ROBSON ROCHA DE OLIVEIRA

**Inovação & interação:
as redes de ensaios clínicos e o Brasil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Medicina Preventiva

Orientadora: Profa Dra. Ana Luiza D'Ávila Viana

**São Paulo
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Robson Rocha de
Inovação & interação : as redes de ensaios clínicos
e o Brasil / Robson Rocha de Oliveira. -- São
Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Medicina Preventiva.

Orientadora: Ana Luiza D'Ávila Viana.

Descritores: 1.Inovação 2.Ensaio clínico
3.Ciência, tecnologia e sociedade 4.Redes sociais
5.Gestão de ciência, tecnologia e inovação em saúde
6.Brasil

USP/FM/DBD-136/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Ao meu pai, *Alcides Rocha de Oliveira*
(em memória)

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, professora *Ana Luiza Viana*, pela oportunidade de desenvolvimento intelectual que este trabalho representa para minha formação e pelo apoio em todas as etapas da condução desta pesquisa.

Aos professores *Maria Novaes*, *Jesus Mena-Chalco* e *Hudson Pacífico da Silva*, pelos valiosos comentários e sugestões aportados durante o exame de qualificação.

Destaco a importante contribuição do professor *Jesus Mena-Chalco* (*Universidade Federal do ABC*), para a montagem do banco de dados.

Da mesma forma, ressalto o apoio do professor *Hudson Pacífico da Silva*, pelas inúmeras conversas, sugestões de leitura e reflexões ao longo do período que convivemos na *École de Santé Publique de l'Université de Montréal*.

Ao professor *Roger Chammas* (*Instituto do Câncer de São Paulo*), pelo suporte inicial para a condução desta pesquisa.

Registro um especial agradecimento à professora *Pascale Lehoux* (*École de Santé Publique de l'Université de Montréal*), pelo acolhimento em seu grupo de pesquisa, pelas inúmeras conversas e orientações; e a todos os membros de *In Fieri*, pela receptividade e amparo.

Aos docentes, estudantes e funcionários do *Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, pelos aprendizados, apoio e convívio ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

Aos docentes, estudantes e funcionários do curso de medicina da *Universidade Anhembi Morumbi*, pelo convívio e apoio.

À *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes)*, pela concessão de bolsa de doutorado sanduíche no exterior.

Aos amigos e familiares, pela compreensão e suporte nos momentos mais difíceis.

Finalmente, ao *Kevin*, sempre presente, pela força, companheirismo e cumplicidade.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

Lista de siglas
Lista de figuras
Lista de tabelas
Lista de quadros
Resumo
Abstract
Résumé

INTRODUÇÃO	1
-------------------------	----------

CAPÍTULO I

1 A EXPANSÃO GLOBAL DOS ENSAIOS CLÍNICOS	9
---	----------

1.1 Ensaios clínicos: aspectos históricos, éticos e regulatórios	13
--	----

1.2 O contexto internacional do registro de ensaios clínicos	19
--	----

CAPÍTULO II

2 ENSAIOS CLÍNICOS NO CONTEXTO DA INOVAÇÃO DO SETOR FARMACÊUTICO.....	29
--	-----------

2.1 Notas sobre o contexto internacional.....	30
---	----

2.2. Notas sobre o contexto brasileiro	38
--	----

CAPÍTULO III

3 PLANO DE ANÁLISE: INTERPRETANDO A INTERAÇÃO DOS SISTEMAS NACIONAIS DE INOVAÇÃO A PARTIR DA ANÁLISE DAS REDES DE ENSAIOS CLÍNICOS.....	43
--	-----------

3.1 Tipo de pesquisa	43
----------------------------	----

3.2 Fonte de dados	43
--------------------------	----

3.3 Procedimentos	44
-------------------------	----

3.3.1 O panorama global.....	45
------------------------------	----

3.3.2 O panorama nacional	47
---------------------------------	----

3.3.3 As redes sociais dos ensaios clínicos multinacionais.....	48
---	----

3.3.4 Entrevistas com atores-chave.....	57
---	----

3.4 Aspectos éticos	60
---------------------------	----

CAPÍTULO IV

4 O PANORAMA GLOBAL: COMPARAÇÃO ENTRE ENSAIOS CLÍNICOS	
---	--

MULTINACIONAIS E DOMÉSTICOS	61
--	-----------

4.1 Evolução das características dos ensaios clínico multinacionais e domésticos no contexto global.....	61
--	----

4.1.1 Número de registros	61
---------------------------------	----

4.1.2 Regiões e países participantes.....	62
---	----

4.1.3 Fases de estudo	72
-----------------------------	----

4.1.4 Tamanho de amostra de estudo.....	73
---	----

4.1.5 Condição investigada.....	75
---------------------------------	----

4.2.6 Patrocinador principal.....	78
-----------------------------------	----

4.2. Comparando a evolução das características dos ensaios clínicos multinacionais e domésticos no contexto global	80
--	----

CAPÍTULO V

5 O PANORAMA NACIONAL: COMPARAÇÃO ENTRE ENSAIOS CLÍNICOS

MULTINACIONAIS E DOMÉSTICOS S NO BRASIL 83

5.1 Evolução das características dos ensaios clínico multinacionais e domésticos no Brasil 83

5.1.1 Número de registros 83

5.1.2 Fases de estudo 84

5.1.3 Tamanho de amostra de estudo 85

5.1.4 Condição investigada 87

5.1.5 Patrocinador principal 89

5.2 Comparando as características dos ensaios clínicos multinacionais e domésticos no Brasil 91

CAPÍTULO VI

6 AS REDES SOCIAIS DOS ENSAIOS CLÍNICOS MULTINACIONAIS 93

6.1 Evolução das propriedades estruturais das redes sociais de ensaios clínicos multinacionais 93

6.2 Evolução das posições dos países participantes no interior das redes sociais dos ensaios clínicos multinacionais 97

6.3 Perspectivas sobre a interação nas redes de ensaios clínicos multinacionais 107

CAPÍTULO VII

7 A PERCEPÇÃO DE ATORES-CHAVE SOBRE A INSERÇÃO DO BRASIL NO CONTEXTO GLOBAL DE ENSAIOS CLÍNICOS 111

7.1 Notas sobre a seleção de sítios de pesquisa para ensaios clínicos 111

7.2 A visão dos pesquisadores sobre a participação do Brasil nos ensaios clínicos globais 113

CONCLUSÕES 123

ANEXO 129

ANEXO A – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa 129

REFERÊNCIAS 131

APÊNDICES

APÊNDICE I – Instituições que participaram da realização de ensaios clínicos no Brasil (2010 a 2014)

APÊNDICE II – Roteiro das entrevistas

APÊNDICE III – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

APÊNDICE IV – Ensaio clínicos domésticos e multinacionais registrados em *Clinicaltrials.gov*, segundo os países participantes (2000 a 2014)

Lista de siglas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPC	Boa Prática Clínica
CEIS	Complexo Econômico-Industrial da Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CEME	Central de Medicamentos
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CONSORT	[<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>] Padrões Consolidados para o Relato de Ensaios Clínicos
CRO	[<i>Contract Research Organization</i>] Organizações Representativas de Pesquisa Clínica
CT&I	Ciência, Tecnologia e Inovação
EUA	Estados Unidos da América
FDA	[<i>Food and Drug Administration</i>] Administração de Alimentos e Medicamentos do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América
GEPEC	Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos
GGMED	Gerência-Geral de Medicamentos
IC	Intervalo de Confiança
ICMJE	[<i>International Committee of Medical Journal Editors</i>] Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas
ICTRP	[<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>] Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
MRC	[<i>Medical Research Council</i>] Conselho de Pesquisa Médica do Reino Unido
OECD	[<i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>] Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
RP	Razão de Probabilidade
SNI	Sistema Nacionais de Inovação
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
XML	[<i>Extensible Markup Language</i>] Linguagem Extensível de Marcação Genérica

Lista de figuras

Figura 1 – Tendências nos tempos de ciclo de ensaios clínicos (2006-2015)	11
Figura 2 – Fases do processo de desenvolvimento de drogas (medicamentos)	17
Figura 3 – Número anual de ensaios clínicos registrados na Plataforma Internacional do Registro de Ensaios Clínicos (ICTRP) e número anual de publicações sobre ensaios clínicos em PubMed (1998 a 2013).....	25
Figura 4 – Proporção de ensaios clínicos na Plataforma Internacional do Registro de Ensaios Clínicos (ICTRP), segundo as fontes de registros primários nacionais, regiões e internacionais (2005 a 2013)	27
Figura 5 – Inovação do setor farmacêutico	33
Figura 6 – Modelo para o desenvolvimento de drogas.....	36
Figura 7 – Categorias de percurso para o desenvolvimento de produtos usando as fases de ensaios clínicos	36
Figura 8 – Taxa de inovação na indústria de transformação e na indústria farmacêutica. Brasil (1998 a 2011).....	40
Figura 9 – Estrutura do dispêndio em atividades inovadoras setor farmacêutico. Brasil, 2000, 2003, 2008 e 2011 (em % da receita líquida de vendas)	41
Figura 10 – Fases de seleção dos registros de ensaios clínicos a partir de Clinicaltrials.gov	47
Figura 11 – Etapas da seleção dos participantes das entrevistas	58
Figura 12 – Evolução do número de ensaios clínicos multinacionais e domésticos (2000 a 2014)	61
Figura 13 – Taxa de crescimento anual de ensaios clínicos multinacionais e domésticos (2000 a 2014)	62
Figura 14 – Evolução do número de diferentes países participantes de ensaios clínicos multinacionais e domésticos (2000 a 2014).....	63
Figura 15 – Evolução da taxa de participação em ensaios clínicos multinacionais, segundo categorias de regiões dos países participantes (2000 a 2014).....	64
Figura 16 – Evolução da taxa de participação em ensaios clínicos domésticos, segundo categorias de regiões dos países participantes (2000 a 2014).....	65
Figura 17 – Evolução da taxa de participação, segundo categorias do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), Organização das Nações Unidas (ONU), dos países participantes de ensaios clínicos multinacionais (2000 a 2014)	66
Figura 18 – Evolução da taxa de participação, segundo categorias do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), Organização das Nações Unidas (ONU), dos países participantes de ensaios clínicos domésticos (2000 a 2014).....	66
Figura 19 – Evolução da taxa de participação em ensaios clínicos multinacionais dos países com as 10 maiores taxas em 2014 (2000 a 2014)	68
Figura 20 – Evolução da taxa de participação em ensaios clínicos domésticos dos países com as 10 maiores proporções em 2014 (2000 a 2014).....	69
Figura 21 – Evolução entre a proporção de ensaios clínicos multinacionais e domésticos de países representativos de 8 regiões (2000 a 2014)	71
Figura 22 – Evolução da proporção de ensaios clínicos multinacionais, segundo fases de estudo (2000 a 2014).....	72

Figura 23 – Evolução da proporção de ensaios clínicos domésticos, segundo fases de estudo (2000 a 20014).....	73
Figura 24 – Evolução proporção de ensaios clínicos multinacionais, segundo categorias do número de sujeitos de pesquisa por estudo (2000 a 2014)	74
Figura 25 – Evolução da proporção de ensaios clínicos domésticos, segundo categorias do número de sujeitos de pesquisa por estudo (2000 a 2014)	75
Figura 26 – Evolução da proporção de ensaios clínicos multinacionais, segundo condição investigada (2000 a 2014)	76
Figura 27 – Evolução da proporção de ensaios clínicos domésticos, segundo condição investigada (2000 a 2014).....	77
Figura 28 – Evolução da proporção de ensaios clínicos multinacionais e domésticos, tendo Indústria como patrocinador principal (2000 a 2014).....	78
Figura 29 – Correlações entre o número anual de diferentes países participantes com o número total de estudos e com a proporção de estudos tendo Indústria como patrocinador principal. Ensaos clínicos multinacionais e domésticos (2000 a 2014).....	79
Figura 30 – Evolução do número de ensaios clínicos multinacionais e domésticos, tendo o Brasil como país participante (2000 a 2014)	83
Figura 31 – Evolução da proporção de ensaios clínicos multinacionais, tendo o Brasil como um dos países participantes, segundo fases de estudo (2000 a 2014)	84
Figura 32 – Evolução da proporção de ensaios clínicos domésticos, realizados no Brasil, segundo fases de estudo (2000 a 20014)	85
Figura 33 – Evolução da proporção de ensaios clínicos multinacionais, tendo o Brasil como um dos países participantes, segundo tamanho da amostra (2000 a 20014)	86
Figura 34 – Evolução da proporção de ensaios clínicos domésticos, realizados no Brasil, segundo tamanho da amostra (2000 a 20014).....	87
Figura 35 – Evolução da proporção de ensaios clínicos multinacionais, tendo o Brasil como um dos países participantes, segundo condição de investigação (2000 a 20014)	88
Figura 36 – Evolução da proporção de ensaios clínicos domésticos, realizados no Brasil, segundo condição de investigação (2000 a 20014).....	89
Figura 37 – Evolução da proporção de ensaios clínicos domésticos, realizados no Brasil, indústria farmacêutica como patrocinador principal (2000 a 20014)	90
Figura 38 – Evolução do número médio de países por estudo, ensaios clínicos multinacionais (2000 a 2014).....	93
Figura 39 – Evolução do número de nós e conexões das redes de ensaios clínicos multinacionais (2000 a 2014).....	94
Figura 40 – Representações gráficas da evolução das redes sociais dos ensaios clínicos multinacionais, considerando três períodos: 2000-2004; 2005-2009; e 2010-2014.....	99
Figura 41 – Distribuição das frequências acumuladas de ensaios clínicos multinacionais segundo número de países participantes (T1 = 2000-2004; T2 = 2005-2009; T3 = 2010-2014).....	100
Figura 42 – Evolução do <i>ranking</i> dos 50 países com as maiores medidas de centralidade de grau nas redes de ensaios clínicos multinacionais obtidas para cada período: T1 = 2000-2004; T2 = 2005-2009; e T3 = 2010-2014	103

Figura 43 – Evolução do *ranking* dos 50 países com as maiores medidas de centralidade de vetor próprio nas redes de ensaios clínicos multinacionais obtidas para cada período: T1 = 2000-2004; T2 = 2005-2009; e T3 = 2010-2014 104

Figura 44 – Evolução do *ranking* dos 50 países com as maiores medidas de centralidade de proximidade nas redes de ensaios clínicos multinacionais obtidas para cada período: T1 = 2000-2004; T2 = 2005-2009; e T3 =2010-2014 105

Figura 45 – Evolução do *ranking* dos 50 países com as maiores medidas de centralidade de intermediação nas redes de ensaios clínicos multinacionais obtidas para cada período: T1 = 2000-2004; T2 = 2005-2009; e T3 = 2010-2014 106

Lista de tabelas

Tabela 1 – Comparação entre as características dos ensaios clínicos multinacionais e domésticos (2010 a 2014).....	81
Tabela 2 – Comparação entre as características dos ensaios clínicos multinacionais e domésticos que tiveram a participação do Brasil (2010 a 2014).....	91
Tabela 3 – Medidas de coesão das redes dos ensaios clínicos multinacionais (2000 a 2014)	95
Tabela 4 – <i>Ranking</i> dos países com as 10 maiores medidas de centralidade de grau, vetor próprio, proximidade e intermediação (normalizadas) nas redes de ensaios clínicos multinacionais obtidas para os períodos: 2000-2004; 2005-2009; e 2010-2014	101
Tabela 5 – <i>Ranking</i> das instituições que colaboraram na realização de ensaios clínicos no Brasil (domésticos e multinacionais), segundo do número de estudos registrados em Clinicaltrials.gov (2010-2014).....	139
Tabela 6 – Número de ensaios clínicos domésticos, segundo os países participantes (2000 a 2014).....	144
Tabela 7 – Número de ensaios clínicos multinacionais, segundo os países participantes (2000 a 2014)	146

Lista de quadros

Quadro 1 – Influência de fatores selecionados em custos de ensaios clínicos	10
Quadro 2 – Plataformas primárias de registro de ensaios clínicos.....	23
Quadro 3 – Critérios para que um ensaio clínico seja considerado totalmente registrado	24
Quadro 4 – Restrições e potencialidades da indústria farmacêutica relacionadas à capacitação científico-tecnológica, infraestrutura de CT&I e marco regulatório na área de saúde no Brasil	42
Quadro 5 – Síntese das variáveis comparadas entre ensaios clínicos multinacionais e domésticos: panorama global e nacional	48
Quadro 6 – Síntese dos procedimentos para a análise das redes sociais dos ensaios clínicos multinacionais	55
Quadro 7 – Medidas de coesão	56
Quadro 8 – Medidas de centralidade.....	56
Quadro 9 – Fatores relacionados à inserção do sistema nacional de inovação brasileiro no cenário global de ensaios clínicos (matriz de categorias e subcategorias)	59
Quadro 10 – Comparação da evolução das características dos ensaios clínicos multinacionais e domésticos (2000 a 2014).....	80
Quadro 11 – Comparação da evolução das características dos ensaios clínicos multinacionais e domésticos que tiveram a participação do Brasil (2000 a 2014)	90

Resumo

Oliveira, RR. *Inovação & interação: as redes de ensaios clínicos e o Brasil* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

A inovação em saúde é caracterizada por uma forte interação com o setor de ciência e tecnologia. O crescente interesse pela internacionalização das atividades de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) conduz ao questionamento sobre as oportunidades em função das interações com outros países, como mecanismo para a construção de capacidades nacionais de inovação. Conforme os ensaios clínicos atravessaram as fronteiras nacionais, alcançando uma expressão global, as redes de relações entre os atores envolvidos tornaram-se cada vez mais complexas e apresentam-se como uma possibilidade para a caracterização da interação dos sistemas nacionais de inovação no plano global, particularmente a partir do ponto de vista da produção de atividades de ciência, tecnologia e inovação em saúde. O objetivo deste trabalho foi estudar a expansão global de ensaios clínicos a fim de se mapear os possíveis padrões de conexão entre os países participantes, especificamente identificando a inserção do Brasil. Os métodos empregados incluíram pesquisa bibliográfica, análise de dados secundários, análise de redes sociais e entrevistas semiestruturadas com atores relacionados com a condução de ensaios clínicos no Brasil. Constata-se uma crescente interdependência dos sistemas nacionais de inovação, reque-rendo novas estruturas internacionais de inovação. Surgem novas oportunidades para a produção e a difusão internacional do conhecimento. Os ensaios clínicos promovem e requerem a interação entre empresas, universidades e instâncias governamentais, revelando-se como um elemento estratégico para a estruturação dos sistemas nacionais de inovação em saúde.

Descritores: inovação; ensaio clínico; ciência, tecnologia e sociedade; rede social; gestão de ciência, tecnologia e inovação em saúde; Brasil.

Abstract

Oliveira, RR. *Innovation & interaction: clinical trials networks and Brazil* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Health innovation has been characterized by strong interaction with the science and technology sector. The growing interest in the internationalization of Research and Development (R&D) activities leads to a reflection on opportunities, in relation to connections among countries, as a mechanism for building national innovation capacities. Clinical trials have crossed national boundaries. As a result, the networks between the actors involved have become increasingly complex. That could be a possibility for characterizing the interaction of national innovation systems at the global level, particularly from the production of Science, Technology and Innovations activities in the health sector. The aim of this study was to assess the global expansion of clinical trials in order to map possible patterns of interaction among participating countries. The methods used included bibliographic research, secondary data analysis, social network analysis and semi-structured interviews with actors related to the conduction of clinical trials in Brazil. A growing interdependence of national innovation systems is based on new international innovation structures. New opportunities for the international diffusion of knowledge and production has been created. Clinical trials promote and require connections among firms, universities and government. Therefore, they represent a strategic element for national health innovation systems structuration.

Descriptors: innovation; clinical trial; science, technology and society; social networking; health sciences, technology and innovation management; Brazil.

Résumé

Oliveira, RR. *Innovation & interaction* : les réseaux d'essais clinique et le Brésil [thèse]. São Paulo : “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

L'innovation en santé est caractérisée par une forte interaction avec le secteur de la science et technologie. L'intérêt croissant pour l'internationalisation des activités de recherche et développement (R & D) conduit à s'interroger sur les opportunités liées aux connexions entre les pays en tant que mécanisme de renforcement des capacités nationales d'innovation. Les essais cliniques ont franchi les frontières nationales. En conséquence, les réseaux de relations entre les acteurs impliqués sont devenus de plus en plus complexes. Cela représente une possibilité de caractériser l'interaction des systèmes nationaux d'innovation au niveau mondial, en particulier à partir de la production des activités du domaine de la Science, Technologie et Innovations dans le secteur de la santé. Le but de cette étude est d'analyser l'expansion mondiale des essais cliniques afin de cartographier les modèles d'interaction possibles entre les pays participants. Les méthodes utilisées comprennent la recherche bibliographique, l'analyse de données secondaires, l'analyse de réseaux sociaux et des entretiens semi-structurés avec des acteurs liés à la conduite d'essais cliniques au Brésil. Une interdépendance croissante des systèmes nationaux d'innovation repose sur de nouvelles structures d'innovation internationales. Des opportunités novatrices de diffusion et de production internationale des connaissances ont été créées. Les essais cliniques favorisent et exigent des liens entre les entreprises, les universités et le gouvernement. Par conséquent, ils représentent un élément stratégique pour la structuration nationale des systèmes d'innovation en santé.

Descripteurs: innovation; essai clinique; science, technologie et société; réseautage social; sciences de la santé, gestion de la technologie et de l'innovation; Brésil.

INTRODUÇÃO

As atividades inovadoras no setor saúde são caracterizadas por uma forte interação com o setor de ciência e tecnologia. De um lado, a infraestrutura científica e tecnológica é a origem de um fluxo de informações que suporta o surgimento de inovações em saúde. De outro, as práticas do setor saúde em geral originam um repositório crescente de questões que precisam ser explicadas e compreendidas (Albuquerque et al., 2004).

O setor saúde é concebido como um dos eixos estruturantes das políticas de proteção social e um dos setores de maior importância econômica mundial, articulando um sistema produtivo de forma interdependente, denominado *Complexo Econômico-Industrial da Saúde* (CEIS). A partir dessa perspectiva, destaca-se a relação sistêmica entre determinados setores industriais (produtivos) e a prestação de cuidados à saúde (Gadelha, 2012).

Tendo em vista uma compreensão de desenvolvimento inclusivo, a saúde é central para a garantia de bem-estar e o crescimento econômico. No setor saúde é possível convergir desenvolvimento econômico e social (Viana et al., 2007). Esse setor se constitui simultaneamente em um espaço de inovação tecnológica, de acumulação de capital, de geração de emprego e renda, e como campo das práticas de atenção à saúde (Viana et al., 2011).

Tradicionalmente, a inovação é estudada a partir da teoria *schumpeteriana* como a criação de novas oportunidades de investimento, crescimento e emprego. Nesse sentido, a inovação se origina a partir da percepção sobre aquilo que possuiria potencial para investimento em desenvolvimento tecnológico (Hospers, 2005). Há uma grande diversidade de trabalhos acadêmicos que reportam a inovação e as práticas inovadoras que conduzem ao crescimento econômico, principalmente considerando os países de economia madura. A inovação tem sido estudada a partir de uma multiplicidade de referenciais teóricos e analíticos. Mais recentemente, a literatura de economia da tecnologia tem destacado o caráter

sistêmico da inovação, sendo abordada como sistema de inovação. Nessa conjuntura também surge com maior expressão o debate sobre a inovação nos países de economia emergente (Tsvetkova et al., 2017).

Christopher Freeman (em 1982) e Bengt-Åke Lundvall (em 1985) foram os pioneiros a empregarem o conceito de sistema de inovação. Apesar de esses autores terem em comum um ponto de vista crítico sobre teoria e política econômica, eles introduziram o conceito de sistema de inovação em relação a perspectivas analíticas diferentes. Freeman defendia a importância de se construir uma forte infraestrutura científica e tecnológica em âmbito nacional, enquanto Lundvall analisou a interação que ocorre entre usuários e desenvolvedores de novos produtos (Freeman, 2004; Lundvall, 2010).

Mais recentemente, por meio de abordagens interdisciplinares, os sistemas de inovação têm sido analisados em diferentes níveis. No nível nacional, como sistemas nacionais de inovação (Malerba, 2002); no nível regional, como sistemas regionais de inovação (Asheim e Gertler, 2004; Uyarra, 2010); no nível setorial, como sistemas setoriais de inovação (Altenburg, 2011) e no nível tecnológico, como sistemas tecnológicos de inovação (Carlsson e Stankiewicz, 1991).

Nessas novas abordagens a inovação e o aprendizado de um país, região ou setor refletiriam o desenvolvimento de arranjos sistêmicos específicos que incluem: *organizações*, *instituições* e *estruturas socioeconômicas*, bem como a própria relação entre esses elementos (Lundvall, 2009). Um sistema nacional de inovação é definido a partir desse sistema de instituições e atores que contribuem para o desenvolvimento e a difusão de novas tecnologias em um contexto socioeconômico específico. Essas instituições seriam responsáveis por estruturar o campo de ação de políticas que conformam o processo de inovação (Sharif, 2006).

São amplas as possibilidades de estudo sobre sistema de inovação e seus elementos constitutivos, sobretudo quando são consideradas as diversidades entre os países de economia madura e os países de economia emergente no plano internacional de competição, pois as atividades de inovação se diversificam, em seus vários níveis, não somente em relação aos diferentes contextos socioeconômicos, mas também em função da complexa natureza das instituições e da motivação de ação dos agentes (atores) envolvidos. A compreensão do sistema de inovação é crucial justamente para facilitar e melhorar a inovação em um contexto específico (Tsvetkova et al., 2017).

A partir de estudos sobre a interação de fatores tecnológicos e sociais no processo de desenvolvimento econômico, foi desenvolvida uma nova abordagem sistêmica para o estudo da capacidade dos países de gerar e lucrar com a tecnologia, a chamada abordagem do sistema de inovação nacional (Fagerberg e Srholec, 2008). Muitos autores têm discutido a aplicação do conceito de sistemas nacionais de inovação (SNIs) como ferramenta analítica para a tomada de decisão de formuladores de políticas e de estratégias organizacionais. O conceito de SNI se baseia em uma importante premissa: *o padrão de inovação difere entre os países e tais diferenças podem ser explicadas por características sistêmicas* (Fagerberg, Lundvall e Srholec, 2017). Portanto, esse conceito possibilita a convergência das duas perspectivas originais sobre sistema de inovação, respectivamente propostas por Freeman e Lundvall: a inovação estaria relacionada com o sistema de ciência e tecnologia (perspectiva *macro*) e com o sistema de produção (perspectiva *micro*) (Lundvall, 2016).

