano passado, por exemplo, não tivemos uma secretária por quase um ano e pouco" "Não temos um sistema fluido de materiais ou papelaria. Não temos um sistema fluido de como canalizar as necessidades de prateleiras ou o condicionamento do funcionamento do comitê, muito menos um banco de dados, muito menos informatizar ou configurar todas as coisas conforme solicitado pelo INS" (Entrevista 3).

"Sim, nossas principais limitações são em termos de poder ter a disponibilidade de um orçamento individualizado para nosso comitê e que nos permita ter treinamento, que nos permita dar algum tipo de bolsa ou algum tipo de compensação aos membros da comunidade que dão seu tempo para vir conosco e no caso das pessoas que são da instituição que permite que este trabalho seja programado dentro do dia de trabalho" (entrevista 9).

Um dos entrevistados mencionou a necessidade de incluir mais especialistas em outras áreas clínicas "o comitê deveria ser mais variado, com consultores externos, porque os médicos que o compõem são oftalmologistas e talvez devesse haver outras especialidades" (Entrevista 11).

Dois entrevistados mencionaram pontos fracos na avaliação metodológica "Não, ainda não somos muito bons nessa [revisão metodológica], honestamente. O Comitê de Pesquisa só foi formado no

ano passado, que é o que poderia ver a parte metodológica" (entrevista 6), mas como vimos antes deste entrevistado pode ser otimista demais porque as unidades de pesquisa nem sempre captam todos os problemas metodológicos observados pelos CEPs.

Outro entrevistado, ao final de uma entrevista após dizer que, de acordo com a literatura, a grande maioria dos ensaios clínicos tem problemas de desenho, disse: "*Não, definitivamente os protocolos, como discutimos em algum momento, têm alguns processos metodológicos que são muito complexos e exigem muita experiência. É uma limitação que podemos ter a este respeito*" (Entrevista 9). Outro entrevistado mencionou a falta de um químico farmacêutico "*Não tivemos um químico farmacêutico com o perfil*" (Entrevista 6).

Caixa 26. Opinião dos entrevistados sobre o que aconteceria se seu CEP desaparecesse

Do ponto de vista da instituição, se o CEP desaparecesse, nada aconteceria. Os pesquisadores protestariam, mas "*acho que [os patrocinadores não diriam nada] somos um lugar muito pequeno*". *Não temos um grande número de pacientes para nenhuma patologia em particular*". A aprovação de um medicamento não tem nenhuma relação com o que acontece neste centro (entrevista 10). O membro de um CEP público concordou que os mais prejudicados seriam os pesquisadores "*Não, não. Na época, aqueles que pressionavam pela aprovação de uma droga eram os mais prejudicados. Naquela época, eles [os pesquisadores] foram os que encorajaram a criação do comitê porque precisavam se organizar e garantir às empresas que havia um comitê que iria fazer a revisão porque, caso contrário, não receberiam o apoio [do patrocinador]*" (entrevista 5). O presidente de um comitê público acrescentou que se os ensaios clínicos não fossem realizados no Peru, os medicamentos ainda seriam comercializados "*Não sei se isso faria tanta diferença*". *Os médicos vão ficar furiosos [risos]. É lógico. Eu não acho que se isso não for feito no Peru eles vão [parar] de comercializar [o produto]*" (entrevista 12).

Na opinião de um membro de um CEP em um instituto público, quem ficaria mais chateado seria a administração da instituição porque perderia renda "*Bem... se não tivéssemos sido credenciados*". *A administração teria nos matado [risos]...A verdade é que é uma força para a instituição ter o comitê porque...é dentro da instituição algo bom, algo positivo...um comitê credenciado, um comitê independente, um comitê que também gera renda para a instituição porque as revisões externas pagam uma taxa para entrar em seus protocolos, para as reavaliações dos consentimentos...todos esses preços são conhecidos do INS...cobramos uma enorme quantia e estamos fazendo negócios*" (Entrevista 11).