As pesquisas sobre os SNIs aproximam a discussão sobre produção e difusão da ciência, tecnologia e inovação (CT&I) e o desenvolvimento social (Arocena e Sutz, 2012; Papaioannou, 2014). Essa relação entre CT&I e necessidades sociais se torna ainda mais

importante ao serem considerados os contextos de países de economias emergentes, especialmente tendo em conta o processo de inovação e seus impactos nessas sociedades (Dutrénit e Sutz, 2014).

Dado o atual panorama de competição internacional, surge uma importante questão: *como interagem os sistemas nacionais de inovação no contexto global?* É crescente o interesse na internacionalização das atividades de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) dos sistemas de inovação, ao serem analisados mais especificamente os papéis e as atividades de empresas multinacionais e a proeminência de fluxos globais de conhecimento. Isso levantaria o questionamento sobre as oportunidades para os países em função de conexões com outros países, como mecanismo para a construção de capacidades nacionais de inovação, além de questões sobre autonomia, influência e controle (Watkins et al., 2015).

A realização de ensaios clínicos representa grande peso dos gastos em P&D industrial no mercado global de medicamentos (Clarke, 2006). O conhecimento obtido por meio de ensaios clínicos sobre a segurança e eficácia de tratamentos possibilita que sejam comercializadas novas e melhores opções terapêuticas. Essas pesquisas não são apenas uma atividade científica relevante para o teste de novos tratamentos, mas também representam uma atividade de expressiva magnitude econômica.

A experimentação com seres humanos caracteriza uma valiosa fonte de produção de conhecimento científico e, conseqüentemente, de inovação no setor saúde. É uma modalidade de estudo investigativo realizado para responder a perguntas específicas sobre novos tratamentos ou para investigar novas maneiras de se utilizar tratamentos já estabelecidos. Para a realização desses estudos, é exigida uma complexa infraestrutura científica e tecnológica que expressa, em certa medida, a capacidade local de inovação (Long et al., 2014).

Os ensaios clínicos se tornaram um *campo global de experimentação*¹ especialmente observado nas últimas décadas, ao conectar centros de pesquisa, pesquisadores e pacientes de diferentes países, de diversas regiões do globo. Conforme os ensaios clínicos atravessaram as fronteiras nacionais, alcançando uma expressão global, as redes de relações entre os atores envolvidos ficaram cada vez mais complexas.

Diante disso, a análise sobre o padrão de participação dos países para a condução de ensaios clínicos revela-se uma oportunidade para o estudo sobre a interação dos sistemas nacionais de inovação no plano global, particularmente a partir do ponto de vista das atividades de CT&I em saúde.

Na literatura sobre inovação em saúde observa-se uma grande ênfase na análise da dinâmica das decisões de incorporação tecnológica, com grande apelo às relações de custo-efetividade de tecnologias, que dizem respeito ao processo final de inovação. Portanto, ainda faltam estudos que abordem a inovação desde o início desse processo (Lehoux, 2006). Estudar a participação dos países para a condução de ensaios clínicos contribuiria para caracterizar a inovação em saúde desde seu processo inicial.

Há diversos estudos que tratam das implicações da realização de ensaios clínicos, sobretudo, problematizando questões éticas e regulatórias relevantes sobre a experimentação com seres humanos, a partir de contextos nacionais específicos. No entanto, a interação entre os países participantes, à medida que avançou o processo de expansão geográfica dos ensaios clínicos, é um tema que merece ser melhor explorado e interpretado.

Assim, o objetivo geral desta pesquisa foi *estudar a expansão global de ensaios clínicos, a partir dos dados de cadastramento em uma plataforma de registros de ensaios clínicos*

¹ Expressão utilizada pela antropóloga Adriana Petryna, da Universidade da Pensilvânia, em seu livro *When experiments travel – clinical trials and the global search for human subjects* (2009), em que examinou sobretudo questões éticas da expansão global de ensaios clínicos a partir de estudo de campo realizado no leste europeu (Polônia) e na América Latina (Brasil). Para mais detalhes, consultar: Petryna (2009, p.10).

internacionais, a fim de se mapear os possíveis padrões de interação entre os países participantes.

Foram definidos como objetivos específicos:

- a) Discutir os fatores que contribuíram para a expansão global dos ensaios clínicos;
- b) Identificar as características da participação dos países na condução de ensaios clínicos, destacando a inserção do Brasil;
- c) Analisar as principais estratégias de conectividade e estruturação de interação entre os países participantes das redes de ensaios clínicos multinacionais;
- d) Discutir a percepção de atores-chave de centros de pesquisa brasileiros sobre a participação do Brasil no campo global de ensaios clínicos.

Ao estudar a expansão global de ensaios clínicos, vislumbra-se defender que a inovação é um processo interativo cada vez mais relacionado com uma internacionalização seletiva das atividades de P&D. Como resultado, esse processo de internacionalização desafia os países a melhorarem a capacidade nacional de inovação e a ocuparem posições estratégicas nas redes globais de inovação.

Além desta introdução, a tese foi organizada em sete capítulo e nas conclusões.

O Capítulo I, “A expansão global dos ensaios clínicos”, apresenta os fatores, de ordem científica, regulatória e econômica, relacionados com o deslocamento dos ensaios clínicos dos países mais ricos em direção aos países menos favorecidos. São descritas as etapas para a condução de estudos clínicos e comentam-se alguns aspectos da evolução histórica dessa modalidade de investigação. Destaca-se que o estabelecimento do cadastramento de ensaios clínicos, por meio de plataformas de registros nacionais e internacionais, contribuiu para que fossem tornadas públicas diversas informações sobre os ensaios clínicos, possibilitando, assim, ampliar a compreensão desse fenômeno de expansão global.

O Capítulo II, *“Ensaaios clínicos no contexto da inovação do setor farmacêutico”*, destaca o protagonismo do setor farmacêutico como grande promotor da expansão global dos ensaios clínicos. Enfatiza-se que a reconfiguração do processo de descoberta e desenvolvimento de medicamentos, como processo de inovação, relaciona-se com a busca de maior eficiência desse setor. São comentados os panoramas da inovação do setor farmacêutico no plano internacional e brasileiro, com destaque dos elementos de oportunidade e de fragilidade.

O Capítulo III, *“Plano de análise: interpretando a interação dos sistemas nacionais de inovação a partir das redes de ensaios clínico”*, apresenta o percurso metodológico para a condução deste estudo. Assume-se que a estruturação da participação dos países para a condução de ensaios clínicos representaria uma imagem da interação dos respectivos sistemas nacionais de inovação em saúde no contexto global, como redes globais de inovação.

O Capítulo IV, *“O panorama global: comparação das características dos ensaios clínicos domésticos e multinacionais”*, descreve a evolução e a comparação das características dos ensaios clínicos domésticos e multinacionais, realizados ao redor do globo, a fim de serem percebidas as possíveis características das capacidades nacionais e internacionais de inovação.

O Capítulo V, *“O panorama nacional: comparação das características dos ensaios clínicos domésticos e multinacional no Brasil”*, descreve a evolução e a comparação das características dos ensaios clínicos domésticos e multinacionais conduzidos no Brasil, a fim de serem apreendidas as possíveis características das capacidades do sistema de inovação brasileiro.

O **Capítulo VI**, “*As redes sociais de ensaios clínicos multinacionais*”, analisa a participação dos países na condução de ensaios clínicos multinacionais a partir da análise de redes sociais. Destaca-se o comportamento social dessas interações na configuração das *redes globais de inovação*, ao serem identificadas posições de poder, controle e prestígio no interior dessas redes.

O **Capítulo VII**, “*A percepção de atores-chave sobre a inserção do Brasil no contexto global de ensaios clínico*”, apresenta a visão de importantes atores inseridos no sistema de inovação nacional brasileiro em relação à tomada de decisão na condução de ensaios clínicos realizados no Brasil. São identificados os possíveis fatores condicionantes da inserção nacional na rede global de inovação.

Por fim, foram sumarizadas as principais conclusões deste estudo.

CAPÍTULO I

1 A EXPANSÃO GLOBAL DOS ENSAIOS CLÍNICOS

Evidencia-se que a escala global dos ensaios clínicos ocorreu conforme os patrocinadores da indústria farmacêutica e do setor governamental dos países de maior renda moveram-se em direção aos países menos favorecidos (Tu, 2008). Desde o início dos anos 2000, o número de pesquisadores registrados pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA, em inglês) em atividade fora dos Estados Unidos (EUA) cresceu na ordem de 15% ao ano. Por outro lado, o número de investigadores baseados nos EUA diminuiu 5,5% (Sertkaya et al., 2016).

É preciso notar que esse alcance global é um fenômeno relativamente recente no domínio da pesquisa clínica. O número de países que serviram como locais de experimentação fora dos Estados Unidos duplicou a partir dos anos 2000. Uma explicação para esse incrível descolamento seria que a indústria farmacêutica estaria buscando reduzir substancialmente seus custos de P&D ao realizar ensaios clínicos em países de mercados emergentes (Martin et al., 2017a).

O custo crescente para a realização de ensaios clínicos, especialmente considerando o contexto regulatório cada vez mais complexo², é também apontado com um dos grandes motivadores para a expansão global da experimentação com seres humanos (Martin et al., 2017a).

Poucos estudos abordaram o custo para a realização de ensaios clínicos. Recentemente, um estudo apresentou o custo médio para realizar um ensaio clínico – desde a aprovação

² A crescente necessidade de demonstrar a segurança e eficácia de novos medicamentos em subpopulações de pacientes definidas (crianças e gestantes, por exemplo) ou em pacientes com doenças raras.

do protocolo até o relatório final – como sendo na ordem de US \$ 3,4 milhões para os estudos de fase 1, US \$ 8,6 milhões para a fase 2 e US \$ 21,4 milhões para fase 3 (Sertkaya et al., 2016).

Considerando a influência de fatores selecionados sobre os custos de ensaios clínicos (**Quadro 1**), concluiu-se que os estudos envolvendo grandes moléculas (anticorpos monoclonais, por exemplo) foram mais demorados do que os estudos sobre a investigação de moléculas pequenas. Mesmo pareando o tamanho da amostra e a complexidade da condição investigada, essa diferença continuou a ser significativa, explicando parcialmente o aumento do tempo de ciclo do estudo. A realização de ensaios clínicos em países de economia emergente, o maior número de países e regiões participantes, a duração do estudo e o tamanho da amostra também foram fatores associados com aumentos significativos no tempo de ciclo do estudo (Martin et al., 2017a).

Quadro 1 – Influência de fatores selecionados em custos de ensaios clínicos

Fatores	Efeito
Número de locais participantes	↑
Tamanho da amostra	↑
Número de visitas dos sujeitos de pesquisa	↑
Duração do estudo*	↑
Investigação de pequenas moléculas vs. grandes	NS
Investigação de doença rara vs. não raras	NS
Atividade em país de economia emergente vs. não emergente	↑
% de sujeitos de pesquisa em países de mercado emergente	↑
Número de países participantes	↑
Número de regiões participantes	↑

Fonte: Adaptado de Martin et al. (2017a, p.382).

Nota: ↑ aumento; NS = não significativo.

Considerando os custos de ensaios clínicos de todas as fases nos Estados Unidos, demonstrou-se que os três principais fatores que influenciariam no custo seriam: a) os custos

do procedimento clínico (15% a 22% do custo total); b) custos de pessoal administrativo (11% a 29 %); e c) custos de monitoramento do local de estudo (9% a 14%) (Rowland, 2004).

Os prazos para a descoberta e o desenvolvimento de drogas continuam a aumentar progressivamente (**Figura 1**). O tempo entre a aprovação do protocolo e o relatório final do ensaio clínico para os estudos de fase 2 e 3 é estimado em cerca de 40 meses. Para os ensaios clínicos de fase 1, esse intervalo é de 32 meses. Uma das principais tendências é que o tempo total médio para a condução de ensaios clínicos de fase 2 e fase 3 aumentaram na última década (Martin et al., 2017b).

Fonte: Adaptado de Martin et al. (2017b, p. 157)³.

Figura 1 – Tendências nos tempos de ciclo de ensaios clínicos (2006 a 2015)

Nota: O gráfico mostra a mediana do tempo desde a aprovação do protocolo até o relatório final do ensaio clínico para estudos de fase 2 e 3, e o subconjunto de ensaios de fase 1 envolvendo pacientes para períodos de sobreposição de 3 anos. Fatores de tempo de ciclo de ensaios clínicos de fase III estão esquematizados abaixo do gráfico.

Existem vários motivos para o aumento do tempo de ciclo de ensaios clínicos em fases mais avançadas (fases 2 e 3). As mudanças de estratégia de desenho de estudo têm sido

³ Os dados foram produzidos a partir das sete principais empresas patrocinadoras de ensaios clínicos, todas estão entre as vinte maiores indústrias farmacêuticas classificadas por receita em 2016.

consideradas como um dos fatores mais relevantes. O aumento da duração dos estudos de fase 2 é tão expressivo que, atualmente, não se observa diferença estatisticamente significativa entre os tempos de ciclo de fase 2 e 3, embora os estudos de fase 3 sejam conduzidos a partir de amostras três vezes maiores (Nundy e Gulhati, 2005).

Assim, a multinacionalização dos ensaios clínicos poderia também ter contribuído para diminuir o tempo de realização de estudo, melhorando a eficiência da condução dessas pesquisas. O acesso a grandes grupos potenciais de participantes de pesquisa, aliado ao menor custo de investigação em países como China, Índia, Brasil, Rússia, entre outros, teriam oferecido oportunidades para acelerar o recrutamento de sujeitos de pesquisa. Os países de economia emergente seriam atraentes, porque o grande tamanho de sua população contribuiria, simultaneamente, tanto para superar barreiras regulatórias para a aprovação de medicamentos, como para expandir novos mercados consumidores (Dilts e Sandler, 2006).

No entanto, o argumento sobre a procura da redução dos custos para a condução de ensaios clínicos não seria, isoladamente, capaz de explicar integralmente esse fenômeno de expansão global. O ambiente regulatório, cada vez mais restritivo nos países de economia madura, também teria impulsionado o movimento dos ensaios clínicos em direção aos países menos favorecidos.

Os regulamentos que regem a realização de ensaios clínicos tornaram-se cada vez mais complexos em termos de conformidade, documentação e treinamento de equipe especializada (Mathieu, 2009). A Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano destaca-se como a grande referência internacional para conformar o processo de aprovação de medicamentos produzidos e regulados nos principais países produtores e consumidores (Cressey, 2012; Vickers, 2014; Williamson et al., 2012).

A crescente preocupação com o bem-estar dos participantes de ensaios clínicos e a integridade dos dados derivados desses estudos gerou o conceito de Boa Prática Clínica (BPC). Certamente, esses princípios contribuíram para melhorar a qualidade na condução da investigação clínica. No entanto, paradoxalmente, esses princípios também favoreceram o aumento da complexidade e dos custos para a condução de ensaios clínicos (Paschoale et al., 2010).

Assim, para que os ensaios clínicos estejam em conformidade com as exigências nacionais e internacionais, é requerida, de um lado, uma infraestrutura cada vez mais ampla, a partir da integração de equipes de pesquisadores de diferentes países, e, de outro, o desenvolvimento de mecanismos progressivamente mais eficientes de captação de sujeitos de pesquisa (Bashir et al., 2017) .

Ademais, a expansão geográfica para a produção de ensaios clínicos alcançou progressivamente os países de média e baixa renda. Nesses países, os ensaios clínicos também se tornaram parte da provisão dos serviços de saúde e até do acesso a determinados medicamentos (Glickman et al., 2009), o que possibilitaria questionar se os grupos populacionais mais vulneráveis, desses países menos favorecidos, estariam participando de experimentos clínicos numa busca por atendimento não ofertado adequadamente pelas políticas públicas dos sistemas de saúde internos. Portanto, a exploração de seres humanos como meros sujeitos de pesquisa é um risco que deve sempre ser lembrado e evitado (Eccard et al. 2016).

1.1 Ensaios clínicos: aspectos históricos, éticos e regulatórios

Cabe ressaltar que os efeitos dos ensaios clínicos não se aplicariam somente aos indivíduos participantes da investigação, mas também se estenderiam para a sociedade num

sentido amplo. Por consequência, é imperativo considerar que, se forem aplicados conhecimentos e técnicas tendenciosos para a condução desses estudos, a população-alvo da intervenção investigada poderá estar sob potenciais riscos. Indubitavelmente, a condução de um ensaio clínico bem concebido e delimitado deve ser baseada em métodos rigorosos, regidos por princípios éticos fundamentados e reconhecidos internacionalmente.

Ainda que o primeiro relato moderno sobre a realização de ensaio clínico já tenha sido feito no século XVIII⁴, foi somente em meados do século XX que as considerações éticas da experimentação com seres humanos foram abordadas mais substancialmente. O estudo promovido pelo Conselho de Pesquisa Médica do Reino Unido (MRC, sigla em Inglês) sobre o efeito da *patulina* no resfriado comum, conduzido em 1943, é considerado o primeiro ensaio clínico controlado duplo-cego (Umscheid, 2011). Essa pesquisa abriu caminho para que fosse realizado, em 1946, o primeiro ensaio clínico randomizado sobre o efeito do antimicrobiano estreptomicina na tuberculose pulmonar, também realizado pelo MRC do Reino Unido. Nas décadas que se seguiram, a condução de ensaios clínicos cresceu tanto em sofisticação de desenho de estudo, como em complexidade dos mecanismos de supervisão e controle (World Medical Association, 2013).

Como resposta à experimentação criminal com seres humanos praticada pelos nazistas durante a Segunda Guerra Mundial, dez princípios básicos de pesquisa humana foram acordados no Código de Nuremberg de 1949 (Ryan et al., 2014). Esse código foi posteriormente expandido internacionalmente com a Declaração de Helsinque e adotado pela Associação Médica Mundial em 1964 (Umscheid et al., 2011). O avanço dos princípios de respeito pelas pessoas, a beneficência e a justiça surgiram no *Relatório Belmont* de

⁴ James Lind é reconhecido como o primeiro médico a realizar ensaios clínicos sistemáticos sobre o tratamento do escorbuto com laranjas e limões (*"A Treatise of the Scurvy"*, de 1753). Para mais detalhes, consultar: Miracle (2016).

1979, que aplicou os conceitos éticos aos processos de consentimento informado, avaliação de riscos, benefícios e seleção equitativa de assuntos para pesquisa. Pretendeu-se, desse modo, estabelecer limites mais claros entre a prática clínica e os interesses de pesquisa (Wertheimer e Miller, 2008).

Os ensaios clínicos são estudos intervencionistas concebidos para mesurar parâmetros clínicos de indivíduos em condições experimentais controladas pelo pesquisador. Em contraste, nos estudos não intervencionistas (estudos de coorte e caso-controle, por exemplo) o pesquisador mensura, mas não influencia a exposição de interesse. Um desenho de ensaio clínico é frequentemente favorecido pela randomização da intervenção, eliminando vieses de seleção que poderiam resultar em conclusões enganosas (Englev e Petersen, 2003).

A seleção apropriada de uma população de estudo, ao serem estabelecidos critérios de elegibilidade precisos, é um ponto fundamental para a execução de um ensaio clínico robusto. Para avaliar a validade de uma intervenção, deve haver controle rigoroso das variáveis *confundidoras* conhecidas. Os resultados alcançados por um ensaio clínico terão valor se puderem ser aplicadas à população em geral. Desse modo, os pesquisadores devem estar conscientes do alcance dos resultados do estudo tanto em relação à validade interna, como em relação à capacidade de generalização (Mentz et al., 2016).

Em termos gerais, se uma droga demonstrar ser promissora em estudos pré-clínicos, um patrocinador pode enviar ao órgão regulador competente um pedido para investigação de nova droga. Nessa proposta serão detalhadas as qualificações do investigador e todas as informações sobre os estudos pré-clínicos. Após a aprovação desse pedido, a droga será estudada (ensaios de fase 1 a 3, descritos a seguir). Se forem demonstradas segurança e eficácia, o patrocinador poderá, então, enviar um pedido de registro de nova droga.

Após revisão das evidências sobre segurança e eficácia pelo órgão regulamentador competente, a droga poderá receber a indicação de comercialização. Mesmo a partir dessa licença de comercialização, o medicamento ainda continuará a ser estudado em ensaios clínicos de fase 4, nos quais a segurança e a eficácia serão monitoradas.

Nos Estados Unidos, o caminho geral para o desenvolvimento e aprovação de medicamentos e dispositivos médicos é definido e regulamentado pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA, sigla em inglês) influenciando, incontestavelmente, a definição dos ensaios clínicos globalmente.

No Brasil, A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da Gerência-geral de Medicamentos (GGMED), é responsável pelo registro, avaliação de alterações e inclusões de pós-registro e pela renovação do registro de medicamentos. É atribuição da Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos (GEPEC) a aprovação de ensaios clínicos conduzidos no Brasil, responsabilidade que compartilha com os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições nas quais os estudos serão realizados e com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)⁵.

O processo de descoberta e desenvolvimento medicamentos tradicionalmente é definido a partir de quatro ciclos: a) pesquisa básica; b) testes pré-clínicos; c) testes clínicos; e d) farmacovigilância (**Figura 2**). Cada etapa cumpre complementarmente finalidades distintas.

⁵ Para mais detalhes, consultar: <http://portal.anvisa.gov.br/>

Fonte: Adaptado de Gomes et al. (2012, p. 48).

Figura 2 – Fases do processo de desenvolvimento de drogas (medicamentos)

Os testes pré-clínicos incluem estudos em animais e avaliações de produção e pureza de medicamentos. Esses estudos em animais exploram os seguintes fatores: a) a segurança do medicamento em doses equivalentes a exposições humanas; b) mecanismos de ação e relação entre níveis de fármaco e resposta clínica (farmacodinâmica); e c) mecanismos de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e potenciais interações medicamentosas (farmacocinética).

Os ensaios clínicos são classicamente concebidos nas seguintes fases:

Fase 1 – Visa obter informações sobre ações farmacológicas, segurança e efeitos adversos. A droga é geralmente testada em dose única e em população saudável.

Fase 2 – Investigam-se a segurança de curto prazo da droga e a eficácia terapêutica em pessoas portadoras da condição na qual a droga pretendida atuar. São admi-

nistradas diferentes posologias, cuja segurança já foi testada na fase anterior. Assim, comparam-se tanto a segurança, como a eficácia da droga em diferentes doses.

Fase 3 – É a última etapa antes do licenciamento para comercialização da droga. Nessa fase pretende-se confirmar as propriedades descobertas nas fases mais precoces. Preferencialmente, um estudo randomizado placebo-controlado (ou a partir de tratamento padrão-ouro) será conduzido nessa etapa. O propósito é obter dados estatisticamente significantes sobre segurança, eficiência e dosagem em grandes grupos de pacientes com a condição na qual a droga pretende agir. São produzidas informações necessárias para a tomada de decisão sobre a aprovação da licença de comercialização da droga.

Fase 4 – Inicia-se a partir do momento no qual a droga já foi licenciada e liberada para comercialização. O objetivo é avaliar a segurança e eficácia por longos períodos e em grandes grupos. É similar à fase 3 em muitos aspectos, embora os estudos dessa fase tendam a não ser placebo-controlados (ou tratamento padrão-ouro).

A condução de ensaios clínicos é uma atividade científica que sofreu mudanças organizacionais, tecnológicas e econômicas consideráveis nas últimas décadas. O desenho e o gerenciamento desses estudos se tornaram progressivamente mais sofisticados e suportados por distintas organizações. Esse sequenciamento linear, que delimita as diferentes etapas dos ensaios clínicos, tem sido alvo de críticas de muitos autores (Nelson et al., 2011; Cressey, 2012; Williamson et al., 2012; Vickers, 2014). Consequentemente, novas perspectivas para a condução desses estudos têm sido impulsionadas a partir de mudanças

nas estratégias de inovação do setor farmacêutico, conforme é abordado no capítulo seguinte.

1.2 O contexto internacional do registro de ensaios clínicos

O registro de ensaios clínicos foi estabelecido numa perspectiva de melhorar a transparência e a integridade do relato das informações de tais ensaios. O cadastramento de estudos já havia sido defendido por diversos autores desde há algumas décadas (Chalmers, 1988; Dickersin, 1987; Dickersin et al., 1988; D. Moher, 1993; Simes, 1986; Spector e Thompson, 1991). A disponibilização dessas bases de dados possibilitou que surgissem progressivamente mais estudos sobre as características dos ensaios clínicos, sobretudo considerado o contexto internacional de colaboração.

Inicialmente, o registro de ensaios clínicos gerou muito receio entre pesquisadores e patrocinadores. Temiam que o cadastramento pudesse ser oneroso e comprometer a condução dos estudos, ao serem divulgadas informações consideradas estratégicas, especialmente considerando as estratégias de concorrência do setor farmacêutico. No entanto, a resposta da comunidade científica foi expressivamente favorável e resultou num crescimento progressivo e substancial do número de ensaios clínicos registrados (Viergever e Li, 2015).

Aliás, o registro de ensaios também favoreceu o aprimoramento do rigor científico para a condução desses estudos, justamente por permitir a diminuição dos problemas de vieses de publicação e de notificação seletiva de resultados. A partir dos registros, os editores e revisores passaram a consultar os ensaios clínicos cujos resultados ainda não tinham sido publicados (Zarin et al., 2005).

A implementação das bases de registro de ensaios clínicos requereu a convergência de ações tanto no âmbito global – internacionalmente reconhecidas –, como no local e regional – envolvendo países e regiões (World Medical Association, 2013).

As medidas no âmbito global contribuíram para legitimar e sistematizar a implantação das plataformas de registros. Considerando o período a partir de 2004, distinguem-se os seguintes fatores:

- Exigência do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE, sigla em inglês), a partir de 2005, para que os investigadores depositassem informações sobre o estudo em uma base de registro de ensaios como pré-requisito para consideração de publicação (Moher et al., 2010);
- Revisão da Declaração de Helsinque, em 2008, para a inclusão da necessidade de registro do estudo (Wager e Williams, 2013);
- Revisão da Declaração dos Padrões Consolidados para o Relato de Ensaios (CONSORT, sigla em inglês), em 2010, para recomendar detalhes sobre registro de ensaios clínicos tanto em relação aos protocolos como em relação aos relatórios de pesquisa (Viergever et al., 2014).

Embora o número de ensaios clínicos registrados na Europa e na América do Norte tenha aumentado após a exigência do ICMJE, o incremento do número de registros em outras regiões foi mais lento, particularmente nas regiões menos desenvolvidas. A ação de domínio local mais significativa foi tornar o registro de ensaios clínicos obrigatório por meio de dispositivos normativos. Progressivamente, novos países passaram a exigir a obrigatoriedade do registro de ensaios clínicos. No entanto, apesar da expansão global do registro de ensaios clínicos, nos países de renda baixa e média essa exigência de cadastramento dos estudos foi menos expressiva (Laine et al., 2007).

Além disso, mesmo em países que possuem obrigatoriedade de cadastramento, ainda não foram considerados todos os tipos de ensaios clínicos. Estudos sobre questões comportamentais, sobre fisioterapia, entre outros, ainda não seriam registrados. Isso justificaria o menor número de registros em determinados domínios (Zarin et al., 2015).

A exigência do registro de ensaios clínicos por parte de importantes atores – tais como: financiadores, comitês de ética, editores de revistas locais, universidades e indústria farmacêutica – seria também uma medida de grande impacto para aumentar o número de registros desses estudos (Viergever e Li, 2015). Novamente, exemplos positivos viriam dos Estados Unidos e dos países da União Europeia, pois passaram a requerer o cadastramento de qualquer ensaio clínico, independentemente do tipo de intervenção e da fase de estudo (Gherzi e Pang, 2008).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu em 2006 a *Plataforma Internacional do Registro de Ensaios Clínicos* (ICTRP, siga em inglês), visando ao desenvolvimento de padrões internacionais para o cadastramento de ensaios clínicos. Atualmente, essa plataforma reúne os dados provenientes de 17 plataformas primárias de registros nacionais, regionais e internacionais (**Quadro 2**).

A maioria dessas plataformas surgiu a partir de 2008 em distintas regiões, sobretudo nos países de economia madura e emergentes. Dentre os países de baixa renda, destacam-se a Tanzânia e o Sri Lanka como aqueles que inauguraram plataformas nacionais já em 2008. No entanto, esses países⁶ mantêm poucos registros em suas bases.

Em relação ao volume de registros cadastrados atualmente, observa-se que há seis extratos, segundo o país ou região sede da plataforma:

⁶ A partir do número de registros consultados diretamente nos bancos de dados das respectivas plataformas, acessado em 15/11/2017.

- I. Acima de 200 mil registros: Estados Unidos;
- II. Próximo de 30 mil registros: União Europeia e Japão;
- III. Entre 20 e 10 mil registros: Austrália e Nova Zelândia, China, Índia e Irã;
- IV. Entre 9 e 5 mil registros: Alemanha, Brasil; Países Baixos e Suíça;
- V. Entre 2 e mil registros: África do Sul, Canadá, Peru e Tailândia;
- VI. Menos de mil registros: Continente Africano, Cuba, Filipinas e Sri Lanka.

O ICMJE aceita o registro em qualquer provedor nacional, regional ou internacional de dados que seja gerador de registro primário e filiado ao ICTRP. Esses registros devem ser acessíveis gratuitamente, abertos a todos os potenciais sujeitos de pesquisa inscritos, gerenciados por uma organização sem fins lucrativos, possuir mecanismo para garantir a validade dos dados de registro e devem poder ser consultados eletronicamente. Assim, segundo os critérios do ICMJE, um registro deve incluir um conjunto mínimo de 20 itens (os vinte primeiros itens descritos no **Quadro 3**).

A OMS expandiu os critérios de qualidade de informação de registro propostos pelo ICMJE e, atualmente, exige vinte e quatro itens para o registro completo de um ensaio clínico na ICTRP. Cabe ressaltar que a ICTRP não é propriamente uma plataforma de registro de ensaios clínicos, pois não é possível cadastrar um ensaio clínico diretamente nesse portal. Trata-se, portanto, de uma rede de registros de ensaios clínicos, a partir dos dados inseridos nos provedores parceiros.

Quadro 2 – Plataformas primárias de registro de ensaio clínicos

Região	País/região	Nome da plataforma de registro (em inglês)	Ano de início	Página Internet	Nº Registros ¹
África	Continente africano	Pan African Clinical Trial Registry (PACTR)*	2012	<i>pactr.org</i>	249
	África do Sul	South African National Clinical Trials Register*	2005	<i>sanctr.gov.za</i>	2.472
	Tanzânia	Tanzania Clinical Trial Registry	2012	<i>tzctr.or.tz</i>	-**
América do Norte	Estados Unidos	ClinicalTrials.gov*	2000	<i>clinicaltrials.gov</i>	257.851
	Canadá	Health Canada Clinical Trial Database	2013	<i>health-products.can-ada.ca/ctdb-bdec/index-eng.jsp</i>	2.406
América Latina e Caribe	Brasil	Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec)*	2012	<i>ensaiosclinicos.gov.br</i>	5.234
	Cuba	Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC)*	2007	<i>registroclinico.sld.cu</i>	268
	Peru	Peruvian Clinical Trials Registry (REPEC)*	2012	<i>ensayosclinicos-re-pec.ins.gob.pe</i>	1.740
Ásia/Oceania/ Oriente Médio	Austrália/Nova Zelândia	Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)*	2005	<i>anzctr.org.au</i>	14.735
	China	Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR)*	2005	<i>chictr.org.cn</i>	13.303
	Índia	Clinical Trials Registry – India (CTRI)*	2005	<i>ctri.nic.in/Clinicaltrials</i>	10.517
	Irã	Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT)*	2008	<i>irct.ir</i>	15.205
	Japão	Japan Primary Registries Network (JPRN)*	2008	<i>rctportal.niph.go.jp</i>	32.072
	Coreia do Sul	Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea*	2010	<i>cris.nih.go.kr</i>	2.511
	Filipinas	Philippine Health Research Registry	2012	<i>registry.healthresearch.ph</i>	551
	Sri Lanka	Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR)*	2008	<i>slctr.lk</i>	251
	Tailândia	Thai Clinical Trials Register (TCTR)*	2009	<i>clinicaltrials.in.th</i>	1.538
Europa	União Europeia	EU Clinical Trials Register (EU-CTR) *	2004	<i>clinicaltrialsregister.eu</i>	31.551
	Alemanha	German Clinical Trials Register (DRKS)*	2008	<i>drks.de</i>	6.501
	Países Baixos	The Netherlands National Trial Register (NTR)*	2008	<i>trialregister.nl</i>	6.553
	Suíça	Swiss National Clinical Trials Portal	2008	<i>kofam.ch</i>	8.019
BioMed Central ³		International Standard Randomized Controlled Trial Number Register (ISRCTN) ²	2000	<i>isrctn.com</i>	16.405

Fonte: Elaboração própria, a partir de informações do *Escritório para Proteções de Pesquisa Humana* (OHRP, sigla em inglês) do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos. Disponível em: *www.hhs.gov*. Acesso em: 15/11/2017.

Nota: *Plataformas primárias de registro de ensaios clínicos filiadas à Plataforma Internacional do Registro de Ensaios Clínicos da OMS; **na data de acesso, esse dado não estava disponível; ¹Número de registros consultados diretamente nos bancos de dados das respectivas plataformas, acessado em 15/11/2017; ²É um editor de revistas biomédicas revisadas por pares de acesso aberto, de propriedade da *Springer Science+Business Media*.

Quadro 3 – Critérios para que um ensaio clínico seja considerado totalmente registrado

Item		Descrição
1	Registro Primário e número de identificação de ensaio clínico	Nome do Registro Primário e o número de identificação exclusivos atribuídos pelo Registro Primário.
2	Data de cadastro no Registro Primário	Data em que o ensaio clínico foi oficialmente cadastrado no Registro Primário.
3	Números de Identificação Secundários	Outros identificadores, tais como: Número de Teste Universal (UTN); identificadores atribuídos pelo patrocinador; Números de Registro de ensaio emitidos por parceiros da Rede de Registros da OMS
4	Fonte(s) de suporte monetário ou material	Fonte(s) principal(ais) de suporte monetário ou material (tais como: agência de financiamento, fundação, empresa, instituição).
5	Patrocinador primário	Indivíduo, organização, grupo ou outra entidade jurídica que assume a responsabilidade de iniciar, administrar e/ou financiar um estudo. O patrocinador primário é responsável por assegurar que o estudo esteja devidamente registrado. Ele pode ou não ser o principal financiador.
6	Patrocinador(es) secundário(s)	Indivíduos, organizações ou outras pessoas jurídicas adicionais, se houver, que concordaram com o patrocinador principal para assumir as responsabilidades de patrocínio.
7	Contato para consultas públicas	Endereço de e-mail, número de telefone e endereço postal do contato que responderá a consultas gerais, incluindo informações sobre o <i>status</i> de recrutamento atual.
8	Contato para consultas científicas	Contato do investigador principal.
9	Título público	Título destinado ao público leigo em linguagem facilmente compreendida.
10	Título científico	Título científico do estudo tal como aparece no protocolo submetido para financiamento e revisão ética.
11	Países de recrutamento	Os países dos quais os participantes serão, devem ser, ou foram recrutados no momento do registro.
12	Condição(ões) de saúde ou problema(s) estudado(s)	Condição(ões) de saúde primária (s) ou problema(s) estudados. Se o estudo for conduzido em voluntários humanos saudáveis pertencentes à população-alvo da intervenção, deve(m) ser considerado(s) o(s) estado(s) de saúde específico(s) ou o(s) problema(s) a ser(em) prevenido(s).
13	Intervenção(ões)	Nome e descrição da(s) intervenção(ões)
14	Principais critérios de inclusão e exclusão	Critérios de inclusão e exclusão para seleção de participantes, incluindo idade e sexo. Outros critérios de seleção podem estar relacionados ao diagnóstico clínico e condições co-mórbidas.
15	Tipo de estudo	O tipo de estudo consiste em classificá-lo em relação: intervencionista ou observacional, desenho de estudo e fase de estudo.
16	Data da primeira inscrição	Data prevista da inscrição do primeiro participante do estudo.
17	Tamanho da amostra	Número de participantes que o estudo planeja recrutar no total e número de participantes que o estudo tenha inscrito.
18	Status do Recrutamento	Pode ser classificado em: pendente; recrutamento; suspenso; completo; ou outros.
19	Resultado(s) primário(s)	Os resultados são eventos, variáveis ou experiências que são medidas porque acredita-se que podem ser influenciadas pela intervenção proposta pelo estudo.
20	Principais resultados secundários	Um resultado secundário pode envolver o mesmo evento, variável ou experiência que o resultado primário, mas medido em pontos de tempo diferentes dos de interesse primário.
21	Revisão ética*	Consiste em informações sobre a submissão do estudo a comitê(s) de ética em pesquisa, tais como: <i>status</i> (não aprovado, aprovado, não disponível); data de aprovação; nome e detalhes de contato do(s) comitê(s) de ética.
22	Data de Conclusão*	Data em que foram recolhidos os dados definitivos, comumente referido como “último assunto”, ou “última visita”.
23	Resultados resumidos*	Consiste em: data de publicação dos resumos de resultados; data da primeira publicação periódica de resultados; página(s) da internet relacionada(s) a resultados e publicações; características de base dos participantes do estudo; fluxo dos participantes; eventos adversos; medidas de resultado; página da internet para arquivo(s) de protocolo com versão e data; e sumário do estudo.
24	Declaração de compartilhamento de dados individuais*	Declaração sobre o compartilhamento pretendido sobre os <i>Dados Individuais de Participantes</i> (IPD, sigla em inglês). Deve indicar se os IPD serão ou não compartilhados; se forem compartilhados, deve-se indicar quando, por qual mecanismo, com quem e para quais tipos de análises.

Fonte: Elaboração própria, a partir das informações disponíveis em: www.who.int/ictpnetwork/trds/en/. Acessado em: 15/11/2017.

Nota: *Esses quatro itens (21, 22, 23 e 24) foram implementados recentemente pela OMS, expandindo a lista dos 20 critérios originais do ICMJE.

A quantidade de ensaios clínicos, no âmbito global, aumentou substancialmente entre 2004 e 2013 (**Figura 3**). Esse aumento é constatado tanto pelo crescimento do número anual de ensaios clínicos registrados na ICTRP como pelo número de publicações de ensaios clínicos disponibilizadas no portal *PubMed* (Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA)⁷. Portanto, não se trata apenas de aumento do número de registros; houve, de fato, um aumento do volume de ensaios clínicos conduzidos globalmente.

Fonte: Adaptado de Viergever e Li (2015, p. 4).

Figura 3 – Número anual de ensaios clínicos registrados na Plataforma Internacional do Registro de Ensaios Clínicos (ICTRP) e número anual de publicações sobre ensaios clínicos em PubMed, 1998 a 2013.

Ademais, nessa figura foram destacados os eventos mais significativos que teriam impulsionado o registro de ensaios clínicos no contexto global. Houve aumento de sete vezes no número de registros e de cinco vezes no número das publicações. Isso quer dizer que

⁷ Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 15/09/2017.

se ampliou a proporção de ensaios clínicos registrados em relação aos ensaios clínicos publicados. De 1999 a 2004, essa proporção era de 0,10, ao passo que de 2005 a 2013 essa proporção elevou-se para 0,61. É possível observar uma expressiva proporção de ensaios clínicos que foram registrados retrospectivamente, considerando-se a distância entre o número de estudos pelo ano de registrado e o número de estudos pelo ano da primeira inscrição dos sujeitos de pesquisa (Viergevere Li, 2015).

A *clinicaltrials.gov* configurou-se como a plataforma primária com maior número de ensaios clínicos registrados. Progressivamente, mais ensaios clínicos foram registrados nas demais plataformas, especialmente a partir do período de 2005 a 2013 (**Figura 4**).

É curioso notar que para a maioria das regiões, os ensaios foram cada vez mais registrados nas plataformas locais, exceto na Europa. A União Europeia aprovou legislação que possibilitou que todos os ensaios fossem registrados em uma base de dados central. No entanto, as regras para a condução de ensaios clínicos nessa região têm sido criticadas por serem apontadas como excessivamente burocráticas. Consequente e paradoxalmente, contribuíram para o declínio do número de ensaios clínicos registrados nessa região (Lichtenberg, 2006).

Fonte: Adaptado de Viergever e Li (2015; p. 5).

Figura 4 – Proporção de ensaios clínicos na Plataforma Internacional do Registro de Ensaios Clínicos (ICTRP), segundo as fontes de registros primários nacionais, regiões e internacionais. 2005 a 2013.

Nota: Na Figura A, a proporção de ensaios clínicos registrados em Clinicaltrials.gov em relação às demais plataformas. Na Figura B – Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR); International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (ISRCTN); EU Clinical Trials Register (EU-CTR); Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT); Japan Primary Registries Network (JPRN); Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR); Clinical Trials Registry – India (CTRI). As plataformas com menos de 500 registros em 2013 foram combinadas na categoria “Outros”: The Netherlands National Trial Register (NTR); Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR); Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC); German Clinical Trials Register (DRKS); Pan African Clinical Trial Registry (PACTR); Clinical Research Information Service (CRiS); Republic of Korea; Thai Clinical Trials Registry (TCTR); Brazilian Clinical Trials Registry (ReBEC). Os totais não somam 100% porque os ensaios clínicos podem ter sido registrados em mais de uma plataforma.

O estabelecimento de registros nacionais e de língua local destaca-se como uma medida local relevante que teria tido um impacto significativo no número de ensaios clínicos registrados. Essas plataformas nacionais incentivaram a execução dos registros ao estimularem que políticas locais de registro tenham sido estabelecidas (Watson, 2013).

CAPÍTULO II

2 ENSAIOS CLÍNICOS NO CONTEXTO DA INOVAÇÃO DO SETOR FARMACÊUTICO

A Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) do setor farmacêutico exerce um grande impacto nos sistemas de saúde, ao possibilitar meios para o tratamento, diagnóstico e prevenção de doenças (Stewart, 2001). Seja do ponto de vista da produção de conhecimento científico, seja para a autorização da comercialização de medicamentos, a validação das inovações em saúde passa, necessariamente, pela realização de ensaios clínicos, que são expressivamente influenciados pelo setor farmacêutico.

Ainda que os ensaios clínicos não sejam conduzidos exclusivamente para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos (medicamentos), é inegável o peso que este setor exerce na definição e condução de ensaios clínicos num sentido amplo. Tal setor é reconhecido como o que tem o maior gasto com P&D em relação a receitas de vendas – 10% contra 3% do setor de manufatura em geral (Gautam e Pan, 2016). Por isso, se faz necessário contextualizar o processo de inovação desse setor no plano internacional e brasileiro.

O processo de inovação do setor farmacêutico é representativo da concepção *schumpeteriana* de *destruição criadora*⁸ (Demirel e Mazzucato, 2010). A inovação seria criadora no sentido de gerar valor (aumentar o bem-estar de consumidores) e destrutiva no sentido

⁸ Expressa em seu livro magistral *Capitalismo, socialismo e democracia*, a mensagem central de Joseph Schumpeter é de que o processo da *destruição criadora* descreve a forma de competição no capitalismo, que é capaz de melhorias dramáticas de quantidade e de qualidade de vida. O argumento de Schumpeter era que o novo processo ou produto que resultasse de uma competição inovadora seria mais importante na compreensão do capitalismo do que o tradicional modelo estático de concorrência de preços, que enfatizava os mercados como o meio para variar os preços e as tecnologias eram assumidas apenas como constantes (Diamond, 2006).

de diminuir ou eliminar produtos existentes, tornando-os obsoletos. De um lado, a inovação do setor farmacêutico depende da realização de ensaios clínicos para que seus produtos obtenham autorização para comercialização pelos órgãos reguladores. De outro, os ensaios clínicos são conformados, em grande medida, pelas estratégias de negócio do próprio setor farmacêutico. Destaca-se ainda que, na cadeia de valor gerado por esse setor, a aprovação para comercialização de uma nova droga é uma etapa crucial.

A dinâmica do setor farmacêutico é marcada por elevado grau de internacionalização da produção e das atividades de P&D e pela intensa concentração de mercado. Poucas empresas desse setor produzem bens parcialmente diferenciados sem haver uma competição por meio da diferenciação de preços, caracterizando um tipo de oligopólio diferenciado (Henderson et al., 1999). Por conta disso, alguns autores ressaltam a necessidade de atuação do Estado como mediador desses interesses assimétricos, seja para fomentar o seu desenvolvimento, seja para orientá-lo no sentido de fornecer respostas às necessidades sociais (Gadelha, 2012).

2.1 Notas sobre o contexto internacional

A indústria farmacêutica ganhou expressão econômica mundial a partir da Segunda Guerra Mundial. É intitulada de “*Big Pharma*” (expressão em inglês), por ser um setor dominado por poucas e grandes empresas. A partir da Europa e dos Estados Unidos, a origem desse setor pode ser traçada desde o século XIX. Empresas químicas como Ciba, Sandoz, Bayer e Hoechst lideraram o início da indústria farmacêutica europeia aproveitando-se dos conhecimentos acumulados em química orgânica, particularmente na Alemanha e na Suíça. Nos Estados Unidos, alguns fabricantes farmacêuticos (Eli Lilly,

Wyeth, Abbott e SmithKline) começaram a produzir medicamentos com base em produtos naturais, não sintéticos – tais como plantas, animais e minerais (Pisano, 2006).

A grande demanda por antibióticos durante a Segunda Guerra Mundial estimulou o caminho para a expansão da comercialização de medicamentos (Sadat et al., 2014). Essa maior demanda por antibióticos impulsionou que fornecedores de produtos químicos finos nos Estados Unidos (Merck e Pfizer, por exemplo) também iniciassem a comercialização de medicamentos (Pisano, 2006).

Os novos conhecimentos em disciplinas das ciências básicas (microbiologia, enzimologia e bioquímica, entre outras), a partir do período do pós-guerra, estimularam investimentos em P&D e, conseqüentemente, o crescimento do setor farmacêutico. As empresas farmacêuticas emergiram precocemente como grandes empresas. Logo, adquiriram diversas capacidades, não só em P&D de medicamentos, mas também na gestão de ensaios clínicos, apropriando-se do estratégico domínio de questões regulatórias para o licenciamento e comercialização de drogas (Hopkins et al., 2007).

Especialmente a partir do desenvolvimento das técnicas de engenharia genética na década de 1970, a biotecnologia revelou-se como uma importante ferramenta para a P&D do setor farmacêutico. Os conhecimentos advindos da biologia molecular possibilitaram precisar os processos de descoberta e triagem de drogas com base em alvos biológicos (Nightingale e Mahdi, 2006).

A maioria das empresas de biotecnologia são de pequeno a médio porte. São empresas que desenvolvem tecnologias em áreas como: *design* estrutural de drogas; bioinformática; genômica; engenharia genética; produtos recombinantes, entre outros. Para a indústria farmacêutica, são inúmeras as vantagens de parcerias com essas empresas de pequeno ou médio porte (Sadat et al., 2014).

Para compreender como o processo de inovação do setor farmacêutico se transformou, é preciso considerar a interação entre fatores políticos, econômicos, científicos e tecnológicos. Conforme apontado nos parágrafos anteriores, a primeira geração de medicamentos era desenvolvida a partir da extração de produtos naturais (processo de purificação). Na sequência, a indústria química desenvolveu capacidades científicas e tecnológicas para a análise dos princípios ativos desses produtos e para a sua produção de modo sintético ou semissintético (Kaitlin, 2010).

O valor criado pela inovação do setor farmacêutico é representado seja por um novo produto, seja por um novo mercado. O sucesso da inovação reside na busca de formas de capturar valor de novas oportunidades de mercado. De um lado, o valor é acumulado para o novo produto ou mercado sob a forma de capital intangível⁹, que se realiza, tradicionalmente, a partir da propriedade do conhecimento advindo da proteção de patentes. Por outro, as capacidades complementares na fabricação e comercialização também acumulam valor para o novo medicamento sob a forma de habilidades tangíveis e investimentos de capital (Sadat et al., 2014).

Para que haja a inovação do setor farmacêutico, destaca-se a articulação de atores acadêmicos, industriais, políticos e financeiros (**Figura 5**). Esses atores agem em diferentes ambientes, tais como: regulatório, de transferência de tecnologia, de mercado e financeiro, conduzidos por forças da política de inovação do conhecimento, de produtos e de serviços. Trata-se de uma arena de disputas, em constante transformação, que, num sentido mais amplo, está inserida no contexto do sistema nacional de inovação.

⁹ O capital intangível não é medido pela contabilidade convencional, mas é reconhecido claramente pelo mercado. Inclui os aspectos e habilidades de indivíduos e grupos, redes tecnológicas e sociais que os conectam e propriedade intelectual, tais como: patentes, direitos autorais, métodos, procedimentos, arquivos, entre outros. Para mais detalhes, consultar: Heinonen (2015).

Fonte: Adaptado de Ni et al. (2017, p.2).

Figura 5 – Inovação do setor farmacêutico

É notável que as pressões políticas, econômicas, científicas e de regulação convirjam para pressionar constantemente a reavaliação das estratégias de P&D, a fim de que sejam adotados novos modelos progressivamente mais eficientes para a descoberta e desenvolvimento de medicamentos (Khanna, 2012).

Sendo assim, distinguem-se tanto forças externas como forças internas que impulsionam a inovação nesse setor. Em relação às forças internas, a expiração de patentes e a diminuição de produtividade de P&D são fatores críticos. Dentre as forças externas mais relevantes, destacam-se as políticas de controle de custos exercidas pelos sistemas de saúde (Vargas et al., 2012).

Com efeito, um considerável fator de estímulo à inovação advém de medidas que visam conter o aumento dos gastos com a assistência à saúde. São cada vez mais exigentes os critérios que devem ser demonstrados para comprovar as vantagens terapêuticas de novos produtos. Isso seria consequência, em grande medida, do desenvolvimento de mecanismos de avaliação da incorporação de tecnologias nos diversos sistemas de saúde. Portanto, não bastaria simplesmente demonstrar que o medicamento é seguro e eficaz, seria

preciso demonstrar que o produto também ofereceria significativo valor econômico, além do valor terapêutico (Soárez et al., 2014).

Ainda em relação às forças internas, a expiração de patentes de medicamentos de marca conhecidos como “*campões de venda*” (*blockbusters*, em inglês), responsáveis pela geração de grandes receitas, constituiria um dos principais motivadores para a inovação na indústria de medicamentos no cenário global (Khanna, 2012).

Muitos autores alertam que não tem sido possível desenvolver novos medicamentos para sustentar suficientemente os grandes investimentos requeridos para as atividades de P&D desse setor (DiMasi et al., 2003; Earm e Earm, 2014; Morgan et al., 2011). O declínio de produtividade da inovação do setor farmacêutico pode ser traduzido pela diminuição progressiva do número de novas entidades moleculares registradas anualmente.

Em síntese, o declínio na produtividade da descoberta e desenvolvimento de medicamentos, no plano internacional, seria agravado por três grandes fatores (Paul et al., 2010):

- a) demandas regulatórias progressivamente mais rigorosas para o licenciamento de medicamentos;
- b) perdas de capital com patentes expiradas;
- c) definição de critérios mais restritos de gasto com medicamentos por parte dos sistemas de saúde.

De cada cem mil novos compostos descobertos, apenas 250 seriam submetidos aos testes pré-clínicos, dos quais, no entanto, apenas cinco passariam por ensaios clínicos e, finalmente, apenas um chegaria ao mercado. Estima-se que o ciclo da descoberta e desenvolvimento até o lançamento de uma nova droga seria na ordem de 13 anos e meio, com custo aproximado de US \$1,8 bilhões (Paul et al., 2010).

O processo de descoberta e desenvolvimento de drogas tem sido visto como um importante fator crítico para a melhoria da produtividade do setor farmacêutico. Modelos alternativos foram projetados com o intuito de proporcionar maior flexibilidade, melhor colaboração e aumento da eficiência do uso dos resultados das pesquisas pré-clínicas para se reduzir testes clínicos desnecessários.