O secretário técnico de um CEP particular não podia imaginar que o CEP desaparecesse "*Não, eu lhe dou uma visão positiva*". *É uma organização que tem que existir. Esse é o meu ponto de partida. Ele existe em nível global por alguma razão, ele cumpre uma função, tem que existir. Quer você goste ou não, quer seja útil ou não, tem que haver... Bem, o que posso lhe dizer? Para mim, é preciso continuar a incentivar a formação de comitês. Concordo que deveria haver comitês de ética privados, pois só o comitê, através de suas atividades, vai determinar se é honesto ou desonesto. Eu sempre discordo, parece-me não funcional, que os hospitais deveriam ter seus próprios comitês. Primeiro, por causa do conflito de interesses. Segundo, porque eles vão morrer. Veja, por exemplo, o Dos de Mayo foi fechado. Foi suspenso por seis meses. Por quê? Porque tem coisas no terreno, porque o diretor não quer saber nada de pesquisa, porque as vítimas são os pobres membros do comitê. Não é fácil quando você vai a um hospital, pode ser grande, mas não há espaço, não há espaço. É claro, se o dinheiro do comitê fosse encontrado e eles tivessem um lugar adicional, etc., etc., mas isso não vai acontecer*" (entrevista 4).

Outro membro de um CEP privado comentou "*Eu acho que [CEPs] são extremamente importantes, mas o que eles devem manter sempre é sua independência, eles devem ser completamente independentes e autônomos, acima de tudo eu acho, eles não devem ter nenhum conflito de interesses... Eles são úteis, mas eles têm que se adaptar às condições do mercado... porque se existem vários comitês de ética; o comitê de ética A, B e C e a indústria têm seus projetos, seus protocolos. Se eu der para A, que é muito rigoroso, eu mudo para B e se B ficar um pouco difícil eu mudo para C... Eu acho que eles perdem clientes lá se eles ficarem muito duros. Portanto, há algo difícil de administrar que vai contra a integridade moral dos membros do comitê*" (entrevista 13). Em outras palavras, enquanto houver CEPs que utilizam padrões diferentes para aprovação de protocolos, será muito difícil melhorar seu desempenho, e seria necessário pensar em outros mecanismos para controlar protocolos da indústria que sejam cientificamente e/ou eticamente questionáveis.

O secretário técnico do CEP de uma ONG critica o desempenho dos CEPs públicos, mas não acredita que eles devam ser eliminados "*Acho que ao invés de censurar ou eliminar os comitês estaduais, devemos reeducá-los, fornecer regulamentos, resoluções diretivas ou resoluções ministeriais claras e concisas aos diretores com relação aos comitês*". *Eu vejo o INS como às vezes trabalhando isolado, sozinho, divorciado, órfão, do Ministério*" (entrevista 14). Este entrevistado parece indicar que as políticas do Ministério da Saúde e do INS podem não estar bem sincronizadas.

Caixa 27: Utilidade dos CEPs

"A pesquisa séria requer infra-estrutura, requer dinheiro. Não o temos, e o pior de tudo é que não sabemos como fazê-lo. Penso que o esforço que está sendo feito com os comitês de ética é uma pedrinha que ajuda nosso ambiente a começar a caminhar em direção a ele" (Entrevista 10).

Os entrevistados não acreditam que os CEPs façam parte do mecanismo que a indústria farmacêutica precisa para validar seus estudos. "*Acho que o comitê de ética seria esse tolo útil se colocassem membros que não foram bem escolhidos, que não têm esse treinamento ético e que podem usá-los*". *Mas se você tiver pessoas bem treinadas e puder concordar com todas as aprovações com todo o comitê, você evitará que isso aconteça. O sucesso de um comitê é saber como escolher os membros*" (entrevista 2).