Diante do contexto de crise de produtividade desse setor, progressivamente foi concebida uma diversificação do modelo tradicional de se conduzir os ensaios clínicos. Assim, o desejo de gerar economias de escala e ampliar o alcance na experimentação com os sujeitos de pesquisa impulsionou mudanças nos procedimentos de pesquisa que resultaram em uma transformação significativa no processo de descoberta e desenvolvimento de drogas.

O modelo tradicional de desenvolvimento de medicamentos é confrontado com um modelo alternativo, chamado “*vitória rápida, falha rápida*” (**Figura 6**). Nesse novo modelo procura-se diminuir as incertezas durante as fases de estudo mais custosas (as fases 2 e 3) a partir do estabelecimento de *provas de conceito*¹⁰. Consequentemente, um número menor de novas entidades moleculares avança para as fases 2 e 3. Porém, para aquelas pesquisas que avançarem, haveria maior probabilidade de sucesso. Como expectativa, a economia obtida das falhas de P&D em fases avançadas poderia ser reinvestida para aumentar a produtividade desse setor num sentido amplo.

¹⁰ *Biomarcadores* têm sido ferramentas utilizadas para fornecer evidências de provas de conceito necessárias para os estudos bem-sucedidos. Esses marcadores biológicos fornecem meios para estimar mais precisamente as doses terapêuticas de novos medicamentos (Tormay, 2015).

Fonte: adaptado de Paul et al. (2010, p.212).

Figura 6 – Modelo para o desenvolvimento de drogas

Nota: CS = seleção de candidatos; FED = primeira dose de eficácia; POC = prova de conceito; FHD = primeira dose humana; PD = decisão do produto; p (TS) = probabilidade de sucesso.

Ademais, considerando essas transformações de modelo para o desenvolvimento de drogas (**Figura 7**), as quatro etapas tracionais para a condução de ensaios clínicos, como fases de estudo, poderiam ser reconfiguradas em três novas categorias, concebidas como categorias de percurso (OECD, 2011).

Fonte: Adaptado de OECD (2011, p.17).

Figura 7 – Categorias de percurso para o desenvolvimento de produtos usando as fases de ensaios clínicos

Essas três categorias de percurso seriam assim caracterizadas:

Categoria A: ensaios clínicos para testar as indicações já licenciadas, usando produtos disponíveis no mercado (ensaios clínicos de fase 4). É recente a exigência da condução desses estudos pelos órgãos regulamentadores ao redor do globo;

Categoria B: ensaios clínicos para novas indicações ou para novos grupos populacionais, usando produtos já disponíveis no mercado (ensaios clínicos para produtos *off-label*, uso fora da bula). São estudos conduzidos a partir da fase 2. Como as drogas já passaram por experimentação de fase 1, esses estudos economizariam essa etapa, tornando mais econômica a possibilidade de lançar um novo produto no mercado;

Categoria C: ensaios clínicos explorando eficácia e segurança de produtos nunca antes comercializados. Mantem a sequência clássica das fases de estudo clínico.

Além dessas mudanças no cenário da descoberta e desenvolvimento de medicamentos, estima-se que cerca de um terço dos os ensaios clínicos patrocinados pela indústria farmacêutica e de biotecnologia seja terceirizado para entidades especializadas chamadas de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (CROs, sigla em inglês), em vez de serem conduzidos pelas próprias empresas farmacêuticas ou em colaborações diretas com centros acadêmicos de pesquisa (Jeong et al., 2017).

Essa terceirização é sintomática da transformação do sistema de inovação do setor farmacêutico para um modelo mais descentralizado, baseado em redes de parcerias. As CROs mudaram significativamente o processo de inovação para a descoberta e desenvolvimento de medicamentos. Inicialmente, essas organizações ofereciam um conjunto de serviços limitados de gerenciamento desses estudos, mas gradualmente evoluíram para abranger

um espectro mais amplo dessas atividades de pesquisa. Conforme advertem alguns autores, no entanto, o aumento do papel das CROs para a condução de ensaios clínicos contribuiu para a fragmentação do processo de inovação do setor farmacêutico e criou importantes riscos de inovação para as próprias empresas farmacêuticas (Lowman et al., 2012).

O setor da indústria farmacêutica adotou a multinacionalização como estratégia central de seu modelo de negócios, especialmente no âmbito da condução de ensaios clínicos. Esse fenômeno levanta questões econômicas e éticas importantes para a experimentação com seres humanos e para a tradução dos resultados desses estudos na prática clínica no interior dos sistemas de saúde.

2.2. Notas sobre o contexto brasileiro

As primeiras empresas farmacêuticas brasileiras com características industriais se formaram a partir das boticas existentes na década de 1930. Nas décadas seguintes, entre 1940 e 1950, surgiram as primeiras empresas farmacêuticas multinacionais no Brasil, que passaram a dominar a produção nacional de medicamentos. Essas empresas multinacionais eram responsáveis por 14% do total da produção brasileira de medicamentos em 1930, mas alcançaram 73% em 1960. Além disso, elas passaram a produzir o medicamento final no próprio país, reduzindo consideravelmente as importações. No entanto, essa produção nacional de medicamentos se deu a partir de insumos que continuavam sendo essencialmente importados, o que condicionou uma lógica de aquisição de insumos determinada pelas matrizes estrangeiras. Ainda na década de 2000, a participação das empresas internacionais no mercado brasileiro permanecia num patamar de 70% da produção total de medicamentos (Vargas, 2016).

Ao longo das décadas de 1960 e 1970, diversas mudanças políticas e econômicas afetaram o setor da indústria farmacêutica. A fim de promover a produção a partir das empresas locais e, assim, melhorar a autossuficiência nacional, em 1969 as patentes foram removidas. A jusante, para garantir o acesso aos medicamentos, um sistema de controle de preços foi implementado em 1968, garantindo uma menor taxa de aumentos de preços nos medicamentos em relação à taxa de inflação (Romano e Bernardo, 2001).

Na década de 70, vinculada ao Ministério da Saúde, foi criada a Central de Medicamentos (CEME). Tinha como grande objetivo o desenvolvimento do setor farmacêutico no Brasil, especialmente visando à autonomia brasileira para a fabricação local dos principais medicamentos de interesse nacional. Manteve uma política centralizada de aquisição e distribuição de medicamentos, mas na década de 1990, devido aos problemas gerenciais, foi extinta sem ter alcançado seu propósito inicial (Calixto e Siqueira Junior, 2008).

Apesar do padrão de investimento em P&D do setor farmacêutico brasileiro estar expressivamente abaixo daquele realizado pelas grandes multinacionais desse setor no mercado global, é verificado um aumento progressivo nas taxas de inovação e de gastos com P&D pelas indústrias farmacêuticas no Brasil (Vargas, 2016).

Esse aumento da taxa de inovação do setor da indústria farmacêutica no Brasil poderia ser atribuído a convergências entre fatores relativos à política industrial e de inovação e à própria política de saúde nacional. Num sentido amplo, as mudanças da política de atenção à saúde, associadas às transformações do perfil socioeconômico e demográfico da população brasileira, resultaram num grande desafio para o desenvolvimento do sistema nacional de inovação.

A expansão da taxa de inovação foi mais intensa para a indústria farmacêutica do que para a indústria de transformação como um todo (**Figura 8**). Essa ampliação da inovação

do setor farmacêutico brasileiro poderia estar relacionada com um ciclo de capacitações iniciado com a ampliação do mercado de genéricos e que, atualmente, converge-se para a produção de biotecnologia (Vargas, 2016). Consequentemente, a ampliação da inovação no setor da indústria farmacêutica no Brasil impulsionou o aumento do número de ensaios clínicos realizados no país nos últimos anos (Quental e Salles Filho, 2006).

Fonte: Adaptação de Vargas (2016, p.70).

Figura 8 – Taxa de inovação na indústria de transformação e na indústria farmacêutica. Brasil, 1998 a 2011

Em relação ao total de dispêndios em atividades inovadoras do setor farmacêutico nacional, considerando o período de 2000 a 2011, observa-se um importante aumento dos gastos com atividades internas de P&D. Simultaneamente, houve progressiva diminuição do peso relativo dos gastos com a compra de máquinas e equipamentos (**Figura 9**).

Fonte: Adaptação de Vargas (2016, p.71).

Figura 9 – Estrutura do dispêndio em atividades inovadoras no setor farmacêutico. Brasil, 2000,2003, 2008, e 2011 (em % da receita líquida de vendas)

Os principais obstáculos para a inovação do setor da indústria farmacêutica no Brasil seriam relativos a três grandes domínios (**Quadro 4**): a) capacitação científico-tecnológica; b) Infraestrutura de Ciência, Tecnologia e Inovação (CT&I); e c) Marco regulatório. Como principal efeito desses obstáculos, as pesquisas nacionais realizadas não estariam se transformando efetivamente em inovações (Vargas, 2016).

Quadro 4 – Restrições e potencialidades da indústria farmacêutica relacionadas à capacitação científico-tecnológica, à infraestrutura de CT&I e ao marco regulatório na área de saúde no Brasil

Dimensões	Restrições	Potencialidades
Capacitação científico-tecnológica	<ul style="list-style-type: none"> • Instituições de C&T no Brasil com cultura excessivamente acadêmica e com baixa interação com setor empresarial; • Menor participação relativa de pesquisadores e doutores em áreas que compõem a base de conhecimento no domínio de novas plataformas tecnológicas; • Falta de clareza na orientação da demanda de capacitação no sentido de viabilizar o avanço de novas plataformas tecnológicas; • Poucas iniciativas que viabilizam o desenvolvimento e a produção de lotes para estudos clínicos; • Baixa capacidade para realização de ensaios clínicos de fase 1. 	<ul style="list-style-type: none"> • Grande quantidade de instituições e grupos consolidados de pesquisa na área de saúde; • Participação crescente de publicações internacionais; • Número crescente de doutores e de publicações na área de saúde; • Aumento da interação de grupos de pesquisa na área de saúde com o setor produtivo; • Ampliação da demanda de estudos pré-clínicos (bioequivalência), a partir da Lei do Genéricos de 1999; • Elevada capacitação para realização de ensaios clínicos de fase 3 e satisfatória para estudos de fase 2; • Crescimento significativo do número de estudos clínicos a partir da segunda metade da década de 1990.
Infraestrutura de CT&I	<ul style="list-style-type: none"> • Carência de centros de pesquisa especializados de acordo com as exigências internacionais para estudos pré-clínicos; 	<ul style="list-style-type: none"> • Grande quantidade de instituições consolidadas de pesquisa na área de saúde;
Marco regulatório	<ul style="list-style-type: none"> • Elevado tempo de tramitação no registro de medicamentos e na aprovação de testes pré-clínicos e clínicos; • Margem de preferência (máximo de 25%) é insuficiente para fazer frente à valorização cambial e aos preços de produtos de outros países (como China e Índia); • Regulamentação da Anvisa ainda favorece que insumos farmacêuticos ativos sejam importados sem exigência de controle sanitário. 	<ul style="list-style-type: none"> • Avanços na regulamentação do poder de compra do Estado (produtos estratégicos, margem de preferência, entre outros); • Lei de Acesso ao Patrimônio Genético, que pretende estimular a pesquisa sobre biodiversidade no Brasil; • Regulamentação do registro de produtos biológicos; • Novos instrumentos de apoio ao complexo industrial da saúde.

Fonte: Adaptação de Vargas (2016, p.73-75).

Apesar desses avanços, a indústria farmacêutica brasileira continua sendo considerada uma indústria de transformação, fortemente dependente da importação de insumos (Calixto e Siqueira Junior, 2008).

CAPÍTULO III

3 PLANO DE ANÁLISE: INTERPRETANDO A INTERAÇÃO DOS SISTEMAS NACIONAIS DE INOVAÇÃO A PARTIR DA ANÁLISE DAS REDES DE ENSAIOS CLÍNICOS

3.1 Tipo de pesquisa

Trata-se de um estudo exploratório tanto de base quantitativa, a partir de dados secundários do registro de ensaios clínicos em uma plataforma de cadastramento internacional, como de base qualitativa, considerando os dados primários provenientes de entrevistas com atores-chave.

3.2 Fonte de dados

Esta pesquisa contemplou a diversificação de métodos, como consulta de fontes secundárias (levantamento bibliográfico, análises quantitativas e análise de redes sociais) e fontes primárias (análise de conteúdo de entrevistas individuais semiestruturadas).

Tendo em vista a complexidade do fenômeno em estudo, essa diversificação das fontes de dados e métodos revelou-se adequada, pois possibilitou mapear a estrutura de interação dos países participantes de ensaios clínicos e identificar a inserção do Brasil nesse contexto global.

Assim, foram definidas duas fontes de dados:

- Primárias: entrevistas semiestruturadas com atores-chave (pesquisadores responsáveis pela condução de ensaios clínicos no Brasil).

- Secundárias: dados dos registros de ensaios clínicos intervencionistas disponíveis na plataforma *Clinicaltrials.gov*, considerando o período de 2000 a 2014;

3.3 Procedimentos

O pressuposto analítico que orientou este estudo foi o de que a estruturação da participação dos países para a condução de ensaios clínicos representaria uma imagem da interação dos respectivos sistemas nacionais de inovação no contexto global. O Brasil foi particularizado e tomado como representante de um sistema nacional de inovação de um país emergente.

Foram diferenciadas e comparadas as características dos ensaios clínicos domésticos e multinacionais. De um lado, os ensaios clínicos domésticos retrataram aqueles estudos influenciados principalmente pelas instituições e atores locais, do próprio país em questão. De outro, os ensaios clínicos multinacionais permitiram que fossem configuradas as redes de interação entre os países participantes, capturando o efeito da estruturação da interação das atividades de CT&I plano internacional.

Assim, os procedimentos de seleção e análise dos dados ocorreram em quatro etapas: a) identificação e caracterização dos registros de ensaios clínicos intervencionistas domésticos e multinacionais conduzidos em todos os países (panorama global); b) identificação e caracterização dos registros de ensaios clínicos intervencionistas domésticos e multinacionais conduzidos no Brasil (panorama nacional); c) delineamento e análise das redes sociais dos ensaios clínicos multinacionais (todos os países participantes); d) identificação e entrevista com pesquisadores responsáveis pela condução de ensaios clínicos realizados no Brasil (percepção de atores-chave no Brasil).

3.3.1 O panorama global

Inicialmente, foi baixada uma base *XML* com todos os dados de cadastramento dos ensaios clínicos registrados em *Clinicaltrial.gov*¹¹ inseridos até maio de 2015. Esse procedimento resultou na identificação de 188.076 registros de ensaios clínicos.

Foram excluídos os estudos não intervencionistas (identificados pelo campo “tipo de estudo”) ou que não indicavam essa informação, o que resultou em 151.628 registros de ensaios clínicos intervencionistas. Em seguida, foram considerados apenas os estudos iniciados no período de 2000 e 2014 (identificados no campo de registro “data de início”), resultando em 128.450 registros de ensaios clínicos intervencionistas iniciados entre 2000 e 2014 (**Figura 10**).

Os estudos foram classificados em duas categorias, a partir do número de países implicados, identificados no campo “países de localização”: a) estudos abrangendo apenas um país (ensaios clínicos domésticos, $n = 112.998$); e b) estudos realizados em três ou mais países (ensaios clínicos multinacionais, $n = 10.451$). Os estudos realizados em apenas dois países foram excluídos ($n = 5.001$).

Os países participantes foram classificados em 8 categorias de regiões geográficas: África; América do Norte; América do Sul e Central; Ásia; Europa ocidental; Europa oriental; Oceania; e Oriente Médio. Também, foram diferenciados em 4 categorias do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) da Organização das Nações Unidas (ONU)¹²: Muito alto; Alto; Médio; e Baixo. Para os ensaios clínicos multinacionais, foram computados cada país participante.

¹¹ Selecionada por ser a plataforma de cadastramento primário de ensaios clínicos mais amplamente utilizada, considerando o contexto global.

¹² Para mais detalhes, consultar: <http://hdr.undp.org/en/countries>.

Em relação às fases de estudo, os ensaios clínicos foram categorizados em: fase 1, fase 2, fase 3 e fase 4. Os estudos sem indicação de fase ou apresentando especificação diferente (fase 0, fase 1/2, fase 2/3) foram classificados na categoria “outro”.

O tamanho de amostra dos estudos, encontrados no campo “amostra”, foram diferenciados em 6 categorias de quantidade de indivíduos participantes: 1-50; 51-100; 101-200; 201-350; 351-1.000; e maior do que 1.000. Os estudos sem indicação do tamanho de amostra, ou indicando zero neste campo, foram classificados na categoria “outro”.

A partir do campo “condição”, os ensaios clínicos foram diferenciados em 11 categorias de investigação (por meio da terminologia da *Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA*)¹³: a) Sistema cardiovascular; b) Sistema nervoso; c) Sistema geniturinário; d) Sistema endócrino; e) Sistema osteomuscular; f) Sistema digestivo; g) Sistema respiratório; h) Câncer; Doenças infecciosas; i) Saúde mental; e j) outro (reunindo as condições investigadas não classificadas naquelas categorias).

Os ensaios clínicos foram diferenciados em função do patrocinador principal em duas categorias (identificados no campo “patrocinador principal”): indústria e “outro”, quando o patrocinador principal não era indústria farmacêutica.

¹³ Para mais detalhes, consultar: <https://www.nlm.nih.gov/class>

Fonte: Clinicaltrials.gov. Elaboração própria

Figura 10 – Fases de seleção dos registros de ensaios clínicos a partir de Clinicaltrials.gov

3.3.2 O panorama nacional

Para a caracterização da evolução dos ensaios clínicos realizados no país foram selecionados, a partir do total de ensaios clínicos domésticos (n = 112.998) e multinacionais (n = 10.451) descritos na seção anterior, somente aqueles que tiveram a participação brasileira no período de 2000 a 2014. Essa seleção resultou na identificação de 2.219 estudos

domésticos e 1.508 multinacionais. Foram comparados em relação: a) ao número de estudos; b) ao tamanho da amostra; c) às fases de estudo; d) à condição investigada e; e) ao patrocinador principal.

A seguir, apresenta-se uma síntese das variáveis empregadas para a comparação das características dos ensaios clínicos domésticos e multinacionais, no plano global e nacional.

Quadro 5 – Síntese das variáveis comparadas entre ensaios clínicos multinacionais e domésticos: panorama global e nacional

Etapas	Comparação entre as características dos ensaios clínicos multinacionais e domésticos
Panorama global	<ul style="list-style-type: none"> • Número de registros anuais; • Países e regiões participantes; • Tamanho da amostra; • Fases de estudo; • Condição investigada; • Patrocinador principal.
Panorama nacional	<ul style="list-style-type: none"> • Número de registros anuais; • Tamanho da amostra; • Fases de estudo; • Condição investigada; • Patrocinador principal.

Fonte: Elaboração própria.

3.3.3 As redes sociais dos ensaios clínicos multinacionais

Para analisar as redes sociais dos ensaios clínicos multinacionais, considerando todos os países participantes, foi preciso estabelecer algumas demarcações. A primeira delas foi delimitar o que se chamou aqui de rede social. Dado que as redes de ensaios clínicos multinacionais foram interpretadas como redes sociais, mediante o referencial da análise de redes sociais, fez-se necessário definir dois aspectos primordiais: quem eram os atores (nós da rede) e quais eram as relações (arestas ou laços). Os atores dessas redes sociais foram definidos a partir dos países que foram sítios para a realização dos ensaios clínicos

multinacionais. A relação foi definida pela simultaneidade na participação desses estudos. Assim, ela expressaria os ensaios clínicos que os países compartilharam.

Na realidade, sabe-se que os atores que estão em relação (interação) são os pesquisadores e as organizações (centros de pesquisa, universidades, indústria farmacêutica, entre outros). Posto que neste estudo o plano de análise incidiu sobre os padrões de interação entre os países, assumiu-se como unidade de análise para a delimitação das redes sociais os países onde estavam localizados os agentes e organizações desses sistemas nacionais de inovação. Portanto, os países foram considerados os atores das redes sociais de ensaios clínicos.

Ao definir a relação dessas redes sociais pelo número de estudos que os países compartilharam, pretendeu-se identificar os padrões de interação na realização de ensaios clínicos. Isto é, quais países interagiram similarmente com outros. A disponibilização de grandes bancos de registro de ensaios clínicos viabilizou o emprego dessa perspectiva para estudar o fenômeno do alcance global dos ensaios clínicos.

Num sentido abrangente, uma rede é um conjunto de relações entre um conjunto de atores¹⁴. Logo, para a delimitação de uma rede social é preciso que haja atores e relações (Lemieux, 1999). As regularidades ou padrões de interação originam as estruturas das redes.

¹⁴ A rede é uma ferramenta de grande utilidade para dar conta da complexidade da configuração das sociedades contemporâneas sob o paradigma informacional, conforme destaca Manuel Castells em sua análise sobre a nova dinâmica econômica e social da era da informação. Em sua célebre obra *A sociedade em rede*, define: “(...) redes são estruturas abertas capazes de expandir de forma ilimitada, integrando novos nós desde que consigam comunicar-se dentro da rede, ou seja, desde que compartilhem os mesmos códigos de comunicação (por exemplo, valores ou objetivos de desempenho). Uma estrutura social com base em redes é um sistema aberto altamente dinâmico suscetível de inovação sem ameaças ao seu equilíbrio” Castells (2011, p.566).

Como pressuposto, as relações entre os atores que interagem constituem componentes fundamentados na *Teoria de Rede*¹⁵. As pesquisas pioneiras sobre as questões relativas às redes sociais foram realizadas tanto por sociólogos como por antropólogos. Esses trabalhos são a origem do significativo desenvolvimento da análise de redes sociais vista a partir da década de 1970. Constituíram a base do que é conhecido, atualmente, como análise estrutural de redes sociais (Lazega, 2014).

O conceito de rede social foi especialmente desenvolvido pela antropologia britânica a partir da segunda metade do século XX. Surgiu como uma resposta às limitações do método estrutural-funcionalista para explicar as situações de mudança e troca nas sociedades tradicionais e dos mecanismos de articulação (relações) nas sociedades complexas (Wasserman and Faust 1994). Foi o antropólogo inglês John Arundel Barnes¹⁶ o primeiro investigador a utilizar o termo rede (*network*, em inglês), em 1954, por meio da descrição de uma pequena aldeia de pescadores na Noruega, conforme trecho a seguir:

Each person is, as it were, in touch with a number of other people, some of whom are directly in touch with each other and some of whom are not. Similarly, each person has a number of friends, and these friends have their own friends; some of any one person's friends know each other, others do not. I find it convenient to talk of a social field of this kind as a network (Barnes, 1954, p.44).

¹⁵ A teorização sobre rede abriga diferentes tipos de ideias. De um lado, estariam as preocupações sobre as propriedades da rede que serviriam como variável dependente e, portanto, a questão é compreender os antecedentes do fenômeno rede. Por outro, o construto rede é uma variável independente, e o interesse é analisar as consequências do fenômeno rede. Assim, a *Teoria de Rede* comportaria essas duas grandes perspectivas analíticas: analisar os antecedentes ou as consequências das redes (Borgatti e Lopez-kidwell, 2011).

¹⁶ Seu propósito original era descrever o funcionamento do sistema de classe social em uma comunidade de pescadores com cerca de cinco mil moradores na Noruega, numa ilha chamada Bremnes. Rapidamente, descobriu que os habitantes dessa ilha consideravam que quase todos pertenciam a uma ampla classe média. Percebeu que os habitantes de Bremnes estavam ligados a muitos grupos sociais que se cruzavam. Alguns grupos eram baseados em diferenças territoriais ou administrativas, outros em diferenças econômicas e, finalmente, outros grupos dependiam do jogo de relações sociais. Assim, a essa terceira categoria ele teria atribuído a noção de rede (Mercklé, 2013).

A ênfase do estudo sobre as redes sociais, embora não exclusivamente, tem recaído nas relações entre atores. Trata-se de um contraponto às explicações de natureza individualista, baseadas na análise de atributos de atores que são tratados como casos independentes. Considera-se que as relações possibilitam criar um ambiente que aproxima (conecta) elementos distais e desconhecidos, mas que se tornam ligados por meio do encadeamento de ligações. O efeito desse ambiente de rede poderá ser analisado tanto no plano de benefícios, como em relação às restrições que o ator poderá, ou não, acessar (Silva et al., 2013).

Ao longo das últimas décadas, cientistas sociais, matemáticos e informáticos procuraram formular e modelar a estrutura de redes sociais. Essas análises foram possíveis devido à disponibilidade de acesso, cada vez maior, aos dados abrangentes sobre redes sociais, sobre diversas condições.

A análise de redes sociais pressupõe uma lógica de análise estrutural que se assenta em dois objetivos centrais (Degenne e Forsé, 2004):

- a) a identificação de determinados padrões de interação social; e
- b) a compreensão da influência desses padrões no comportamento de atores sociais.

Esses padrões de relacionamento podem ser mensuráveis, matematicamente, por meio de diferentes ferramentas metodológicas, provenientes da teoria dos grafos, estatística e de diversos modelos algébricos. A importância da aplicação da teoria dos grafos para a análise das redes sociais foi acompanhada pela descoberta de que as relações sociais podiam ser representadas por meio de matrizes, permitindo, assim, tratar matematicamente os sistemas sociais. No entanto, conforme alertam alguns autores, a realidade social das redes não deveria ser reduzida à mera formalização matemática de relações. O conhecimento

sobre o contexto social das redes deve superar a simples visualização gráfica das interações. O desafio, portanto, é sustentar a análise de redes em fórmulas que permitam compreender a realidade social, evitando a tendência da “*matematização*” abstrata das interações sociais (Hanneman e Riddle, 2005).

A análise de redes sociais viabiliza compreender como uma estrutura social constrange ou estimula comportamentos, enquanto resultante de interações entre os atores que as constituem. Portanto, trata-se de um método de modelagem de sistemas de interdependências dentro de um contexto social (Scott e Carrington, 2011).

Ainda, a perspectiva do estudo de rede oferece múltiplos níveis de análise. As diferenças entre os atores são atribuídas às restrições ou oportunidades decorrentes da estrutura de interação no interior das redes. Essa dualidade entre indivíduos e estrutura revela-se uma importante questão para a fundamentação da proposta metodológica da análise de redes sociais. O modo como os atores estão conectados numa determinada rede social poderia favorecer a compreensão dos atributos e comportamentos desses atores. Quanto mais conectados, mais provavelmente eles estariam expostos a informações mais diversas e relevantes. Sendo assim, atores altamente conectados poderiam ser tanto mais influentes, como também poderiam ser mais influenciados por outros (Scott e Carrington, 2011).

Em relação à análise estrutural, destacam-se as métricas de centralidade e de coesão. Numa rede social, um ator é considerado numa localidade central se ele apresentar grande número de conexões com outros pontos. Será globalmente central, se possuir posição significativamente estratégica na rede como um todo (Hanneman e Riddle, 2005).

Intuitivamente, quanto mais centrais, mais importantes são determinados atores em uma rede. É nesse sentido que os atores mais influentes são aqueles que estão frequentemente mais implicados na relação com outros. As métricas de centralidade permitem descrever

as propriedades de interação de um ator com os demais atores (Freeman, 1978; Scott e Carrington, 2011; Wasserman e Faust, 1994).

Para avaliar a centralidade dos atores em uma rede foram criadas diversas medidas. Linton C. Freeman foi um dos pioneiros na proposição de métricas de centralidade para a análise de redes sociais¹⁷. Atualmente, são amplamente empregadas quatro medidas para a caracterização da centralidade de atores numa rede social: a) centralidade de grau (*degree*, em inglês); b) centralidade de vetor próprio (*eigenvector*, em inglês); c) centralidade de proximidade (*closeness*, em inglês); e d) centralidade de intermediação (*betweenness*, em inglês).

Outro aspecto importante da análise estrutural das redes sociais é o estudo dos padrões de conexão (interação) entre os atores, examinando-se a rede como um todo, a partir de métricas chamadas de medidas de coesão. Essas medidas estão relacionadas ao número total de atores ligados, ao número de conexões possíveis em função do número de conexões que estão efetivamente presentes, à distância entre os atores e à existência de agrupamentos. Diferenças no tamanho das redes e no modo como os atores estão conectados revelam as características sobre a complexidade da organização social e sobre os padrões de solidariedade ou colaboração. Redes maiores tendem a ser mais complexas, pois conectam realidades potencialmente mais diversas. Redes com atores mais conectados tendem a ser mais coesas (Lemieux, 1999).

É recente o uso da análise de redes sociais para compreender os fenômenos característicos das redes sociais de ensaios clínicos. Poucas pesquisas buscaram explorar as propriedades estruturais das redes de ensaios clínicos a partir das métricas desenvolvidas no domínio da análise de redes sociais. Dentre as relações estruturais no interior das redes de ensaios

¹⁷ Para mais detalhes, consultar: Freeman (1978).

clínicos estão aquelas sobre a colaboração entre pesquisadores, instituições, países e regiões como as mais potencialmente exploradas.

Para analisar a evolução da estrutura de interação dos países para a condução de ensaios clínicos foram considerados apenas os ensaios clínicos multinacionais registrados em *Clinicaltrials.gov*, iniciados no período de 2000 a 2014 ($n = 10.451$). Os estudos entre pares de países (dois países) foram excluídos ($n = 5.001$). Pretendeu-se caracterizar as redes globais de interação mais abrangentes (envolvendo múltiplos países e regiões).

A interação entre os países foi definida a partir da montagem de matrizes relacionando cada ensaio clínico multinacional com os respectivos países participantes, formando matrizes do tipo 2-modos (estudo *versus* país). Em seguida, essas matrizes foram transformadas, a partir do método da soma dos produtos cruzados, em matrizes do tipo 1-modo (país *versus* país), utilizando o *software* UCINET¹⁸.

A análise da evolução de propriedades estruturais das redes sociais desses ensaios clínicos multinacionais foi realizada em dois passos: a) inicialmente, foram analisadas a evolução de propriedades estruturas globais das redes considerando os registros ano a ano; e b) no segundo momento, os registros desses ensaios clínicos foram agrupados em três quinquênios e foram analisadas a evolução tanto de propriedades estruturais globais, como da posição (topografia) dos países participantes no interior dessas redes (**Quadro 6**).

As propriedades estruturais globais das redes (rede completa) foram alcançadas por meio da seleção das seguintes medidas de coesão: a) grau médio; b) grau de centralização; c) densidade; d) componentes; e) distância média; e f) diâmetro (**Quadro 7**).

¹⁸ Para mais detalhes sobre o uso dessa ferramenta, consultar: Borgatti et al.(2002).

A divisão nesses quinquênios pretendeu abranger três ciclos de registros de ensaios clínicos: T1 = 2000 a 2004 (ciclo inicial); T2 = 2005 a 2009 (ciclo intermediário); e T3 = 2010 a 2014 (ciclo avançado).

Além disso, a posição dos países participantes no interior dessas redes foi determinada por meio de medidas de centralidade (**Quadro 8**). Essas medidas foram normalizadas para se alcançar maior efeito de comparação entre os distintos períodos.

Quadro 6 – Síntese dos procedimentos para a análise das redes sociais dos ensaios clínicos multinacionais

Passos	Variáveis
I. Análise da evolução de propriedades estruturais globais das redes sociais de ensaios clínicos multinacionais, ano a ano (2000 a 2014)	Medidas de coesão <ul style="list-style-type: none"> • Grau médio; • Densidade; • Coeficiente de <i>clusterização</i>; • Grau de centralização; • Componentes; • Distância média; • Diâmetro.
II. Análise da evolução de características estruturais globais e da posição de atores das redes de ensaios clínicos multinacionais, agrupados em três períodos: T1 = 2000 a 2004; T2 = 2005 a 2009; e T3 = 2010 a 2014.	Medidas de coesão <ul style="list-style-type: none"> • Grau médio; • Densidade; • Grau de centralização. Medidas de centralidade <ul style="list-style-type: none"> • Centralidade de grau; • Centralidade de vetor próprio; • Centralidade de proximidade; • Centralidade de intermediação.

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 7 – Medidas de coesão

Medida	Descrição
Componentes	É o número de componentes que representa a maior quantidade de atores conectados em uma rede.
Densidade	Pode ser definida como a proporção entre a soma das conexões existentes na rede pelo número total de possíveis conexões. A densidade pode auxiliar na caracterização de fenômenos como a velocidade de difusão de informação e indicar até que ponto os atores podem acessar recursos imbricados na rede.
Coefficiente de <i>clusterização</i>	É a proporção do número de triades fechadas pelo número triades abertas. Uma triade é um grupo de três atores e representa o modo de agrupamento mais simples. Em termos gerais, existem dois tipos de triades: as fechadas e as abertas. Em uma triade fechada, para cada dois atores há uma relação entre eles. Já em uma triade aberta, existem apenas dois relacionamentos, o que significa que duas das três pessoas não estão conectadas entre si.
Diâmetro	Comprimento da distância geodésica mais longa entre atores conectados. Visa compreender a extensão da rede, a partir da mensuração do quão distantes estão os dois atores mais distantes.
Distância média	Distância geodésica média entre pares alcançáveis de atores. Captura como os indivíduos estão imbricados nas redes. Se dois atores são adjacentes, a distância entre eles é um (ou seja, existe apenas um passo que os separa). Para redes valoradas, pondera-se a distância em função do valor atribuído as conexões.
Grau de centralização	Medida das diferenças entre a centralidade de grau do ponto mais central em relação a todos os outros pontos. É uma proporção da soma real das diferenças para a máxima soma possível de diferenças. O valor varia de 0 a 1, em que 1 é alcançado nas redes estruturadas sob a forma de uma estrela, portanto, altamente centralizadas.
Grau médio	Média do número de conexões de cada nó presente na rede

Fonte: adaptado de Hanneman e Riddle (2005).

Quadro 8 – Medidas de centralidade

Medida de centralidade	Descrição
Centralidade de grau (<i>Degree</i> , em inglês)	Trata-se da medida do número de ligações que um ator possui com outros atores em uma rede. Como leva em conta somente os relacionamentos adjacentes, tal medida revela somente a centralidade local dos atores.
Centralidade de proximidade (<i>Closeness</i> , em inglês)	Medida baseada na proximidade ou distância de um ator em relação aos outros atores em uma rede. É obtida por meio da soma das distâncias geodésicas entre todos os outros atores. Possibilita conhecer a centralidade global dos atores, pois está em função da maior ou menor distância de um ator em relação a todos outros. Logo, um ator central do ponto de vista da centralidade de proximidade é aquele que possui maiores condições de interagir rapidamente com todos os outros.
Centralidade de intermediação (<i>Betweenness</i> , em inglês)	É a medida que avalia a dependência de atores não adjacentes em relação a um terceiro ator que atuam como uma espécie de ponte (<i>bridge</i> , em inglês) para a efetivação da interação. Essa medida possibilita identificar que atores intermediários potencialmente poderão ter algum controle sobre as interações de outros atores não adjacentes. Assim, um ator é um intermediário quando ele se liga a vários outros que não se conectariam diretamente. Quanto maior a centralidade de intermediação, maior o controle potencial de um ator sobre os outros que dele dependem para executar a interação.
Centralidade do Vetor Próprio (<i>Eigenvector</i> , em inglês)	Medida recentemente desenvolvida adequada quando se acredita que a importância dos atores é determinada por aqueles com quem eles estão em contato. É uma nova perspectiva de interpretação da centralidade, pois considera que a importância de um ator está em função dos atores adjacentes. Ou seja, um ator importante é aquele que tem vizinhos importantes.

Fonte: Adaptado de Scott e Carrington (2011).

3.3.4 Entrevistas com atores-chave

Tendo em vista que para qualquer sistema os atores e os fatores contextuais são elementos importantes, na última etapa deste estudo foram realizadas entrevistas semiestruturadas com coordenadores de centros de pesquisa brasileiros que conduziram ensaios clínicos. O propósito foi identificar a percepção desses atores, como agentes das atividades de CT&I inseridos em um sistema nacional de inovação (de um país emergente), sobre a participação do Brasil no contexto global de ensaios clínicos.

Esses atores foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão (**Figura 11**):

- a) Os participantes deveriam tomar decisão sobre possibilidade de parceria com outras organizações para a realização de ensaios clínicos;
- b) A organização estava entre as que mais participaram de ensaios clínicos conduzidos no Brasil;
- c) A organização deveria estar sediada ou ter filial no Brasil.

As organizações participantes foram identificadas a partir da lista de organizações que fizeram parte dos ensaios clínicos conduzidos no Brasil no período de 2010 a 2014 ($n = 1.363$, domésticos; e $n = 638$, multinacionais), registrados em *Clinicaltrials.gov*. Foram ranqueadas e apenas incluídas na lista aquelas que participaram de 10 ou mais estudos, o que resultou no reconhecimento de 45 organizações localizadas (sediadas ou com filial) no Brasil (**Apêndice I**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 11 – Etapas da seleção dos participantes das entrevistas

Os participantes foram incluídos consecutivamente. No total, foram contatadas 20 organizações por meio de um e-mail descrevendo o objetivo da investigação. Doze delas não responderam. Todos os participantes tinham mais de cinco anos de experiência com pesquisa clínica e já tinham conduzido ensaios clínicos em colaboração com outros países.

As entrevistas foram semiestruturadas, conduzidas a partir de um roteiro (**Apêndice II**). A primeira parte das entrevistas focava as questões relacionadas com a tomada de decisão do centro ou grupo de pesquisa para a realização dos ensaios clínicos. A segunda parte foi centrada no processo de seleção do Brasil como sítio de estudo, enfatizando os atributos necessários para a condução dos ensaios clínicos envolvendo a participação do Brasil. Os participantes foram encorajados a falar livremente. O roteiro de entrevista serviu de ferramenta orientadora e não foi seguido rigidamente para cada entrevista. A sequência dos temas abordados dependeu do discurso dos entrevistados.

As entrevistas foram interpretadas utilizando a análise de conteúdo, por meio de análise temática. Decidiu-se apenas analisar o conteúdo manifesto das entrevistas. Uma matriz de categorização foi criada antes da realização das entrevistas. Continha 3 categorias e 11 subcategorias de qualidades relacionadas à percepção sobre a participação do Brasil em ensaios clínicos multinacionais (**Quadro 9**). Essas subcategorias foram originadas a partir da classificação dos fatores propostos por (Gehring et al., 2013) para a seleção de países

participantes de ensaios clínico de acordo em função dos elementos que estão em interação em um sistema nacional de inovação. Como construto institucional, os componentes centrais dos SNIs seriam: a) governo e agências relacionadas que apoiam a inovação por meio de regulação, estabelecendo padrões, parcerias e financiamento de pesquisa; b) empresas de setores industriais que geram inovações comerciais por meio de P&D e melhoria de produto; c) universidades que conduzem pesquisas e capacitam a força de trabalho técnico e científico; e d) outras organizações públicas e privadas que se envolvem em atividades orientadas para a educação.

A intenção foi identificar, a partir do ponto de vista desses atores, os fatores que facilitariam ou limitariam a inserção do Brasil no contexto global de ensaios clínicos.

Quadro 9 – Fatores relacionados à inserção do sistema nacional de inovação brasileiro no cenário global de ensaios clínicos (matriz de categorias e subcategorias)

Categorias	Contexto socioeconômico	Atores	Instituições
Subcategorias	<i>Características do país</i> (população e mercado consumidor)	<i>Experiências prévias</i> (condução de ensaios clínicos)	<i>Aspectos regulatórios</i> (tempo de aprovações e licenças)
	<i>Rede de serviços de saúde</i> (pacientes com a condição investigada)	<i>Formação e publicações</i> (competências técnico-científicas)	<i>Incentivos governamentais</i> (políticas públicas e linhas de financiamento)
	<i>Custo para a condução do ensaio clínico</i>	<i>Rede de contatos*</i> (contatos formais e informais com pesquisadores de outros centros de investigação)	<i>Características gerais dos centros de pesquisa</i> (áreas de atuação e abrangência)
			<i>Infraestrutura</i> (recursos materiais disponíveis)
			<i>Capacidade de recrutamento</i> (volume de atendimentos)

Fonte: Adaptado de Gehring et al., (2013, p. 2).

Nota: *Esta subcategoria foi incluída durante a fase de análise de dados.

A análise de conteúdo do discurso dos entrevistados envolveu três etapas (Minayo, 2014):

- a) *Leitura das transcrições repetidas vezes*. Realizada em momentos distintos, para obtenção de uma impressão geral do conteúdo;

b) *Exploração do material*. Operação classificatória para a busca das categorias em expressões ou palavras significativas, em função dos quais o conteúdo das falas dos entrevistados foi organizado;

c) *Tratamento dos resultados e interpretação*. Inferências sobre a dimensão teóricas, sugeridas pela interpretação pela leitura do material.

As transcrições foram, ainda, sistematicamente revisadas para garantir que todas as falas relevantes fossem incluídas e categorizadas.

3.4 Aspectos éticos

Considerando que se trata de uma pesquisa envolvendo seres humanos, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, aprovado conforme *Protocolo de Pesquisa nº 0007/2016 (Anexo A)*. Os entrevistados receberam e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Apêndice III**).

CAPÍTULO IV

4 O PANORAMA GLOBAL: COMPARAÇÃO ENTRE ENSAIOS CLÍNICOS MULTINACIONAIS E DOMÉSTICOS

4.1 Evolução das características dos ensaios clínicos multinacionais e domésticos no contexto global

4.1.1 Número de registros

O número de ensaios clínicos registrados em *Clinicaltrials.gov* aumentou expressivamente. De 2000 a 2009, o volume de registro anual cresceu cerca de oito vezes, considerando tanto os estudos domésticos como os multinacionais. A partir de 2010, observa-se uma tendência à estabilização do número de cadastramento. Sensivelmente, a quantidade de registros anuais de ensaios clínicos domésticos, ou seja, realizados em apenas um único país, é maior do que o de ensaios clínicos multinacionais (realizados em três ou mais países). Manteve-se uma proporção de 10 a 14 vezes mais registros anuais de estudos domésticos em relação aos multinacionais (**Figura 12**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 12 – Evolução do número de ensaios clínicos multinacionais e domésticos (2000 a 2014)

Progressivamente, houve redução na velocidade de crescimento tanto dos registros de estudos domésticos como dos multinacionais, numa taxa semelhante. Identificou-se um pico de crescimento de registros entre 2001 e 2003 que foi seguido por uma notável desaceleração nos anos que se seguiram. No entanto, apenas os ensaios clínicos multinacionais apresentaram contração de registro anual (taxa de crescimento negativa). Uma primeira retração foi observada para esses estudos em 2010, outra a partir de 2013. Para os estudos domésticos não houve taxa de crescimento negativo nesse período (**Figura 13**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 13 – Taxa de crescimento anual de ensaios clínicos multinacionais e domésticos (2000 a 2014)

4.1.2 Regiões e países participantes

O panorama da distribuição geográfica dos ensaios clínicos variou substancialmente. Observou-se um expressivo aumento da quantidade de países participantes¹⁹, tanto dos ensaios clínicos multinacionais como dos ensaios clínicos domésticos (**Figura 14**). Nota-se que esse crescimento é progressivo até estabilizar-se a partir de 2009. O número de países

¹⁹ Apresenta-se no **Apêndice IV** uma lista com a relação completa dos países participantes dos ensaios clínicos do período considerado nesta pesquisa (**Tabelas 6 e 7**).

participantes aumentou mais proeminentemente para os ensaios clínicos domésticos do que para os multinacionais. Em 2000 foram identificados 56 países como sítios de estudos multinacionais, contudo, em 2011 e 2014 apresentou-se um máximo de 120 diferentes países participantes. Já para os estudos domésticos essa variação foi ainda mais considerável. Partindo de uma quantidade de 42 diferentes países participantes, os ensaios clínicos domésticos atingiram 122 países, superando, em 2014, o número de países participantes dos estudos multinacionais.

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 14 – Evolução do número de diferentes países participantes de ensaios clínicos multinacionais e domésticos (2000 a 2014)

Considerando os estudos multinacionais, a participação dos países da região da Europa ocidental prevaleceu, apesar de uma perceptível redução. Essa região apresentava cerca de 50% dos estudos multinacionais no início dos anos 2000, mas a partir de 2007 estabilizou-se numa proporção próxima de 40%. Destacou-se o crescimento da presença dos países da Europa oriental, passando de uma taxa de participação de pouco menos de 10% para 15%. A presença dos países do continente asiático cresceu em quase cinco vezes, de

menos de 3% até atingir um patamar de 14%. A América do Sul e Central, Oceania, Oriente Médio e África mantiveram relativamente estável a taxa de participação nesses estudos (Figura 15).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 15 – Evolução da taxa de participação em ensaios clínicos multinacionais, segundo categorias de regiões dos países participantes (2000 a 2014)

Nota: A taxa de participação revela o percentual de estudos por categoria de região dos países participantes em relação ao total de estudos no ano considerado. Para os estudos multinacionais, foi contabilizado cada país participante. A categoria Europa ocidental foi diferenciada em eixo secundário (à direita) para que as curvas das demais categorias fossem melhor visualizadas.

Para os estudos domésticos, identificaram-se quatro níveis de participação. No primeiro estiveram os países da América do Norte (Estados Unidos, sobretudo), que concentraram a maior parcela desses estudos, apesar do decréscimo, partindo de aproximadamente 80% em 2000 para quase 50% a partir de 2011. Num segundo nível estiveram os países da Europa ocidental, que aumentaram cerca de 10% a taxa de participação (de 15% para 25%). Já os países do continente asiático apresentaram acréscimo semelhante àquele observado em relação aos estudos multinacionais, com variação numa dimensão em torno

de cinco vezes, passando de 3% para chegar próximo de 15%. As demais regiões (América Latina, Oceania, Oriente Médio e África) aumentaram discretamente as respectivas taxas de participação de ensaios clínicos domésticos (**Figura 16**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 16 – Evolução da taxa de participação em ensaios clínicos domésticos, segundo categorias de regiões dos países participantes (2000 a 2014)

Nota: A taxa de participação revela o percentual de estudos por categoria de região dos países participantes em relação ao total de estudos no ano considerado. A categoria América do Norte foi diferenciada em eixo secundário (à direita) para que as demais categorias fossem melhor visualizadas.

Sobre a variação da participação dos países em função do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), observou-se um mesmo movimento tanto para os ensaios clínicos multinacionais, como para os domésticos. Predominou, substancialmente, a participação dos países com IDH muito alto, a despeito de uma perceptível contração para ambos os tipos de ensaios clínicos. Essa diminuição foi seguida pela maior participação dos países com IDH alto. Em relação aos países com IDH médio, houve discreto aumento na participação tanto para os estudos multinacionais, como para os domésticos. Já para os países com

IDH baixo, houve incremento da participação dos ensaios clínicos multinacionais, passando de 0,1% em 2000 para 0,6% em 2014. Quanto aos domésticos, manteve-se próximo a 0,7% para essa última faixa de IDH (Figuras 17 e 18).

Fonte: Clinicaltrials.gov. Elaboração própria.

Figura 17 – Evolução da taxa de participação, segundo categorias do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), Organização das Nações Unidas (ONU), dos países participantes de ensaios clínicos multinacionais (2000 a 2014)

Nota: A taxa de participação revela o percentual de estudos por categoria de IDH dos países participantes em relação ao total de estudos no ano considerado. A categoria “muito alto” foi diferenciada em eixo secundário (direita) para que as demais categorias fossem melhor visualizadas.

Fonte: Clinicaltrials.gov. Elaboração própria.

Figura 18 – Evolução da taxa de participação, segundo categorias do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) da Organização das Nações Unidas (ONU), dos países participantes de ensaios clínicos domésticos (2000 a 2014)

Nota: A taxa de participação revela o percentual de estudos por categoria de IDH dos países participantes em relação ao total de estudos no ano considerado. A categoria “muito alto” foi diferenciada em eixo secundário (direita) para que as demais categorias fossem melhor visualizadas.

A taxa de participação nos ensaios clínicos multinacionais pouco se alterou, tendo por referência os dez países com as maiores taxas em 2014. Identificaram-se quatro tipos de participação (**Figura 19**):

- I. Os Estados Unidos ocuparam a primeira posição em praticamente todo o período considerado, com exceção de 2001, em que foram discretamente superados pela Alemanha. Possuíam uma taxa de participação de quase 10% em 2000, estabilizaram-se num patamar em torno de 7%, nos anos seguintes, mas voltaram a crescer para 8% em 2014;
- II. A Alemanha esteve na segunda colocação, mantendo a proporção ao redor de 6%;
- III. Numa terceira faixa de participação estiveram: Canadá, Espanha, França, Itália e Reino Unido. Apesar das oscilações anuais, mantiveram a proporção em torno de 4% e 5%. Exceto o Canadá, que possuía taxa de quase 7% em 2000, e a França, que atingiu valor próximo de 6% em 2002;
- IV. Por fim, no quarto nível de participação estiveram três países com evoluções distintas nas taxas de participação: Austrália, Bélgica e Polônia. A Austrália, depois de uma diminuição entre 2000 a 2001, manteve-se próxima de 3%. Já a Bélgica reduziu sensivelmente a taxa de participação, passando de quase 6% em 2000 para permanecer em torno de 3% a partir de 2004. Por outro lado, a Polônia apresentou discreto crescimento, transitando de uma proporção de 2% para pouco mais de 3%.

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 19 – Evolução da taxa de participação em ensaios clínicos multinacionais dos países com as 10 maiores taxas em 2014 (2000 a 2014)

Nota: A taxa de participação revela o percentual de estudos realizados num determinado país em relação ao total de estudos no ano considerado. Em 2014, os países com as 10 maiores taxas de participação em ensaios clínicos multinacionais foram: Estados Unidos (7,8%), Alemanha (5,7%), Espanha (5,2%), Reino Unido (4,8%), França (4,7%), Canadá (4,5%), Itália (4,3%), Bélgica (3,6%), Polónia (3,3%) e Austrália (3,2%).

Relativamente aos ensaios clínicos domésticos, a evolução da taxa de participação dos dez países com as maiores taxas em 2014 mudou notadamente (**Figura 20**). Mesmo nesses estudos, os Estados Unidos também lideraram a participação com uma proporção ainda mais considerável. No entanto, reduziram drasticamente a proporção de quase 75%, em 2000, para cerca de 40%, em 2014. Destaca-se a evolução da taxa de participação da China, que apresentava uma proporção inferior a 1% em 2000, mas cresceu consideravelmente a partir de 2007 até alcançar a segunda posição desde 2013 e obter uma fatia de participação próxima de 6%.

Outro país que se destacou na participação de ensaios clínicos domésticos foi a Coreia do Sul. Com uma taxa de participação inferior a 0,5% em 2000, ascendeu, também a partir de 2007, até alcançar um patamar por volta de 4% em 2014.

Alemanha, Canadá, França e Reino Unido mantiveram as respectivas participações em escalões não muito distintos no decorrer do período considerado. A Alemanha, dentre esses quatro países, foi o país que apresentou menor taxa de participação em estudos domésticos. O Canadá possuía proporção de cerca de 3% em 2000 e aproximou-se dos 5% em 2014. A França, por seu turno, aumentou a taxa de participação, partindo de 2% e alcançando 5%, comportamento que foi muito semelhante para a curva de participação do Reino Unido.

O Brasil apareceu entre os dez países com as maiores taxas de participação de ensaios clínicos domésticos em 2014, com nível de participação similar ao da Holanda e Dinamarca desde 2012. A evolução da taxa de participação do Brasil foi semelhante à da Coreia do Sul até 2008. Desde então, o Brasil manteve-se próximo a 2% e a Coreia do Sul alcançou valor de participação de cerca de 4%.

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 20 – Evolução da taxa de participação em ensaios clínicos domésticos dos países com as 10 maiores proporções em 2014 (2000 a 2014)

Nota: A taxa de participação revela o percentual de estudos realizados num determinado país em relação ao total de estudos no ano considerado. Os Estados Unidos foram diferenciados em eixo secundário (à direita) para que os demais países fossem melhor visualizados. Em 2014, os países com as 10 maiores proporções de ensaios clínicos domésticos foram: Estados Unidos (43,3%), China (5,7%), Canadá (5,3%), França (5,1%), Reino Unido (4,8%), Coreia do Sul (3,4%), Alemanha (2,95), Holanda (1,9%) e Brasil (1,8%).