Entretanto, o presidente de um CEP privado vê a necessidade de responder aos interesses da indústria, quanto mais não seja para amortizar o investimento que foi feito no desenvolvimento do CEP "*Acho que temos que procurar métodos, digamos não tão diretos... porque o que acontece, a indústria é muito poderosa: ah, aqui [o governo] tem muitas regras rígidas! Não, eu vou para este outro país, neste momento tínhamos mencionado que os ensaios estão diminuindo no Peru, estamos há dois ou três meses sem nenhum ensaio ultimamente [entrevistador: e qual é o problema se não houver ensaios?] Você fez todo um investimento, temos pessoal dedicado exclusivamente a isso e damos, o que chamamos de diária aos membros...por exemplo, no hospital precisávamos de um membro da comunidade e vimos um homem que ia aos escritórios todos os dias, ele era vendedor de produtos médicos. Conversamos com ele e ele nos aceitou, ele durou um ano, depois não disse mais porque levou tempo e teve que cuidar de seus interesses [ele se refere à necessidade de trabalhar porque a diária que lhe deram era S/90]*" (Entrevista 15).

"Eles são atualmente úteis no sentido de que ...eu posso moldar o pesquisador, posso orientá-lo, ou posso dizer-lhe que você está em um sistema no qual você deve cumprir certas regras e se você não cumprir estas regras você está afetando a segurança do paciente; estou observando você ou

estou observando você para cumprir estas regras. Se o comitê de ética não existisse, seria um caos total porque o pesquisador faria o que pode fazer dentro de sua mentalidade e racionalidade para realizar as atividades. O que falta é o que você menciona, como levar o paciente, que é o sujeito da pesquisa, para a arena de toda essa análise? Porque até agora é, como você diz, papelada, regulamento, e com quem posso falar? Com o pesquisador. Com o paciente não sei o que falar, nem o que dizer, nem como fazê-lo. Eu posso falar com o pesquisador. Portanto, ao invés de o comitê desaparecer, devemos ver como posso fortalecer o comitê para que o paciente possa desempenhar um papel nesta figura, dentro de seus próprios cânones que possam existir [ou seja, temos que ver como o CEP aborda o assunto da pesquisa, entendendo suas crenças e mitos]. Essa parte é a grande questão" (entrevista 3).

Caixa 28. Sugestões sobre o que o INS deve fazer

"Acho que a liderança com o INS deve ser retomada, sei que o regulamento [novo Regulamento de Ensaaios Clínicos] foi mudado, e não sabemos se é bom ou ruim, será que foi uma mudança consensual? Acho que deveria haver a participação de todas as pessoas que trabalham nisso quando qualquer tipo de mudança é feita no regulamento" (entrevista 2).

"Penso que o problema para o Peru no momento é ver como nos organizamos e, nesta parte, somos órfãos. O INS deveria ser nosso órgão dirigente, mas como vejo isso acontecer, não está ajudando os comitês a se desenvolverem, e isso significa ter uma comunicação mais fluida com os comitês de outras instituições" (entrevista 3). De acordo com o mesmo entrevistado, o INS deve apoiar e acompanhar os CEPs, e deve ter pessoal dedicado a manter esta relação com os CEPs.

"Deve haver uma área no INS apenas para os comitês, e neste momento é quem aconselha no cumprimento de todos os requisitos para nos regular. Ter normas, procedimentos, etc., etc., etc., etc. Mas agora é assim, eu faço e você questiona tudo. Diga-me qual é o padrão, como ele deve ser. Oriente-nos, sugira para onde você quer ir, para que eu também possa seguir o mesmo caminho. Esse é o primeiro passo. O segundo é o feedback, ou seja, o estudo que é aprovado eles enviam [o relatório] ao patrocinador, mas também [eles devem enviar o relatório] ao comitê que aprovou o estudo; e se eles negam isso, eles também enviam [ao CEP um relatório] para dizer por que eles aprovam algo que eu estou negando. Fizemos asneira por este motivo e o INS vai analisar ou questionar, mas deve haver um meio de comunicação" (entrevista 3).

Eles também expressaram a necessidade de que o INS seja menos supervisor e ajude os CEPs a realizar seu trabalho através de atividades de acompanhamento e treinamento. *"A parte que não lidamos que é regulamentar, a papelada, os formatos, essas coisas são complicadas... Se o INS está realmente interessado em fortalecer os comitês, eles devem nos dar os respectivos conselhos porque estão nos pedindo uma série de documentos que não temos, mas eles devem nos dizer qual é o formato, o que eles querem, em outras palavras, para que possamos nos adaptar ao que eles querem. Porque temos uma coisa e eles dizem 'não, está errado'" (entrevista 3).*

A papelada precisa ser simplificada (entrevista 3) *"Há muita papelada, muitas coisas administrativas. É verdade que eles são importantes, mas nos distraem muito e devemos ter esse tempo para discussões substantivas" (entrevista 1). Além disso, esses requisitos regulamentares devem ser compatíveis com o que pode ser implementado em tempo hábil em instituições públicas "Eles pedem uma série de documentos que serão sempre um obstáculo para instituições como a nossa, por exemplo, ainda não temos a resolução para a constituição do comitê deste ano" (entrevista 3); e os regulamentos devem ser acordados com as partes interessadas*

Uma das coisas que o INS deve exigir ou regular melhor é o orçamento destinado ao funcionamento dos CEPs, pois o fundo intangível que foi estabelecido na diretiva de 2011 nem sempre é respeitado "Gostaria que o Instituto Nacional de Saúde regulamentasse bem isto, para que o Comitê de Ética, sendo autônomo, tenha uma participação direta em toda sua infraestrutura menor e outras despesas; e não necessariamente dependa da Diretoria de Pesquisa" (entrevista 8).

"Penso que é importante que o comitê tenha a importância que precisa em nível nacional. A decisão tomada pelo comitê, por exemplo, de aprovar ou não um estudo, também deve ser endossada pela instituição nacional. Porque a longo prazo é como se o INS fosse o que tem a palavra final, quer o aprove ou não para que possa ser implementado no país... Se o INS der apoio a seus comitês que são credenciados para que a decisão que tomam seja válida, então haverá um pouco mais de independência..." (entrevista 11).

Caixa 29. Sugestões para compensar os membros dos CEPs

"Possível subsídio aos membros externos ao comitê. Estou muito interessado em que os membros externos [aqueles que não são funcionários da instituição/hospital] ao comitê sejam recompensados pelo trabalho que realizam" (entrevista 9).

"Estamos lutando por uma compensação, para que as atividades do comitê possam ser programadas dentro de nossas atividades ou programação mensal e esperamos que seja viável, mas no momento não temos apoio administrativo" (entrevista 9).

"O problema é a dedicação. Enquanto o hospital não designar profissionais em tempo integral ou meio período... todos colaboram no pouco tempo que têm... Penso que a próxima luta é para que os membros tenham uma carga de trabalho. Isso é fundamental. Este CEP está tentando conseguir que "se você [o membro do CEP] vier e participar, a idéia é que eles participem, a cada duas reuniões você terá um dia de folga" (entrevista 6).

Caixa 30 - Necessidades de capacitação dos CEPs

"Bem, como fortalecer o comitê, eu penso através de treinamento. Em primeiro lugar, por ter conhecimento. O que temos que procurar em um ensaio clínico. Tanto o conhecimento metodológico quanto ao conhecimento da ética. Essa é a base, e depois absorvendo a parte regulatória; tanto nacional quanto internacional" (entrevista 11).

"Tendo mais pessoas qualificadas, mais motivadas, [ele repete com maior ênfase] mais motivadas". Em meu hospital, a motivação está desvanecendo-se. Eu costumava motivá-los com treinamento. Eu gostaria que o INS tivesse continuado, porque foi uma interação onde eles foram informados e orientados sobre como deveria ser, em outras palavras, que a comunicação onde você motiva as pessoas a se tornarem mais fortes não deveria ser perdida. Mas agora você vê que não há nada, eu me sinto como uma ilha. Sinto que o comitê está organicamente enfraquecido. Embora possa haver pessoas lá, mas você não vê aquela mística, aquela motivação, aquela ênfase no trabalho, aquela energia para fazer mais coisas. Não vejo isso agora. Não temos mais um eco lá fora" (Entrevista 2).