É curioso notar como os países de distintas regiões evoluíram em relação à proporção de ensaios clínicos multinacionais e domésticos. Foram identificados quatro padrões de participação (**Figura 21**):

- I. Num primeiro tipo encontram-se os países nos quais predominaram, consideravelmente, os estudos domésticos. Esse é o caso dos Estados Unidos, que guardaram uma proporção de quase 90% dos estudos como ensaios clínicos domésticos, ainda que tenha havido um discreto aumento da proporção de ensaios clínicos multinacionais nos últimos anos. A China também se enquadrou nessa categoria – a pós um pico de participação dos estudos multinacionais em 2001, chegando próximo de 60%, aumentou progressivamente a proporção dos ensaios clínicos domésticos e também alcançou um patamar de 90%;
- II. A seguir, destacam-se os países que equilibraram a proporção de ensaios clínicos multinacionais e domésticos, mantendo próximas essas proporções. Nessa categoria estiveram Israel e França;
- III. No terceiro tipo, sobressaíram os países nos quais, inicialmente, predominavam os ensaios clínicos multinacionais, mas gradualmente passaram a ter maior participação dos estudos domésticos. Esse foi o caso do Brasil e do Egito;
- IV. Por fim, num último nível, estiveram os países onde preponderaram, de maneira estável, os ensaios clínicos multinacionais. Austrália e Polônia foram países que representaram essa categoria.

Figura 21 – Evolução entre a proporção de ensaios clínicos multinacionais e domésticos de países representativos de 8 regiões (2000 a 2014)

Nota: (I) = predomínio de ensaios clínicos domésticos; (II) = equilíbrio entre ensaios clínicos multinacionais e domésticos; (III) = variação, predomínio inicial de ensaios clínicos multinacionais com aumento progressivo dos ensaios clínicos domésticos; (IV) = predomínio dos ensaios clínicos multinacionais. Para cada região foi selecionado um país que apresentou o maior número de ensaios clínicos no período analisado.

4.1.3 Fases de estudo

No tocante às fases de estudo, para os ensaios clínicos multinacionais predominaram os estudos de fase 3. Essa fase representava quase 60% dos estudos no início dos anos 2000, mas conservou-se numa proporção próxima a 40% a partir de 2009. Os estudos multinacionais de fase 2 permaneceram numa faixa em torno de 30% durante todo o período. Apesar de um pequeno incremento nos primeiros anos da década de 2000, a proporção dos estudos de fase 4 manteve-se, a partir de 2007, pouco abaixo de 10%. Destaca-se o incremento da fração dos estudos de fase 1, que passou de menos de 2% para alcançar uma parcela de quase 10% dos ensaios clínicos multinacionais a partir de 2010. A categoria “outro” representou aqueles registros sem indicação de fase de estudo, ou que apresentavam uma indicação alternativa (tais como fase 0; 1/2; ou 2/3). Essa categoria configurou um brando acréscimo, aproximando-se da proporção de 15% dos registros anuais (Figura 22).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 22 – Evolução da proporção de ensaios clínicos multinacionais, segundo fases de estudo (2000 a 2014)

Em contrapartida, para os ensaios clínicos domésticos aumentou-se expressivamente a proporção dos estudos classificados na categoria “outro”, alcançando quase metade desses registros a partir de 2012. Os estudos de fase 2, que no início da década de 2000 representavam pouco mais de 30%, a partir de 2010 desceram até o patamar dos estudos de fase 1, em torno de 15%. Já os estudos de fase 4 alcançaram uma proporção máxima no período de 2003 a 2008, próxima de 15%, mas diminuíram para uma razão ao redor de 10% em 2014. Sobressai o declínio da parcela de estudos de fase 3, passando de 18% nos primeiros anos da década de 2000 para tanger um nível inferior a 10% desde 2009 (Figura 23).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 23 – Evolução da proporção de ensaios clínicos domésticos, segundo fases de estudo (2000 a 2014)

4.1.4 Tamanho de amostra de estudo

Quanto ao número de indivíduos recrutados para investigação (tamanho da amostra de estudo), prevaleceu a categoria de 351 a 1000 para os ensaios clínicos multinacionais, durante todo o período considerado. Houve um máximo para essa categoria entre 2004 e 2006 (próximo dos 30%), mas esse número estabilizou-se em cerca de um quarto dos

registros anuais dos estudos multinacionais a partir de 2007. A proporção de estudos grandes, envolvendo o recrutamento de mais de mil indivíduos, teve um pico em 2003, representando 18,3% desses estudos. No entanto, diminuiu para pouco menos de 10% a partir de 2011. Os estudos na categoria de 201 a 350 indivíduos partiram de uma proporção de aproximadamente 9%, em 2000, para estabilizarem numa faixa ao redor de 15% nos anos subsequentes. As demais categorias, estudos que recrutavam menor quantidade de indivíduos, apresentaram oscilação com tendência de acréscimo. Notabilizam-se os estudos pequenos, com amostra de 1 a 50 indivíduos, apesar de um mínimo em 2004 (proporção pouco inferior a 6%), mantiveram-se numa parcela próxima de 15% a partir de 2009 (**Figura 24**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 24 – Evolução da proporção de ensaios clínicos multinacionais, segundo categorias do número de sujeitos de pesquisa por estudo (2000 a 2014)

O cenário da distribuição dos ensaios clínicos domésticos, segundo o tamanho de amostra, conservou-se equivalente no decorrer de todo período delimitado. Prevaleceu a proporção de estudos menores. Sobretudo, a proporção dos estudos com amostra de 1 a 50 indivíduos aumentou cerca de 32% para atingir um patamar próximo aos 44% desde 2005 (entre 2007 e 2011 chegou a superar discretamente os 45%). Na segunda posição, permaneceu

a categoria dos estudos com o segundo menor tamanho de amostra (51 a 100 indivíduos). Para essa categoria, a proporção de estudos evoluiu de próximo a 14%, em 2000, para até cerca de 22%, desde 2011. As demais categorias, que representam os maiores tamanhos de amostra de estudo, apresentaram redução na proporção anual de registros. Os estudos das categorias de 201 a 350 e de 351 a 1000 indivíduos conservaram uma proporção semelhante, ao redor de 7 %. Por esse ângulo, destaca-se a redução da proporção dos grandes estudos, que recrutavam mais de 1000 indivíduos, caindo de 4,7% em 2000 para equilibrar-se numa faixa de 5% desde 2005 (**Figura 25**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 25 – Evolução da proporção de ensaios clínicos domésticos, segundo categorias do número de sujeitos de pesquisa por estudo (2000 a 2014)

4.1.5 Condição investigada

Câncer foi a categoria mais predominante em relação à condição investigada para os ensaios clínicos multinacionais. Não obstante à acentuada redução, essa categoria representava quase 55% desses estudos multinacionais em 2000, atingiu um patamar de 24% em 2008 e chegou a 28% em 2014. Em segundo lugar, destacou-se a proporção dos estudos

que investigaram condições variadas, aqui agrupadas na categoria “outro”. Tiveram expressivo aumento, expandindo de quase 3% no início da década de 2000, para atingir o nível de 19% em 2014. As condições relacionadas com o sistema cardiovascular estiveram à frente das demais no período de 2002 a 2009, mas praticamente se igualaram à proporção das doenças infecciosas, que oscilaram de maneira relativamente estável. A evolução da proporção dos estudos sobre condições do sistema endócrino, sistema nervoso e sistema osteomuscular agruparam-se em um quarto patamar que se manteve relativamente semelhante a partir de 2010. As investigações sobre saúde mental, sistema digestivo e sistema urogenital variaram de modo análogo durante todo o período de análise (Figura 26).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 26 – Evolução da proporção de ensaios clínicos multinacionais, segundo condição investigada (2000 a 2014)

Nota: A categoria “câncer” foi diferenciada em eixo secundário (à direita) para que as demais categorias fossem melhor visualizadas.

A categoria “outro”, segundo a condição investigada dos ensaios clínicos domésticos, cresceu consideravelmente. Ela representava um quarto desses estudos em 2000 e alcançou quase 50% a partir de 2012. Câncer foi a segunda condição mais investigada por esses estudos, mas apresentou drástica redução na proporção anual. Representava quase 47% dos estudos em 2000, e progressivamente caiu até o nível de cerca de 17%. As condições associadas ao sistema circulatório estiveram em segunda posição a partir de 2005. Interessante notar que de 2000 a 2004 a saúde mental estava nessa segunda posição. Nesse mesmo período, as doenças infecciosas apresentaram um máximo (alcançando 6,5% em 2003), mas discretamente foram reduzidas para quase 4% em 2014. Numa última faixa agruparam-se estudos que investigaram as condições relacionadas ao sistema urogenital, respiratório e digestivo, pois flutuaram equivalentemente (**Figura 27**).

Figura 27 – Evolução da proporção de ensaios clínicos domésticos, segundo condição investigada (2000 a 2014)

Nota: As categorias “câncer” e “outro” foram diferenciadas em eixo secundário (à direita) para que as demais categorias fossem melhor visualizadas.

4.1.6 Patrocinador principal

Quanto ao patrocinador principal, a indústria farmacêutica destaca-se como mais frequente tanto para ensaios clínicos multinacionais como para os domésticos. No entanto, ressaltam-se algumas particularidades. Para os estudos multinacionais, a indústria foi o patrocinador principal de cerca de metade dos estudos em 2000 e avultou-se até alcançar 91,5% em 2006. Desde então, tem mantido essa fração em torno de 90%. Por sua vez, a proporção de ensaios clínicos domésticos cujo patrocinador principal foi a indústria farmacêutica manteve-se num patamar consideravelmente menor. Em 2000, representavam cerca de 12% desses estudos, atingindo quase 30% nos anos de 2006 a 2008 e declinando moderadamente para um nível próximo de 20% a partir de 2012 (**Figura 28**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 28 – Evolução da proporção de ensaios clínicos multinacionais e domésticos, tendo a indústria como patrocinador principal (2000 a 2014)

O crescimento do número de ensaios clínicos multinacionais e domésticos esteve fortemente correlacionado com o aumento da participação de diferentes países ($R^2 = 0,82$ e $R^2 = 0,91$; respectivamente). Isso quer dizer que ter mais estudos registrados significou ter mais países participantes para ambos os tipos de ensaios clínicos. No entanto, apenas para

os estudos multinacionais o aumento da quantidade de diferentes países participantes esteve estreitamente correlacionado com a maior proporção de estudos patrocinados pela indústria farmacêutica (**Figura 29**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 29 – Correlação entre o número anual de diferentes países participantes com o número total de estudos e com a proporção de estudos tendo a indústria como patrocinador principal. Ensaios clínicos multinacionais e domésticos (2000 a 2014)

Nota: Cada ponto representa um ano no período de 2000 a 2014.

A seguir, apresenta-se uma síntese da comparação da evolução dessas características dos ensaios clínicos multinacionais e domésticos (**Quadro 10**).

Quadro 10 – Comparação da evolução das características dos ensaios clínicos multinacionais e domésticos (2000 a 2014)

Características	Ensaio clínico multinacional	Ensaio clínico doméstico
Número de estudos	<ul style="list-style-type: none"> Aumento progressivo do registro anual com estabilização a partir de 2011. 	<ul style="list-style-type: none"> Registro anual dez vezes maior do que os multinacionais. Aumento progressivo do registro anual com estabilização a partir de 2010.
Países e regiões participantes	<ul style="list-style-type: none"> Alcançou 120 diferentes países, envolvendo todos os continentes. Predominância da Europa ocidental. América do Norte encolheu a participação. Ásia e Europa oriental cresceram mais expressivamente. Demais regiões sem alterações significativas. Redução da participação dos países com IDH muito alto. Discreto aumento da participação dos países com IDH alto. Aumento mais significativo para os países com IDH baixo. Estados Unidos e Alemanha como países mais frequentes. 	<ul style="list-style-type: none"> Alcançou 122 diferentes países, envolvendo todos os continentes. Predominância da América do Norte, apesar de considerável redução. Europa ocidental aumentou a participação expressivamente. Ásia conservou incremento progressivo e consistente. Demais regiões sem alterações significativas. Redução da participação dos países com IDH muito alto. Destaque para o aumento da participação dos países com IDH alto. Para os países com IDH médio e baixo não houve mudança notável de participação. Estados Unidos prevaleceram, apesar da consistente redução. China destacou-se em segunda posição a partir de 2008.
Fases de estudo	<ul style="list-style-type: none"> Predomínio dos estudos de fase 3 e 2, apesar do aumento perceptível da proporção de estudos de fase 1. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento da quantidade de estudos com fases alternativas ou não indicadas. Predomínio de estudos de fases mais precoces (1 e 2) em relação aos de fases mais avançadas (3 e 4).
Tamanho da amostra	<ul style="list-style-type: none"> Predomínio de estudos maiores, com amostra de 351 a 1000 indivíduos. 	<ul style="list-style-type: none"> Predomínio de estudos menores, com amostra de 1 a 50 indivíduos.
Condição investigada	<ul style="list-style-type: none"> Predomínio dos estudos sobre câncer, ainda que tenham reduzido consideravelmente. Aumento de estudos sobre condições variadas. Sobressaíram as investigações relacionadas com sistema cardiovascular e doenças infecciosas. 	<ul style="list-style-type: none"> Predomínio dos estudos sobre condições variadas. Destaque para as investigações sobre câncer, ainda que tenham reduzido. Sobressaíram investigações relacionadas com o sistema cardiovascular e sistema nervoso.
Patrocinador principal	<ul style="list-style-type: none"> Aumento da participação da indústria farmacêutica, patrocinando em torno de 90% desses estudos. 	<ul style="list-style-type: none"> Menor aumento da participação da indústria farmacêutica, patrocinando cerca de um quarto desses estudos.

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

4.2. Comparando a evolução das características dos ensaios clínicos multinacionais e domésticos no contexto global

Foi considerando o agrupamento dos ensaios clínicos domésticos e multinacionais, num período no qual houve maior estabilidade dos registros (2010-2014), a fim de se obter um melhor efeito de comparação (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Comparação entre as características dos ensaios clínicos multinacionais e domésticos (2010 a 2014)

2014)

Características	Multinacionais	%	Nacionais	%	RP*	IC95%	
						Inferior	Superior
Fases de estudo							
Fase 1	398	8,1	8391	14,4	0,56	0,55	0,56
Fase 2	1401	28,6	9494	16,3	1,76	1,73	1,76
Fase 3	2092	42,7	5558	9,5	4,48	4,42	4,48
Fase 4	349	7,1	6934	11,9	0,60	0,58	0,60
Outro	660	13,5	27904	47,9	0,28	0,28	0,28
Total	4900	100	58281	100	-	-	-
Tamanho da amostra							
1 – 50	763	15,6	25971	44,6	0,35	0,34	0,36
51 – 100	682	13,9	12803	22,0	0,63	0,62	0,65
101 – 200	894	18,2	8612	14,8	1,23	1,20	1,27
201 – 350	799	16,3	4228	7,3	2,25	2,19	2,31
351 – 1,000	1256	25,6	3867	6,6	3,86	3,78	3,95
>1,000	468	9,6	1627	2,8	3,42	3,27	3,57
Outro	38	0,8	1173	2,0	0,39	0,24	0,54
Total	4900	100	58281	100	-	-	-
Condição Investigada							
Câncer	1311	26,8	9769	16,8	1,59	1,57	1,62
Sistema cardiovascular	457	9,3	3519	6,0	1,55	1,49	1,61
Sistema endócrino	344	7,0	2654	4,6	1,53	1,44	1,61
Sistema digestivo	179	3,7	1540	2,6	1,41	1,33	1,48
Doenças infecciosas	439	9,0	2685	4,6	1,95	1,89	2,01
Sistema musculoesquelético	319	6,5	1804	3,1	2,10	2,00	2,20
Sistema nervoso	324	6,6	2931	5,0	1,32	1,27	1,38
Saúde mental	177	3,6	2496	4,3	0,84	0,79	0,89
Sistema respiratório	323	6,6	1807	3,1	2,13	2,01	2,24
Sistema urogenital	154	3,1	1962	3,4	0,92	0,87	0,97
Outra	873	17,8	27114	46,5	0,38	0,37	0,40
Total	4900	100	58281	100	-	-	-
Regiões (países participantes) **							
África	1013	2,3	1059	1,8	1,26	1,18	1,34
América do Norte	5739	13,0	28058	48,1	0,27	0,00	0,54
América do Sul e Central	2754	6,2	1821	3,1	1,99	1,98	2,00
Ásia	5816	13,1	9029	15,5	0,85	0,68	1,01
Europa ocidental	17990	40,6	15155	26,0	1,56	1,54	1,59
Europa oriental	7796	17,6	540	0,9	19,01	18,97	19,05
Oceania	1750	4,0	635	1,1	3,63	3,11	4,15
Oriente Médio	1402	3,2	1984	3,4	0,93	0,41	1,45
Total	44260	100	58281	100	-	-	-
IDH (países participantes) **							
Muito alto	36934	83,4	50294	86,3	0,97	0,96	0,97
Alto	5392	12,2	5965	10,2	1,19	1,16	1,22
Médio	1744	3,9	1592	2,7	1,44	1,30	1,58
Baixo	190	0,4	430	0,7	0,58	0,46	0,70
Total	44260	100	58281	100	-	-	-
Patrocinador principal							
Indústria	4364	89,1	13830	23,7	3,75	3,69	3,82
Outro	536	10,9	44451	76,3	0,14	0,11	0,18
Total	4900	100	58281	100	-	-	-

Fonte: Clinicaltrials.gov, elaboração própria.

Nota: (*) Razão de Probabilidades (RP) = multinacionais/domésticos; IC95% = Intervalo de Confiança (95%) calculado usando teste de proporção; (**) para os estudos multinacionais considerou-se cada país participante.

Tem-se que os estudos de fase 3, em relação às demais fases, foram cerca de quatro vezes mais frequentes para os ensaios clínicos multinacionais do que para os domésticos.

Os estudos de maior tamanho de amostra, recrutando a partir de cem indivíduos, foram mais prevalentes, para os ensaios clínicos multinacionais. Ainda, os estudos recrutando mais de mil indivíduos foram cerca de três vezes mais frequentes entre os multinacionais.

Em relação às condições de investigação, saúde mental, sistema urogenital e as condições variadas (reunidas na categoria “outra”) foram mais prevalentes para os estudos domésticos. Registre-se que a categoria “outra” foi quase três vezes mais prevalente para os domésticos.

No tocante às regiões dos países participantes, América do Norte, Ásia e Oriente Médio tiveram maior proporção de participação nos ensaios clínicos domésticos do que nos multinacionais. Do mesmo modo, os países com IDH muito alto também tiveram maior proporção de participação nos estudos domésticos.

A indústria farmacêutica foi o patrocinador principal dos ensaios clínicos multinacionais numa proporção quase quatro vezes maior em comparação com a proporção de patrocínio principal dos ensaios clínicos domésticos.

É perceptível que os ensaios clínicos se tornaram um campo global de experimentação. Notadamente, deslocaram-se os sítios de estudos para além das fronteiras dos países da América do Norte e da Europa Ocidental. Isso ocorreu em função de diferentes razões que ainda não estão claramente elucidadas.

CAPÍTULO V

5 O PANORAMA NACIONAL: COMPARAÇÃO ENTRE ENSAIOS CLÍNICOS MULTINACIONAIS E DOMÉSTICOS NO BRASIL

5.1 Evolução das características dos ensaios clínicos multinacionais e domésticos no Brasil

5.1.1 Número de registros

O número de ensaios clínicos realizados no Brasil aumentou consideravelmente entre 2000 e 2014. Até 2006, a maioria dos registros era de ensaios clínicos multinacionais. Desde então, a proporção dos estudos domésticos passou a ser progressivamente maior e atingiu o pico em 2011. No período de 2008 a 2012, o registro dos ensaios clínicos multinacionais foi máximo e relativamente estável, mas diminuiu nos dois últimos anos do período analisado (**Figura 30**).

Fonte: Clinicaltrials.gov. Elaboração própria.

Figura 30 – Evolução do número de ensaios clínicos multinacionais e domésticos, tendo o Brasil como país participante (2000 a 2014)

5.1.2 Fases de estudo

Em relação às fases de estudo, para os ensaios clínicos multinacionais a fase 3 prevaleceu durante todo o período. Em 2000, os 13 ensaios clínicos (domésticos e multinacionais) que tiveram o Brasil como um dos países participantes estavam relacionados com essa fase de estudo. Para os anos seguintes, a proporção variou numa faixa entre 60% e 75% dos estudos. Desde 2004, os estudos de fase 2 mantiveram-se numa segunda posição, oscilando numa proporção próxima de 20%, mas com um mínimo de 12% em 2010 e máximo de 24% em 2012. Os estudos de fase 1 somente foram registrados a partir de 2003. A partir de 2007 a 2012 passaram a configurar proporções entre 1% e 2%, chegando a 4% em 2014. Os estudos classificados na categoria “outra” oscilaram entre zero a 13% nos primeiros anos, mas se estabilizaram numa faixa entre 5% e 8%, a partir de 2007

(Figura 31).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 31 – Evolução da proporção de ensaios clínicos multinacionais, tendo o Brasil como um dos países participantes, segundo fases de estudo (2000 a 2014)

Para os ensaios clínicos domésticos, preponderaram os estudos de fase alternativa (categoria “outra”). Em 2001, todos esses ensaios clínicos estavam nessa categoria. A proporção desses estudos nessa categoria caiu para um nível de cerca de 32% em 2003, atingindo quase 56% em 2005, e manteve-se entre 40% a 44% de 2006 a 2009. Mas a partir de 2010, avançou progressivamente até próximo de 62% desses estudos. A fase 4 foi a única categoria que superou, em 2003, a categoria “outra”, registrando quase metade dos ensaios clínicos domésticos desse ano. Para a maioria dos anos, a proporção das fases de estudo apresentou a seguinte ordem decrescente de frequência: Outra > fase 4 > fase 3 > fase 2 > fase 1. Interessante notar que as proporções das quatro fases de estudo se aproximaram consideravelmente a partir de 2013 (**Figura 32**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 32 – Evolução da proporção de ensaios clínicos domésticos, realizados no Brasil, segundo fases de estudo (2000 a 2014)

5.1.3 Tamanho de amostra de estudo

Referente ao tamanho das amostras para os ensaios clínicos multinacionais, a proporção de recrutamento de 351 a 1000 sujeitos de pesquisa por estudo foi a categoria mais frequente a partir de 2004, variando numa faixa próxima dos 40% até 2013. No entanto, em

2014 essa categoria diminuiu para um nível de 30%. Houve sensível redução da fração dos estudos com grande tamanho de amostra, recrutando mais de 1000 pessoas. Em 2000 eles representavam quase 60% e, em 2004, eram um quarto desses estudos multinacionais. A partir de então, essa categoria variou numa faixa entre 20% e 30%. Para as categorias de menor tamanho de amostra, de 1 a 50 e de 51 a 100 indivíduos, houve aumento na proporção de registros anuais, mas variou numa faixa abaixo de 10%. Os estudos com tamanho de amostra intermediário, 201 a 350 indivíduos, atingiram uma proporção de quase 25% em 2002, estabilizando-se próximo a 15% nos anos seguintes até aumentarem novamente, a partir de 2011, alcançando 23% em 2014 (**Figura 33**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 33 – Evolução da proporção de ensaios clínicos multinacionais, tendo o Brasil como um dos países participantes, segundo tamanho da amostra (2000 a 2014)

Tendo em consideração os ensaios clínicos domésticos, os estudos de menor tamanho de amostra predominaram. Em 2000 metade deles recrutavam entre 1 e 50 indivíduos, caindo para 20% em 2001, mas em 2004 representaram quase 60% dos estudos. Entre 2006 e 2013 essa categoria oscilou num limite próximo dos 50%, até que em 2014 atingiram os 40%. Os estudos recrutando entre 51 e 100 indivíduos alcançaram um máximo em 2002,

configurando 42% desses ensaios clínicos domésticos. De 2004 a 2012, essa categoria de tamanho de estudo caiu para acerca de 20%. Contudo, ascenderam até 32% em 2014. A categoria de estudos recrutando 101 a 200 indivíduos se manteve numa terceira posição na maioria dos anos, alternando numa faixa entre 10% e 20%. Os estudos com tamanho de amostra de 201 a 350 guardaram uma quarta posição em frequência, próximo a 5%. Já os estudos maiores, recrutando 351 a 1000 e mais de 1000 indivíduos não passaram dos 3% a partir de 2007 (**Figura 34**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 34 – Evolução da proporção de ensaios clínicos domésticos, realizados no Brasil, segundo tamanho da amostra (2000 a 2014)

5.1.4 Condição investigada

Os ensaios clínicos multinacionais tiveram câncer como a condição mais investigada, exceto em 2002, em que as investigações sobre sistema cardiovascular estiveram à frente. Câncer representou uma proporção de estudos que oscilou num limite entre 20% a quase 40%. Em 2001, as investigações sobre as doenças infecciosas se aproximaram do volume

dos estudos sobre câncer. É pertinente notar que as condições ligadas ao sistema cardiovascular, digestivo, endócrino, sistema nervoso, osteomuscular e sistema respiratório terminaram por apresentar proporções próximas em 2014 (entre 10% e 5%), mas foram superadas pela categoria “outro”, que chegou próximo dos 20%. Numa última camada de participação estiveram os estudos sobre sistema urogenital e saúde mental. Sistema urogenital apresentou um máximo entre 2012 e 2013 ao alcançar 6% dos estudos, mas não constou nos registros de 2014 (**Figura 35**).

Fonte: Clinicaltrials.gov. Elaboração própria.