"Treinamento... Também seria bom, não sei se dependeria do INS, mas estes avanços, estes avanços [desenhos adaptativos, grandes dados] deveriam ser compartilhados conosco. Porque se me dizem que existem novos conceitos, métodos, etc., então os obtemos, os expomos, os estudamos, tentamos ver" (Entrevista 12).

Caixa 31. Motivação dos pesquisadores

Antes, os médicos não eram tão motivados pelo lucro "Por exemplo, antes, um médico que trabalhava no Hospital, que ia para o setor privado não existia, agora vários jovens vão para o setor privado porque ganham mais" (Entrevista 8).

"Mais contato com o pesquisador... Essas supervisões, tentar fazê-las duas vezes por ano ou dizer-lhes qualquer coisa... dar-lhes confiança... Devemos sempre agir eticamente em relação a eles, acho que isso é do interesse deles. Se existe uma investigação séria que vai resolver um problema, que seja feita de uma maneira séria também. Que este interesse econômico, que deve existir, é claro, porque é um trabalho, mas que é secundário em relação ao outro interesse" (Entrevista 12).

"A pesquisa, tanto quanto sei, porque deve haver muito bons pesquisadores, tem sido prostituída. A pesquisa no ambiente eu sei, com algumas exceções, não é um fim, é um meio. É um meio de ganhar dinheiro. Não é um fim a busca de novos conhecimentos, novos horizontes. É meramente comercial" (entrevista 13). Temos que garantir que "os pesquisadores vejam isto como um fim e não como um meio, que os pesquisadores procurem o bem e que eles levem na cabeça que não se trata de ficar rico" (entrevista 13).

Caixa 32. Discussão em grupo focal sobre a centralização da revisão

"Há responsabilidade, o diretor do hospital em nosso caso é responsável, é ele quem vai receber as reclamações se algo acontecer, e nós, como comitê consultivo, devemos vigiar suas costas para que ele não se coloque em risco. Se ela vier de algum outro lugar fora, que não seja reconhecido, quem assumirá essa responsabilidade. Atualmente o diretor assina sua responsabilidade, ele sempre nos diz, olhe, eu estou fazendo este trabalho, você tem que ter certeza de que tudo está em ordem. Portanto, não nos parece apropriado que ele venha de outro lugar.

Alguns propuseram uma revisão conjunta, pelo menos para experiências com certos produtos "A questão é o que vimos em muitas ou várias ocasiões. O estudo revisado pelo comitê A, B, C e D. Foi aprovado em sua maioria e o outro comitê examinou a vírgula, o ponto, a redação; então, surgem situações irrelevantes que fazem esses estudos...então, qual foi a proposta que uma vez nos ocorreu na Rede de Comitês, dissemos: Que possibilidade haveria de a revisão ser conjunta? Agora temos a tecnologia, os comitês que vão ver este protocolo, bem, eles decidem, em tal e tal dia, vamos todos rever o protocolo juntos. Todos o estudamos, todos nos reunimos; fazemos as observações conjuntas, tiramos uma conclusão e o protocolo é aprovado. Do que estamos falando? Testes de drogas para tuberculose, é o que vemos. A tuberculose é uma necessidade, não estamos falando de perda de peso, um medicamento que é uma nova versão de outro medicamento que já é conhecido; estamos falando disso e vemos como as aprovações estão sendo adiadas. Isso nos preocupa, não achamos ético que o protocolo se atrase, se atrase tanto por causa de coisas burocráticas, isso sempre nos preocupa. Também concordamos que muitos olhos têm mais chances de detectar algo, mas coisas que são relevantes.

Mas um participante discordou: "A questão é que os comitês de ética em seu trabalho estabelecem um nível de confiança, uma relação de confiança que está na privacidade do próprio comitê. Os revisores sempre lidam com este tipo de situação. Dentro do comitê há pessoas que podem ter muita relevância, mas há também pessoas que provavelmente [referindo-se aos representantes da comunidade], muitas vezes não vão poder entrar em um grande comitê tão facilmente e podem ser inibidas. E essas opiniões são realmente, para mim, as mais importantes porque é de lá que vem a riqueza de cada comitê. Cada comitê tem uma riqueza nesse sentido. Por exemplo, eu digo "minha revisão aqui na cidade de Lima com uma comunidade não é a mesma que a avaliação que eu posso fazer na cidade de Iquitos com uma comunidade diferente; com pessoas que falam espanhol, mas que também têm realidades completamente diferentes, comportamentos diferentes e que a entenderão de uma maneira diferente"; e este tipo de situação pode sempre ser diluída quando se tenta fazer um comitê central".

Caixa 33. Opinião dos entrevistados sobre a prevenção de ensaios com medicamentos inacessíveis

"Bem, tanto quanto posso dizer, pelo menos aqui na EsSalud há acesso a muitas dessas drogas monoclonais. Que elas levam tempo para chegar? Elas demoram um pouco para chegar, mas são usadas. Temos Rituximab, Abxicimab... A longo prazo, vemos que eles são usados aqui" (entrevista 10). Quando confrontado com o fato de que talvez, em nível de país, estes recursos poderiam ser utilizados para outros problemas de saúde pública mais importantes, ele disse: "Bem, esta é uma decisão em nível macroestrutural" (entrevista 10). "Creio que isso transcenderia uma política particular, e é também uma política nacional... Implica regulamentar toda atividade de pesquisa, não apenas um comitê de ética, e creio que será algo mais geral" (entrevista 9). Este entrevistado aceitou que preços mais baratos poderiam ser negociados para os países onde a pesquisa foi realizada "Sim, de alguma forma poderiam ser considerado preços diferenciados nos lugares onde a pesquisa foi realizada" (entrevista 9).

Outro entrevistado de um instituto público manifestou preocupação com os custos dos medicamentos órfãos e abusos no uso dessa designação, mas identificou dificuldades na implementação da proposta dos pesquisadores e disse que o CEP poderia perguntar o preço, sem que isso tivesse um impacto na condução do estudo "Aqui vem a outra parte da autoridade. Foi criada uma área de doenças raras e órfãs, que deveria ser de seis ou sete. Existem agora cerca de 30 doenças que lhe custam milhões. Há uma que custa 15 milhões por ano, com um prognóstico terrível, mas eles querem colocá-la lá. Então essa parte me assusta" Esta pessoa concordou em descobrir o preço futuro da droga "Podemos fazer isso como Comitê, eu acho". Podemos fazer um documento solicitando esta informação. Acho que sim, isso pode ser feito" (entrevista 12).

No entanto, ele acha difícil estabelecer limites e prioridades entre patologias "Acho que se o comitê pudesse levantar sua opinião em relação aos custos dos medicamentos. É voluntário e apenas uma opinião. Não estamos dizendo proibi-lo. Estamos dizendo que este ensaio que está acontecendo, a empresa diz que esta seria a quantia sobre o tratamento mínimo... Agora, não sei... a comparação vem. Uma artrite juvenil que de repente terá um bom prognóstico com o tratamento, e a criança será capaz de andar, de se mover; um lúpus de repente também comparado a uma condição genética que não será capaz de fazer nada. Quem se encarregará de dizer, qual delas acontece? Mas eu acho interessante pedir a opinião do comitê de ética. É muito interessante perguntar ao laboratório, nós somos o comitê de ética e gostaríamos de saber qual seria o custo deste medicamento no mercado" (entrevista 12).

O membro de um CEP privado pensa que, ao invés do CEP, deveria ser um órgão governamental que tome essas decisões "Eu acho que o Estado deveria regular isso. Você quer que esta

substância seja aprovada, esta substância deve entrar no país a um preço preferencial se você quiser que ela seja aprovada [ou seja, que seja testada]" (entrevista 13).

Outro entrevistado insistiu que esta não é a tarefa do CEP "*Eu acho que o executor não é o certo porque não tem força*" (entrevista 15).