Figura 35 – Evolução da proporção de ensaios clínicos multinacionais, tendo o Brasil como um dos países participantes, segundo condição de investigação (2000 a 2014)

Quanto à condição investigada dos ensaios clínicos domésticos, a diversidade de condições, representada pela categoria “outro”, predominou e com tendência de aumento, especialmente a partir de 2005. Alcançou quase metade dos estudos depois de 2012. Câncer foi a primeira categoria de condição investigada no início do período, representando pouco mais da metade dos estudos, e progressivamente decresceu, passando à segunda

posição em 2005. Desde então, manteve-se próximo dos 20%. Para as demais condições foi possível reconhecer dois níveis de participação: numa camada estiveram os estudos sobre saúde mental, que até 2009 estava numa posição de maior destaque, sistema cardiovascular, sistema endócrino e sistema nervoso. No último nível de participação estiveram os estudos sobre sistema digestivo, respiratório, osteomuscular e sistema urogenital, que oscilaram numa faixa próxima de 3% (**Figura 36**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 36 – Evolução da proporção de ensaios clínicos domésticos, realizados no Brasil, segundo condição de investigação (2000 a 2014)

5.1.5 Patrocinador principal

Acerca do patrocinador principal, a indústria farmacêutica foi a instituição mais frequente para a grande maioria dos ensaios clínicos multinacionais. Em 2000, havia uma proporção de 75%, que estabilizou-se próximo dos 90% a partir de 2003, alcançando um máximo de 97% em 2012.

Por outro lado, para os ensaios clínicos domésticos a indústria farmacêutica não apareceu como patrocinador principal em 2000 e 2001, mas atingiu um pico em 2003 ao alcançar

um valor próximo de 40% desses estudos. No entanto, caiu para 6% em 2004, voltando a subir para 23% em 2008. Nos anos seguintes, decresceu progressivamente até chegar aos 5% em 2014 (**Figura 37**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 37– Evolução da proporção de ensaios clínicos domésticos, realizados no Brasil, tendo a indústria farmacêutica como patrocinador principal (2000 a 2014)

A seguir, apresenta-se uma síntese da comparação da evolução dessas características dos ensaios clínicos multinacionais e domésticos (**Quadro11**).

Quadro 11 – Comparação da evolução das características dos ensaios clínicos multinacionais e domésticos que tiveram a participação do Brasil (2000 a 2014)

Característica	Ensaios clínicos multinacionais	Ensaios clínicos domésticos
Número de estudos	<ul style="list-style-type: none"> Registro anual maior do que os ensaios clínicos domésticos até 2006. Aumento progressivo com estabilização a partir de 2008. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento progressivo com máximo em 2011, quando atingiu volume de registro anual de quase o dobro em relação aos ensaios clínicos multinacionais.
Fases de estudo	<ul style="list-style-type: none"> Predomínio dos estudos de fase 3. 	<ul style="list-style-type: none"> Predomínio dos estudos de fases diversas ou não especificadas.
Tamanho da amostra	<ul style="list-style-type: none"> Predomínio de estudos com tamanho de amostra maior, recrutando mais de 350 indivíduos. 	<ul style="list-style-type: none"> Predomínio de estudos com tamanho de amostra menor, recrutando até 100 indivíduos.
Condição investigada	<ul style="list-style-type: none"> Predomínio dos estudos sobre câncer. Aumento de estudos sobre condições variadas. Sobressaem as investigações relacionadas com sistema cardiovascular e doenças infecciosas 	<ul style="list-style-type: none"> Predomínio dos estudos sobre condições variadas. Destaque para as investigações sobre sistema cardiovascular.
Patrocinador principal	<ul style="list-style-type: none"> Aumento da participação da indústria farmacêutica, patrocinando próximo a de 95% desses estudos. 	<ul style="list-style-type: none"> Diminuição da participação da indústria farmacêutica, patrocinando próximo a de 10% desses estudos.

Fonte: Elaboração própria.

5.2 Comparando as características dos ensaios clínicos multinacionais e domésticos no Brasil

Foram reunidos os ensaios clínicos domésticos e multinacionais que tiveram a participação do Brasil, a fim de se obter um melhor efeito de comparação num período no qual houve maior estabilidade dos registros (2010 a 2014) (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Comparação entre as características dos ensaios clínicos multinacionais e domésticos que tiveram a participação do Brasil (2010 a 2014)

Características	Multinacionais	%	Domésticos	%	RP*	IC95%	
						Inferior	Superior
Fases de estudo							
Fase 1	12	1,9	64	4,7	0,40	0,31	0,49
Fase 2	102	16,0	132	9,7	1,65	1,63	1,67
Fase 3	434	68,0	202	14,8	4,59	4,53	4,65
Fase 4	49	7,7	221	16,2	0,47	0,46	0,49
Outro	41	6,4	744	54,6	0,12	0,10	0,13
Total	638	100	1363	100	-	-	-
Tamanho da amostra							
1 – 50	39	6,1	641	47,0	0,13	0,12	0,14
51 – 100	43	6,7	363	26,6	0,25	0,24	0,27
101 – 200	63	9,9	195	14,3	0,69	0,66	0,72
201 – 350	96	15,0	78	5,7	2,63	2,57	2,69
351 – 1.000	230	36,1	43	3,2	11,43	11,34	11,51
>1.000	150	23,5	21	1,5	15,26	15,11	15,41
Outro	17	2,7	22	1,6	1,65	1,50	1,80
Total	638	100	1363	100	-	-	-
Condição Investigada							
Câncer	193	30,30	97	7,1	4,26	4,23	4,28
Sistema cardiovascular	53	8,30	177	13,0	0,64	0,58	0,70
Sistema endócrino	56	8,80	66	4,8	1,82	1,73	1,91
Sistema digestivo	25	3,90	26	1,9	2,04	1,97	2,12
Doenças infecciosas	73	11,40	71	5,2	2,19	2,13	2,25
Sistema musculoesquelético	57	8,90	95	7,0	1,28	1,17	1,38
Sistema nervoso	30	4,70	80	5,9	0,80	0,75	0,85
Saúde mental	13	2,00	74	5,4	0,37	0,32	0,42
Sistema respiratório	34	5,30	70	5,1	1,03	0,92	1,14
Sistema urogenital	20	3,10	65	4,8	0,65	0,60	0,70
Outro	84	13,20	542	39,8	0,33	0,32	0,35
Total	638	100	1363	100	-	-	-
Patrocinador principal							
Indústria	605	94,8	168	12,3	7,69	7,63	7,76
Outro	33	5,2	1195	87,7	0,06	0,03	0,09
Total	638	100	1363	100	-	-	-

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Nota: (*) Razão de Probabilidades (RP) = Multinacionais/Domésticos; IC95% = Intervalo de Confiança (95%), calculado usando teste de proporção.

Tem-se que os estudos de fase 3 foram quase cinco vezes mais frequentes em relação às demais fases para os ensaios clínicos multinacionais. Por outro lado, as fases variadas ou não indicadas (categoria de fase “outra”) foram consideravelmente mais prevalentes entre os estudos domésticos.

Os estudos de maior tamanho de amostra, recrutando mais de mil indivíduos, foram quinze vezes mais prevalentes do que os que usaram outros tamanhos de amostra para os ensaios clínicos multinacionais.

Em relação às condições de investigação, o câncer esteve cerca de quatro vezes mais presente para os estudos multinacionais. Já o sistema cardiovascular, o sistema nervoso, a saúde mental e o sistema urogenital foram as condições mais investidas pelos estudos domésticos.

A indústria farmacêutica foi o patrocinador principal dos ensaios clínicos multinacionais numa proporção quase oito vezes maior em comparação com a proporção dos ensaios clínicos domésticos.

CAPÍTULO VI

6 AS REDES SOCIAIS DOS ENSAIOS CLÍNICOS MULTINACIONAIS

6.1 Evolução das propriedades estruturais das redes sociais de ensaios clínicos multinacionais

Antes de proceder com a análise das redes sociais dos ensaios clínicos multinacionais propriamente ditas, é interessante notar uma característica que teria influenciado a configuração dessas redes: o aumento do número médio de países participantes por estudo. Em 2000 essa média era pouco menos de 7 países por estudo. Já no ano seguinte, aumentou para próximo de 9 e manteve-se nesse patamar, tendo valores máximos (média de 9,4) em 2006 e 2008. De 2011 para 2014, essa média diminuiu de 9,2 para 8,6 países por estudo (**Figura 38**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 38 – Evolução do número médio de países por estudo em ensaios clínicos multinacionais (2000 a 2014)

Observou-se um incremento expressivo do número de conexões a partir de 2002, que traduz o volume de interação entre os países para a realização de ensaios clínicos. Passaram de cerca de 2.000 ligações em 2002 para quase 9.000 em 2008, estabilizando-se nos

anos seguintes até apresentar uma discreta queda em 2014. Esse crescimento foi acompanhado pelo aumento do número de diferentes países participantes (aumento do número de nós), que também se estabilizou a partir de 2009 (**Figura 39**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 39 – Evolução do número de nós e conexões das redes de ensaios clínicos multinacionais (2000 a 2014)

Nota: a curva do número de conexões foi diferenciada em eixo secundário (à direita) a fim de melhorar a visualização da curva do número de nós.

As medidas de coesão possibilitam descrever determinados aspectos da interconexão dos atores e revelam informações sobre a configuração estrutural das redes analisadas como um todo, a partir de propriedades estruturais globais (**Tabela 3**).

Apreendeu-se um aumento do *grau médio* das redes sociais considerando os estudos registrados anualmente. Vale notar que o *grau médio* representa a média do número de conexões de cada nó presente na rede, portanto, revelaria o número de estudos multinacionais de que cada país participou em relação com outros. Após um significativo aumento de 2000 para 2001 e uma queda em 2002, o grau médio oscilou num limite que variou entre 45 até 56, aproximadamente. Essa média também seria puxada para cima por causa de determinados atores com elevado grau de participação, tais como Estados Unidos, Alemanha, França, Reino Unido e Canadá.

Tabela 3 – Medidas de coesão das redes dos ensaios clínicos multinacionais (2000 a 2014)

Medidas	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Grau médio	28,9	52,9	43,7	47,5	45,8	46,2	48,5	51,7	52,5	52,2	49,6	50,8	56,1	49,6	45,7
Densidade	0,5	0,7	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4
Grau de centralização	0,4	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4
Coeficiente de clusterização	0,74	0,87	0,84	0,83	0,84	0,81	0,83	0,83	0,85	0,82	0,85	0,80	0,86	0,81	0,80
Componentes	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1
Distância média	1,5	1,3	1,6	1,5	1,9	1,6	1,8	1,6	1,6	1,6	1,8	1,6	1,7	1,7	1,7
Diâmetro	3	3	4	3	5	3	5	4	4	4	6	4	4	5	4

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria, a partir de UCINET.

Referente à *densidade*, que mede a proporção de conexões existentes em relação ao total de conexões possíveis, houve um máximo em 2002, atingindo um patamar de 70% das conexões potenciais entre os países participantes. Nos anos subsequentes, estabilizou-se entre valores ainda proeminentes, de 0,4 e 0,5, o que conferiria um caráter de alta densidade para essas redes sociais.

De um lado, a *densidade* descreve o nível geral de coesão em um gráfico, de outro, o *grau de centralização* descreve até que ponto essa coesão é organizada em torno de atores focais específicos. O *grau de centralização* e a *densidade* seriam, desse modo, medidas complementares. Quanto mais o grau de centralização se aproxima do valor 1, mais a rede é centralizada, indicando que há atores mais centrais do que outros, e a rede assume um formato de estrela. Já os valores baixos para essa medida indicariam a ausência de atores claramente centrais.

O *grau de centralização* das redes sociais analisadas manteve-se, na maior parte do período, em torno de 0,4. No entanto, entre os anos de 2001 a 2004, apresentou os menores valores: 0,2 em 2001 e 0,3 nos dois anos seguintes. O valor máximo do *grau de centralização* foi de 0,5 nos anos de 2007, 2008 e 2012.

O *coeficiente de clusterização* indica o nível de coesão da estrutura geral da rede, avaliando, portanto, o nível de formação de comunidades dentro da rede. Esse indicador avalia a probabilidade média de dois atores vizinhos a um terceiro se tornarem conectados. A partir do aumento ocorrido de 2000 para 2001, variando de 0,74 para 0,87, esse coeficiente oscilou numa faixa muito estreita, entre 0,80 a 0,86 nos anos seguintes. Esses valores indicam um alto nível de transitividade, o que equivale dizer que dois países que tenham se conectado a um terceiro também se conectaram entre si.

O número de *componentes*, que expressa as regiões da rede social onde os atores estiveram mais intensamente conectados, não variou, a despeito do aumento do número de estudos registrados ano após ano e do incremento de novos países participantes. Apenas em 2010 houve um pequeno *componente* secundário em relação à grande rede principal. A consulta das bases de dado revelou que se tratava de um único estudo realizado entre alguns países do continente africano que apenas participaram desse estudo nesse ano específico, conformando, portanto, um pequeno componente isolado.

A *distância média* é a distância geodésica média entre pares alcançáveis de atores numa rede social. Essa medida foi ponderada em função do número de estudos compartilhados entre os países participantes no respectivo ano considerado. Logo, essa medida representaria o quão próximo os países estiveram no interior dessas redes. Justamente porque essas redes eram densas, as distâncias médias foram relativamente baixas. Houve um valor mínimo de 1,3 em 2000 e máximo de 1,9 em 2004. A partir de então, oscilou entre 1,6 a 1,8. Isso quer dizer que os países participantes dessas redes estiveram, na média, separados por não mais do que um outro país adjacente (um grau de separação). Esses valores representam redes sociais com baixa distância média.

O *diâmetro*, por outro lado, diz respeito à máxima distância de conexão entre os países participantes desses ensaios clínicos multinacionais. Essa medida variou num limite entre

3 a 6. Em 2010, devido à presença daquele componente secundário, descrito acima, o *diâmetro* resultou maior. Para a maioria dos demais anos o *diâmetro* da rede foi de 4, variando de 3 a 5. Isso quer dizer que os países tiveram no máximo distantes por quatro graus de separação.

6.2 Evolução das posições dos países participantes no interior das redes sociais dos ensaios clínicos multinacionais

Com o propósito de melhor capturar a evolução estrutural das redes sociais dos ensaios clínicos multinacionais, optou-se por agrupar os registros em três períodos: T1 = 2000-2004; T2 = 2005-2009; e T3 = 2010-2014. Esses três quinquênios representam três momentos distintos da curva de registro de ensaios clínicos em *Clinicaltrials.gov*.

O primeiro período marca o momento de início dos registros de ensaios clínicos, em que havia baixo número de cadastramentos anuais e eles ainda não eram uma exigência internacionalmente validada (ciclo inicial dos registros de ensaios clínicos). No segundo período, houve um expressivo incremento da quantidade dos registros, que passaram a ser exigidos por diferentes instituições e países ao redor do globo. Durante esse período surgiram a maioria das plataformas nacionais de registro de ensaios clínicos (ciclo intermediário). Por fim, no terceiro período observa-se relativa estabilidade do volume anual de registros (ciclo avançado) e teria corrido a consolidação do reconhecimento internacional dos registros de ensaios clínicos.

Nesses três períodos, as redes de ensaios clínicos multinacionais mantiveram uma estrutura constituída por um componente único, diferenciado em uma grande região central constituída por aqueles países que mais participaram de estudos e por uma região periférica onde estavam localizados os países menos conectados.

A região central se tornou mais expressiva de 2000-2004 para 2005-2009 e conservou essa dimensão em 2010-2014. Essa característica é corroborada pelo aumento do *grau de centralização*, que passou de 0,3 em 2000-2004 para 0,4 nos demais períodos. No entanto, tanto a *densidade* como a *distância média* mantiveram valores estáveis, permanecendo respectivamente com valores de 0,4 e 1,7 (**Figura 40**).

O número de países participantes (nós) expandiu progressivamente, passando de 120 países no primeiro quinquênio para 143 no segundo, alcançando 151 países no último período. Nota-se que esse valor é maior ao serem agregados os ensaios clínicos em períodos mais largos. A partir dos registros anuais, o máximo de países participante foi 120. Essa diferença mostra que houve diferentes países que participaram apenas de estudos em anos específicos.

A distribuição do número de países participantes por ensaio clínico permaneceu muito semelhante. Vale salientar que a distribuição de frequência dos ensaios clínicos, segundo o número de países por estudo, não seguiu uma distribuição normal (**Figura 41**). Isso reforçaria o argumento de que nesses estudos não foram estabelecidas conexões aleatórias entre os países participantes. Não houve alteração significativa do número de países participantes por estudo comparativamente entre esses três quinquênios.

Houve poucos estudos com grande número de países e muitos estudos envolvendo menores quantidades de países. O máximo de países participantes foi 60 para um estudo sobre câncer de mama, em 2012, que recrutou cerca de 2.500 indivíduos (ponto ampliado no gráfico).

2000-2004

Grau de centralização = 0,3
Densidade = 0,4
Distância média = 1,7
Nº de diferentes países = 120

2005-2009

Grau de centralização = 0,4
Densidade = 0,4
Distância média = 1,7
Nº de diferentes países = 143

2010-2014

Grau de centralização = 0,4
Densidade = 0,4
Distância média = 1,7
Nº de diferentes países = 151

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria

Figura 40 – Representações gráficas da evolução das redes sociais dos ensaios clínicos multinacionais, considerando três períodos: 2000-2004, 2005-2009 e 2010-2014

Nota: O número de diferentes países participantes representa o número de nós dessas redes.

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 41 – Distribuição das frequências acumuladas de ensaios clínicos multinacionais segundo número de países participantes (T1 = 2000-2004; T2 = 2005-2009; T3 = 2010-2014)

Tendo em vista o fato de que os ensaios clínicos multinacionais evoluíram para englobar progressivamente mais países de diferentes regiões, foram analisadas as características da importância de cada país no interior das redes de colaboração. Especificamente, considerando o agrupamento daqueles três períodos, foram calculadas as medidas de centralidade para cada país participante (**Tabela 4**).

A *centralidade de grau* mede a incidência de conexões pertencentes a um ator. Assim, os países com grande centralidade de grau podem ser considerados como aqueles que mais interagiram e, provavelmente, puderam trocar e acessar diretamente mais informações com um número mais amplo de países.

O conjunto de países com a maior *centralidade de grau* pouco se alterou entre os três quinquênios. Estados Unidos e Alemanha alternaram a primeira e segunda posições. Bélgica, Canadá, França, Itália e Reino Unido sempre estiveram entre as dez primeiras posições. Espanha e Polônia surgiram em 2005-2010 nesse grupo dos dez países mais centrais e se mantiveram no período seguinte. Já a Holanda somente não esteve entre eles no segundo período. A Austrália, por seu turno, ocupou posições mais centrais nos dois primeiros períodos.

Tabela 4 – Ranking dos países com as 10 maiores medidas de centralidade de grau, vetor próprio, proximidade e intermediação (normalizadas) nas redes de ensaios clínicos multinacionais obtidas para os períodos: 2000-2004, 2005-2009 e 2010-2014

2000-2004								
Ranking	Grau		Vetor próprio		Proximidade		Intermediação	
1	Estados Unidos	0,0482	Estados Unidos	0,5956	África do Sul	0,8207	África do Sul	8,347
2	Alemanha	0,0352	Canadá	0,4127	Brasil	0,7778	Peru	4,851
3	Canadá	0,0327	Alemanha	0,3133	Estados Unidos; Argentina; Peru	0,7727	Colômbia	3,996
4	Reino Unido	0,0299	Reino Unido	0,2691	Índia; Tailândia	0,7677	Tanzânia	3,874
5	França	0,0291	França	0,2516	Canadá	0,7628	Uganda	3,758
6	Itália	0,0230	Austrália	0,2015	Itália	0,7580	Tailândia	2,240
7	Bélgica	0,0227	Itália	0,1818	Alemanha	0,7532	Estados Unidos	2,230
8	Holanda	0,0220	Bélgica	0,1808	Espanha	0,7532	Canadá	2,094
9	Espanha	0,0207	Holanda	0,1773	Austrália; Colômbia; Polónia	0,7484	Quênia	1,893
10	Austrália	0,0198	Espanha	0,1575	França; Hungria; Reino Unido	0,7437	Brasil	1,849
2005-2009								
Ranking	Grau		Vetor próprio		Proximidade		Intermediação	
1	Estados Unidos	0,0577	Estados Unidos	0,5894	Estados Unidos	0,8114	Estados Unidos	4,835
2	Alemanha	0,0446	Alemanha	0,3918	Brasil	0,8068	Egito	3,201
3	Canadá	0,0329	Canadá	0,3254	Índia	0,7933	Gana	3,137
4	França	0,0319	Reino Unido	0,2679	África do Sul; Austrália	0,7933	Mali	3,003
5	Reino Unido	0,0316	França	0,2645	Canadá; Filipinas	0,7676	África do Sul	2,870
6	Espanha	0,0271	Espanha	0,2035	Peru; Tailândia	0,7634	Brasil	2,863
7	Itália	0,0256	Itália	0,1948	México; Reino Unido	0,7594	Índia	2,842
8	Polónia	0,0217	Bélgica	0,1606	Argentina; França; Alemanha	0,7553	Filipinas	2,417
9	Bélgica	0,0215	Austrália	0,1574	Indonésia; Itália; Polónia	0,7553	Canadá	2,080
10	Austrália	0,0199	Holanda	0,1536	Espanha	0,7513	México	1,901
2010-2014								
Ranking	Grau		Vetor próprio		Proximidade		Intermediação	
1	Estados Unidos	0,0655	Estados Unidos	0,5718	Brasil; Estados Unidos	0,8197	Estados Unidos	4,709
2	Alemanha	0,0493	Alemanha	0,3939	África do Sul	0,8108	Quênia	4,079
3	Reino Unido	0,0372	Reino Unido	0,2996	Tailândia	0,8065	Tailândia	3,383
4	França	0,0357	França	0,2795	Índia	0,7853	África do Sul	3,000
5	Espanha	0,0343	Canadá	0,2754	Reino Unido	0,7813	Brasil	2,898
6	Canadá	0,0332	Espanha	0,2504	Austrália	0,7772	Equador	2,687
7	Itália	0,0299	Itália	0,2115	Argentina; Canadá	0,7732	Vietnam	2,633
8	Bélgica	0,0257	Bélgica	0,1747	Peru	0,7653	Uganda	2,587
9	Polónia	0,0240	Holanda	0,1523	Itália	0,7576	Índia	2,502
10	Holanda	0,0220	Austrália	0,1508	México; Filipinas	0,7538	Austrália	2,145

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria

Para melhor compreender a evolução da importância da posição desses países no interior das redes, foram criadas as curvas de variação do *ranking* das medidas de centralidade, tendo por referência as primeiras cinquenta posições de cada quinquênio. No diagrama construído, as posições estão representadas por pontos empilhados em colunas verticais. Para cada período, o país com a maior centralidade está posicionado no topo da coluna. Essa representação gráfica permitiria observar a dinâmica de variação do *ranking* das posições dos países mais centrais. Desse modo, auxiliaria a visualização dos padrões de regularidade e a mudança das posições dos atores no interior das redes²⁰.

Segundo a *centralidade de grau*, foram observadas duas camadas de variação de posição. Na primeira, estiveram aqueles países com as maiores métricas de *centralidade de grau*. Para esses atores mais centrais houve pouca variação de posição entre os três quinquênios (**Figura 42**). Na segunda camada estão os países que mais variaram as respectivas posições, seja se tornando mais centrais, seja perdendo posições.

A Índia é um exemplo de país pertencente à segunda camada de participação. No primeiro quinquênio estava localizada na 31^a posição, passando para 17^a no segundo período, mas em T3 retornou para a 32^a posição. A Coreia do Sul e o Japão, por outro lado, apresentaram expressiva progressão nesse *ranking*. A Coreia do Sul evoluiu da 37^a para 21^a, alcançando a 14^a posição em T3. O Japão não configurava entre os 50 mais centrais no primeiro período, mas esteve na 26^a posição no último quinquênio.

Alguns países do leste europeu (Bulgária, Lituânia, Ucrânia e Sérvia) e da Ásia (China, Malásia e Tailândia) apresentaram consistente movimento em direção a posições mais centrais no decorrer desses períodos. Já os países da América Latina, em geral, apresentaram variação para baixo. Dentre esses países, Porto Rico e Peru foram os que mais

²⁰ Esse procedimento foi empregado Mena-Chalco et al.(2012) para a caracterização topológica das redes de coautoria de grupos de pesquisadores cadastrados na Plataforma Lattes.

caíram de posição. A Argentina apresentou subida de posicionamento entre T1 e T2, mas decaiu no terceiro período. Colômbia, por outro lado, melhorou suas posições em todos os períodos.

O Brasil perdeu posicionamento, passando da 18ª colocação em T1 para a 24ª em T2, restando na 28ª posição no último período. Essas variações estão diretamente relacionadas com as variações no número de ensaios clínicos de que os respectivos países participaram.

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 42 – Evolução do *ranking* dos 50 países com as maiores medidas de centralidade de grau nas redes de ensaios clínicos multinacionais obtidas para cada período: T1 = 2000-2004, T2 = 2005-2009 e T3 = 2010-2014

Nota: Países identificados em função do *ranking* em T3. As linhas em vermelho representam variação de 5 ou mais posições entre um período e o seguinte. As linhas do Brasil foram diferenciadas em pontilhado e as posições ocupadas no *ranking* foram destacadas em negro.

A *centralidade de vetor próprio* avalia o quanto os atores estão conectados a outros com alta centralidade. Ou seja, mensura o quanto um ator está ligado aos atores mais populares. Os países com alta *centralidade de vetor próprio*, como Alemanha, Estados Unidos, Reino Unido, França e Canadá, foram aqueles que interagiram com outros países populares. Popularidade, neste caso, refletiria o quanto o país seria selecionado como sítio de pesquisa para os ensaios clínicos multinacionais. Consequentemente, guardaria uma forte relação com a *centralidade de grau*. Observa-se, portanto, que essas duas medidas apresentam um comportamento similar na variação do *ranking* dos países participantes (**Figura 43**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 43 – Evolução do *ranking* dos 50 países com as maiores medidas de centralidade de vetor próprio nas redes de ensaios clínicos multinacionais obtidas para cada período: T1 = 2000-2004, T2 = 2005-2009 e T3 = 2010-2014

Nota: Países identificados em função do *ranking* em T3. As linhas em vermelho representam variação de 5 ou mais posições entre um período e o seguinte. As linhas do Brasil foram diferenciadas em pontilhado e as posições ocupadas no *ranking* foram destacadas em negro.

A *centralidade de proximidade* mede a distância geodésica (menor distância) média de um determinado ator em relação a todos os demais. O ator será mais central quanto menor for o caminho que ele precisa percorrer para alcançar os demais atores. Significa a possibilidade de comunicação com muitos atores a partir de um número mínimo de intermediários. Assim, refletiria a capacidade de alcance do ator, considerando a rede como um todo. Destacaram-se Brasil, Estados Unidos, Tailândia, Índia, Reino Unido, Austrália, Argentina, Canadá, Peru e Itália como os países que mantiveram relativamente estáveis suas respectivas posições, no decorrer dos três períodos. É notável o aumento da centralidade de Taiwan, passando da 36ª posição, em T2, para 15ª, em T3, e da diminuição de países como Bulgária, Costa Rica e Marrocos (**Figura 44**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 44 – Evolução do *ranking* dos 50 países com as maiores medidas de centralidade de proximidade nas redes de ensaios clínicos multinacionais obtidas para cada período: T1 = 2000-2004, T2 = 2005-2009 e T3 = 2010-2014

Nota: Países identificados em função do *ranking* em T3. As linhas em vermelho representam variação de 5 ou mais posições entre um período e o seguinte. As linhas do Brasil foram diferenciadas em pontilhado e as posições ocupadas no *ranking* foram destacadas em negro.

A *centralidade de intermediação* possibilita medir quantas vezes um ator é acessado ao longo dos caminhos mais curtos em relação a todos os demais atores. Os países com alta *centralidade de proximidade*, como Estados Unidos, África do Sul, Brasil e Tailândia, poderiam ser vistos como atores críticos para a formação de conexões com outros países, servindo como mediadores no trânsito de informações. Foi grande a oscilação de posições no *ranking* dos países participantes em função dessa medida. Surgiram no último quinquênio novos países mais centralmente posicionados, tais como o Equador, Quênia, Uganda e Vietnã. Outros países como o Egito, Gana e Mali apresentaram crescimento entre T1 e T2, mas perderam consideravelmente as respectivas posições no último quinquênio (**Figura 45**).

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.

Figura 45 – Evolução do *ranking* dos 50 países com as maiores medidas de centralidade de intermediação nas redes de ensaios clínicos multinacionais obtidas para cada período: T1 = 2000-2004, T2 = 2005-2009 e T3 = 2010-2014

Nota: Países identificados em função do *ranking* em T3. As linhas em vermelho representam variação de 5 ou mais posições entre um período e o seguinte. As linhas do Brasil foram diferenciadas em pontilhado e as posições ocupadas no *ranking* foram destacadas em negro.

Observa-se que houve grande variação da posição de países em função das centralidades de proximidade e intermediação. Essas medidas poderiam estar apontando a direção da diversificação geográfica da expansão global desses ensaios clínicos multinacionais

6.3 Perspectivas sobre a interação nas redes de ensaios clínicos multinacionais

É inegável que a multinacionalização dos ensaios clínicos apresenta vantagens para melhorar a qualidade dos estudos, ao serem incluídas populações com distintas características sociodemográficas. Para os grupos de pesquisa em instituições menos experientes, de países em desenvolvimento, a interação internacional realizada por meio desses ensaios clínicos multinacionais poderia representar uma valiosa fonte de colaboração, ao serem estabelecidas parcerias para o compartilhamento e transferência de recursos e conhecimentos (Lang e Siribaddana, 2012).

A colaboração é uma atividade complexa (Richter, 2014). Trata-se de um processo interativo entre partes interessadas autônomas que possuem capacidades para reconhecer diferentes aspectos de um problema comum (Wood e Gray, 1991). A partir dessa definição, salienta-se uma das características fundamentais: a necessidade de simetria entre os atores envolvidos para que haja, de fato, a colaboração. Sem esse pressuposto, invariavelmente, surgiria alguma condição de subordinação entre as partes em interação.

A expressão global dos ensaios clínicos ocorreu por meio da constituição de uma rede geograficamente integrada, dentro da qual os países de economia madura ainda se destacam como protagonistas. De acordo com os resultados apresentados neste capítulo, houve um movimento progressivo para inclusão dos países de economia emergente, especialmente da Europa oriental, América Latina e, mais recentemente, Ásia.

As consequências da inclusão cada vez maior de populações de países emergentes não poderiam ser ignoradas. Se, de um lado, o aumento do número de ensaios possibilitou o acesso de determinadas populações mais vulneráveis a tratamentos não disponíveis em seus sistemas de saúde, de outro, ampliou a exposição a riscos potenciais em contextos de menor proteção social. Por conseguinte, a maior exposição dos sujeitos de pesquisa aos eventos adversos das intervenções desses estudos tornou-se uma preocupação²¹ (George et al., 2013; Singh e Wang, 2013).

Conforme é possível inferir a partir da análise das medidas de coesão, a estrutura de colaboração das redes sociais de ensaios clínicos multinacionais pouco se modificou, apesar do aumento do número e da diversificação dos países e regiões participantes. Essa característica sugere a existência de padrões estruturais consolidados de interação entre os países. À medida que os ensaios clínicos se expandiram geograficamente, o número médio de países por estudo cresceu, até alcançar um limite, representando um ponto de estabilização ou saturação.

Ainda em relação às propriedades estruturais, as redes sociais dos ensaios clínicos multinacionais, ao apresentarem alto coeficiente de clusterização e pequeno diâmetro, representariam uma estruturação que sugeriria ser do tipo *mundo pequeno* (*small world*, em inglês). Redes do tipo *mundo pequeno* ocorrem quando grupos atores são conectados a outros externos ao seu grupo por meio de atores intermediários. No caso analisado neste estudo, os países com as maiores centralidades de intermediação teriam assumido esse papel, como atores intermediários. Destaca-se o fato de a maioria desses países pertencerem a economias emergentes de diferentes regiões.

²¹ Adriana Petryna chama a atenção para o aumento da participação de populações mais vulneráveis como sujeitos de pesquisa de ensaios clínicos, como consequência da globalização de ensaios clínicos num fenómeno que ela define de “*experimentalidade*” (Petryna, 2009, p.64).

As posições de maior poder, expressas pelas centralidades de grau e de vetor próprio, que dizem respeito ao maior volume de participação de estudos, se mantiveram relativamente estáveis. Essas posições foram ocupadas essencialmente pelos países de economia tradicional, demonstrando, assim, a manutenção da posição de maior dominância e influência de tais países na estruturação das redes globais.

CAPÍTULO VII

7 A PERCEPÇÃO DE ATORES-CHAVE SOBRE A INSERÇÃO DO BRASIL NO CONTEXTO GLOBAL DE ENSAIOS CLÍNICOS

7.1 Notas sobre a seleção de sítios de pesquisa para ensaios clínicos

Do ponto de vista do processo regulatório, para a realização de ensaios clínicos no Brasil é exigida a submissão em duas instâncias do Ministério da Saúde: aprovação ética pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e aprovação logística pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Na realidade, dois comitês de ética deverão ser acionados, um institucional, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), e o nacional (CONEP), para apreciação da mesma documentação²². Essa é uma particularidade brasileira, tendo em vista que a maioria dos países exigem uma única etapa de aprovação ética.

No Brasil, a análise dos protocolos de ensaios clínicos demora em média três vezes mais do que em outros países. Nos Estados Unidos, esse prazo tem sido de três a quatro meses; na Argentina, de aproximadamente seis meses. No Brasil, no entanto, pode ultrapassar doze meses (Warden et al., 2012).

No entanto, para os estudos nos quais os pesquisadores obtiveram aprovação regulamentar, o Brasil apresentou destacado desempenho em relação à alta capacidade dos centros de pesquisa clínica no Brasil para o recrutamento de sujeitos de pesquisa (Russo et al., 2016).

A seleção efetiva do local de estudo é parte importante do planejamento de um ensaio clínico. O local se refere aos serviços de saúde, aos centros de pesquisa e aos países onde

²² Para mais detalhes consultar: Resolução nº 196 de 1996 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde.

a pesquisa será conduzida. A utilização de critérios apropriados de seleção do local de estudo pode ser útil para garantir o sucesso do ensaio clínico num sentido amplo.

Há poucos estudos que investigaram os fatores que mais influenciaram na escolha sobre onde realizar um ensaio clínico. Dentre eles, tem sido apontada a regulamentação governamental, expressa pelo tempo de aprovação dos protocolos de pesquisa nas agências reguladoras e em conselhos de ética, como um dos fatores importantes na escolha do local de pesquisa. Uma segunda razão estaria relacionada com a capacidade de recrutamento de indivíduos de pesquisa. Destaca-se ainda um terceiro fator que diz respeito à capacidade do local em desenvolver colaboração entre centros de pesquisa, empresas farmacêuticas, Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (CROs) e à rede de serviços de saúde. Por fim, um quarto fator estaria ligado aos incentivos, ou seja, ao apoio governamental para incentivar o desenvolvimento de projetos de pesquisa (Dombernowsky et al., 2017).

Nessa mesma direção, em uma recente pesquisa, explorando os fatores que pudessem estar relacionados com a escolha de um país para realização de pesquisa clínica, foi identificado como fator mais relevante uma categoria denominada “experiências anteriores”. Essa categoria compreendeu fatores tais como: históricos de estudos anteriores publicados; rede de captação de pacientes; investigadores experientes; e número de estudos clínicos em fases precoces. Ainda, estava incluída uma subcategoria relacionada com a presença de infraestrutura necessária para a realização dos ensaios clínicos (Abuin, 2016).

Intuitivamente, o Brasil como país populoso poderia ser mais atrativo por possuir maior potencial de recrutamento de sujeitos de pesquisa e grande potencial de mercado consumidor. No entanto, é sabido que o tamanho do país não explicaria completamente o fenômeno da alocação desses estudos, a julgar pelo destaque da participação de países pequenos e a baixa atuação de grandes países. A capacidade de julgamento sobre os

critérios de recrutamento e exclusão também tem sido apontada como uma questão de grande relevância (Dombernowsky et al., 2017).

7.2 A visão dos pesquisadores sobre a participação do Brasil nos ensaios clínicos globais

As entrevistas realizadas com coordenadores de pesquisa de organizações que conduziram ensaios clínicos possibilitaram a coleta de diversas informações a respeito da inserção do Brasil no contexto global de ensaios clínicos. O objetivo foi identificar a percepção sobre as motivações dessa inserção, discutindo, assim, os fatores que influenciaram na seleção do Brasil como sítio de pesquisa. Os resultados foram apresentados a partir das três categorias (e respectivas subcategorias) que nortearam a análise do discurso dos entrevistados: a) contexto socioeconômico; b) atores; e c) instituição.

Apesar de terem sido entrevistados pesquisados de organizações de segmentos distintos, não foi nosso objetivo confrontar semelhanças ou divergências da percepção dos atores entre essas diferentes organizações.

Em relação ao tipo de organização, os 8 coordenadores de pesquisa que concordaram em participar deste trabalho de investigação estão assim distribuídos: agência estatal de fomento à pesquisa (1); universidade (4); e indústria farmacêutica (3).

Com relação à área de formação, participaram 6 médicos, 1 enfermeiro e 1 farmacêutico. Também é interessante notar que todos os entrevistados têm nível elevado de qualificação: no mínimo, o doutorado é a titulação principal.

Todos os entrevistados ocupam alguma posição de coordenação ou direção em relação às pesquisas clínicas conduzidas nas respectivas organizações. O tempo de atuação profissional deles é de pelo menos dois anos.

Seis entrevistas foram conduzidas face a face, enquanto as outras duas foram realizadas por telefone, por conveniência dos próprios entrevistados. Duraram entre meia hora e 45 minutos. Foram todas realizadas pelo pesquisador executante e gravadas digitalmente. A transcrição foi terceirizada e realizada textualmente. Durante as entrevistas, o entrevistador fez o maior número possível de notas.

a) Contexto socioeconômico

Todos os entrevistados salientaram o aumento da participação do Brasil nos ensaios clínicos multinacionais. A variada composição étnica da população brasileira é entendida como um grande atrativo para os interesses de pesquisa, ao possibilitar que sejam testadas as intervenções clínicas em populações com distintas características: *“é cada vez mais importante que os estudos sejam feitos em indivíduos com diferentes etnias, com genéticas diferentes. Nesse sentido, um estudo abrangente feito no Brasil, talvez seja mais útil para a universalização dos resultados do que um estudo feito em um grupo muito homogêneo”* (E.3).

Aliado a esse fator, destacou-se o grande volume populacional que, além de contribuir com uma melhor possibilidade de recrutamento, também representaria um potencial de mercado consumidor dos produtos testados, *“o que é atrativo para investimento desse tempo e dinheiro em pesquisa clínica é o mercado consumidor. Nisso o nosso país é bastante atrativo”* (E.1).

O interesse crescente pelo Brasil como sítio de pesquisa também causaria um efeito paradoxal, pois, à medida que a população brasileira estaria participando cada vez mais de investigações clínicas para condições de interesse majoritariamente definidas e controladas externamente, as condições de interesse local estariam num plano secundário: *“para*

doenças tropicais, eles [indústria farmacêutica] investem menos. Nos países subdesenvolvidos que têm mais esse tipo de doença, como o Brasil, as pessoas têm menos recurso, ficando mais difícil para ser vendido um produto que a indústria gasta tanto tempo e dinheiro” (E.6). Consequentemente, percebe-se nesse discurso uma possibilidade de subordinação da agenda de pesquisa local aos interesses de investimento definidos externamente.

Foi sugerido que a procura por países de economia emergente, como sítios de pesquisa, seria impulsionada pela saturação da capacidade dos centros de pesquisa dos países de economia madura em conduzir mais e novos estudos: *“existe um limite, os centros de pesquisa americanos também estão sobrecarregados (...) não é porque somente eles querem, é porque é uma necessidade também porque os centros de lá acabam ficando sobrecarregados”* (E.8).

O Sistema Único de Saúde (SUS) é visto como um importante facilitador para o recrutamento de sujeitos de pesquisa, pois a rede de serviços de saúde possibilitaria acesso universal aos indivíduos com variadas condições. Curiosamente, até mesmo a condução de ensaios clínicos é percebida como uma possibilidade de melhoria do acesso a determinados tratamentos que ainda não estariam disponíveis no sistema público de saúde: *“Então a pesquisa clínica é uma excelente oportunidade para os pacientes terem acesso a um tipo de tratamento, alguns poucos pacientes terão acesso a um tipo de tratamento que talvez seja superior aos tratamentos que são subsidiados pelo SUS. Então, o investimento em pesquisa clínica acaba surgindo como essa oportunidade, embora nós saibamos que isso não é a solução”* (E.4).

Segundo a maioria dos entrevistados, o Brasil é reconhecido como um país comparativamente “barato” para a condução de ensaios clínicos. Isso se deve à capacidade de recrutamento de maior volume de sujeitos de pesquisa, especialmente para os estudos de fases

mais avançadas (fase 3 e 4). No entanto, a questão do custo foi relativizada – apesar de ser um fator considerado, não seria aquele mais preponderante para a seleção dos sítios de pesquisa.

b) Atores

Os aspectos relacionados às características dos pesquisadores foram amplamente destacados pelos entrevistados como fatores cruciais para a seleção do Brasil nos ensaios clínicos multinacionais. A experiência do pesquisador foi ressaltada como um ponto de partida fundamental. Ela traduziria as possibilidades de sucesso especialmente considerando a complexidade e os grandes custos envolvidos na empreitada da condução de um estudo clínico. *“O principal determinante para a decisão é a existência de uma equipe formada para o tipo de estudo que está sendo colocado. Então, por exemplo, nós vamos ter profissionais que têm uma dedicação maior à instituição e uma consciência maior das necessidades, do impacto que a pesquisa clínica vai trazer para o manejo do paciente, e é isso que acaba determinando a visibilidade que a instituição tem. E, ao mesmo tempo, são as linhas de pesquisa estabelecidas pelos profissionais que são atuantes aqui, que vão levar à formação dos pesquisadores, que acaba propondo novos estudos e que trazem agora os seus novos estudos para a instituição”* (E.1).

Outro fator ligado ao investigador foi a busca por lideranças científicas, porque *“quando o investigador participa de um estudo clínico, ele já vai tomando conhecimento e contato com aquela molécula nova, então quando são selecionados os países e investigadores para participar desses estudos clínicos, vão levar em consideração formadores de opinião, que vão ser os futuros prescritores. Eles já vão participando do primeiro contato com essa inovação, com essa molécula, já vão se familiarizando com o produto”* (E.3).

Esse fator foi apresentado como um aspecto estratégico no sentido de serem selecionados futuros mercados para os produtos investigados.

Interessante notar como a realização de ensaios clínicos também tem sido reconhecida como ambiente propício para a formação de profissionais de saúde: *“a organização da pesquisa clínica, ela é estruturante, ela é estruturante para a formação de recursos humanos, por possibilitar a formação de todo o nosso pessoal relacionado à pesquisa”* (E.2).

Por outro lado, a qualificação dos profissionais apareceu como uma preocupação dos entrevistados, pois ainda seria uma condição de fragilidade da inserção do Brasil no contexto internacional: *“nós temos que nos qualificar cada vez mais para apresentar nossa agenda, mas para isso temos que estar capacitados para desenvolver análises. Há grupos estruturados que conseguem esse diálogo de uma forma mais igualitária, mas a grande maioria dos grupos ainda tem grande deficiência para dar conta das análises”* (E.1).

De acordo com um dos entrevistados, o caminho para melhorar a inserção internacional brasileira estaria relacionado com o fortalecimento da capacidade das equipes de pesquisa: *“E agora a gente precisa inverter a lógica, ou compor uma lógica, onde não vamos ser só prestadores de serviço, mas mais e mais os nossos pesquisadores deverão atuar no desenho dos estudos clínicos e ser propositivos para novos estudos clínicos”* (E.5).

Apesar da preocupação de melhorar o posicionamento do Brasil, enquanto sítio de ensaios clínicos em colaboração com outros países, foi ressaltado que essas conexões seriam estabelecidas mais precisamente entre os pesquisadores envolvidos: *“Não é o país em si, mas é o pesquisador colaborador”* (E.7).

Nessa direção, foi destaca a importância das redes de relacionamento dos próprios pesquisadores como um fator crítico para a seleção de um determinado local para a condução

dos ensaios clínicos. Essas redes se estabelecem no decorrer da formação do pesquisado, *“muito por conta do histórico dos pesquisadores, que tiveram um componente de formação nesses países, então acabam fazendo mais relação com esses lugares, com os diferentes lugares e com os diferentes centros de pesquisa”* (E.4).

Além disso, esses contatos seriam ainda estabelecidos em outros espaços, tais como os congressos de especialidades: *“são profissionais que já têm experiência, têm uma área bem definida e eles são, eles têm experiência em demonstrar dados através de várias publicações ou através de várias apresentações no Congresso. Então eles viram conhecidos através de pesquisas que estão fazendo”* (E.5).

Assim, identificou-se a importância dada a essas redes de relacionamentos, nas quais a confiança entre os pesquisadores envolvidos é fundamental para a escolha de um sítio de pesquisa, transpassando os aspectos puramente técnicos ou científicos: *“Geralmente são relações entre pessoas que se conhecem. É um fator facilitador, que dá menos trabalho. Os melhores estudos são aqueles que saem entre os grupos que já se conhecem”* (E.7).

c) Instituições

Todos os entrevistados salientaram a importância de aspectos relativos às características dos centros de pesquisa para a seleção do Brasil nos ensaios clínicos multinacionais. Argumentaram que a escolha do local de estudo seria fortemente norteadas pelas exigências de protocolos de pesquisa. Unanimemente, a indústria farmacêutica foi reconhecida como tendo o maior peso na definição dos ensaios clínicos multinacionais conduzidos no território nacional. Justamente por definirem as questões mais estratégicas dos estudos: *“Obviamente o estudo pertence à indústria farmacêutica, é ela quem desenha, é ela quem*

comanda a condução daquele estudo, mas é também do interesse dos nossos investigadores participar” (E.2).

Segundo o entrevistado de um centro de pesquisa vinculado a uma universidade, essa dominância do setor farmacêutico se justifica como alternativa num contexto de busca por recursos a fim de que sejam realizados os estudos de interesse do centro de pesquisa, *“até porque os recursos públicos estão escassos para financiar pesquisa e é vital para uma instituição, como a nossa, ter essa parceria com a indústria farmacêutica, porque é uma fonte muito importante de recursos para financiar as pesquisas”* (E.4).

A capacidade de recrutamento dos sujeitos de pesquisa para os ensaios clínicos conduzidos pelos centros de pesquisa brasileiros foi apontada como um aspecto importante. Apesar do maior tempo gasto com as provações ético-regulatórias em relação à maioria dos países, foi ressaltado que o Brasil ainda é considerado um país vantajoso, porque, para aqueles estudos que obtiveram as provações necessárias, o recrutamento dos indivíduos para a investigação aconteceria de modo eficiente.

Essa facilidade de recrutamento também estaria relacionada com a infraestrutura dos centros de pesquisa: *“Hoje nós temos muita capacidade de laboratório instalada, o ideal seria que nós conseguíssemos trazer, junto com esses estudos, também a capacidade analítica. Então acho que se nós conseguíssemos trazer esse novo componente, completá-amos o ciclo”* (E.5).

De um modo geral, foi considerada a capacidade do centro de pesquisa em conduzir o ensaio clínico a partir de uma atividade identificada como *“feasibility”*. Trata-se da avaliação das condições da organização em cumprir os requisitos estabelecidos no protocolo

de pesquisa. É possível reconhecer, a partir da fala dos entrevistados, que foram constituídos setores especificamente responsáveis pela avaliação dessas condições necessárias para a condução estudo.

Esse aspecto teria contribuído para impulsionar e melhorar a participação brasileira nos ensaios clínicos, ainda que seja um processo influenciado pela indústria farmacêutica, pois é ela que domina a definição dos protocolos de pesquisa: *“Então, quando é feito o contato inicial do feasibility, ele avalia se o pesquisador tem interesse ou não de participar daquela área, daquela linha de pesquisa, ele vai avaliar a sinopse do projeto, mas isso vem fechado da indústria farmacêutica e não tem como ele alterar”* (E.4).

De comum acordo, o tempo despendido para a obtenção das aprovações éticas é considerado uma grande barreira para o desempenho dos estudos, sendo um aspecto negativo que dificultaria a seleção do Brasil como sítio de estudo. Apesar disso, justamente no domínio das exigências regulatórias, de outro modo, também estariam as condições que teriam impulsionado o aumento de ensaios clínicos multinacionais para além das fronteiras dos países de economia madura, *“para cumprir com os critérios das grandes agências regulamentares, como o FDA, agências europeias e de outros países. Essas pesquisas são construídas para responder aos questionamentos dessas agências”* (E.1). Logo, o Brasil e outros países emergentes seriam necessários para o cumprimento de critérios regulatórios progressivamente mais exigentes, reconhecidos internacionalmente.

Apesar de ter sido sublinhada a diminuição do financiamento da pesquisa clínica nacional, decorrente da recente crise econômica e política, foi destacado um maior incentivo governamental no sentido de melhorar a interação entre as instituições de pesquisa brasileiras: *“então estamos dentro da Rede Nacional de Pesquisa Clínica que foi financiada e apoiada pelo Ministério da Saúde. Ela é uma rede importante para conectar as instituições nacionais, praticamente nós temos parceria com quase todas elas”* (E.4).

Assim, a maior colaboração entre os centros de pesquisa brasileiros estaria fortalecendo a capacidade nacional de conduzir um volume gradualmente maior de ensaios clínicos e, por conseguinte, tornaria o Brasil mais atrativo para novas investigações.

CONCLUSÕES

No decorrer das últimas décadas, os ensaios clínicos obtiveram, progressivamente, um expressivo alcance global. Fatores científicos, regulatórios e econômicos combinaram-se para impulsionar a multinacionalização dos ensaios clínicos. Como importantes fatores motivadores dessa crescente internacionalização dos ensaios clínicos, a maioria dos autores destacam a necessidade de melhoria da eficiência da inovação do setor farmacêutico (redução do ciclo de tempo e custo dos estudos) e o cumprimento de exigências ético-regulatórias cada vez mais restritas (diversificação étnica e etária das populações de estudo).

A crise do modelo de negócio do setor farmacêutico impulsionou novas estratégias de inovação, influenciando a reconfiguração do tradicional modelo linear de investigação clínica. Passaram a ser exigidas avaliações em sítios geograficamente diferentes para garantir a segurança do medicamento em diferentes grupos populacionais.

Por um lado, a expansão global dos ensaios clínicos significou ter cada vez mais países realizando estudos, observado pelo aumento progressivo do número total de países participantes. Por outro, revelou distintas possibilidades de acesso às capacidades inovadoras dos países participantes. A comparação das características dos ensaios clínicos domésticos e multinacionais sugere que operaram distintas forças promotoras dessa expansão global.

Os registros de ensaios clínicos disponíveis em *Clinicaltrials.gov* permitiu acessar os dados necessários para a caracterização das redes sociais dessas pesquisas no plano internacional. A partir da abordagem dos ensaios clínicos multinacionais como redes sociais, foram identificados os padrões de interação entre os países participantes.

De acordo com as características dos ensaios clínicos domésticos, que foram menos patrocinados pela indústria farmacêutica do que os multinacionais e, portanto, contaram com a maior presença de outras organizações, tais como universidades e agentes governamentais, percebe-se que exigiram acessar maior capacidade científica (estudos envolvendo fases mais precoces) e houve maior participação dos países de economia tradicional.

Já para os estudos multinacionais, que progressivamente migraram dos países de economia tradicional em direção aos países de economia emergente, nota-se que foram francamente patrocinados pela indústria farmacêutica e, de acordo com as características dos estudos (estudos de fases mais avançadas), tiveram de acessar capacidades de CT&I menos intensivas.

Provavelmente, o interesse desse descolamento geográfico dos ensaios clínicos multinacionais foi orientado pela procura de mais “matéria prima” (sujeitos de pesquisa) e de novos mercados consumidores dos medicamentos investigados. Apesar da maior inclusão de países menos favorecidos, os países mais desenvolvidos permaneceram nas posições de maior dominância. Em outras palavras, ter cada vez mais países participantes, de diferentes regiões, praticamente não alterou as posições de maior centralidade no interior dessas redes de ensaios clínicos multinacionais.

As entrevistas com atores-chave ressaltaram a capacidade de recrutamento de indivíduos e o potencial de comercialização da droga investigada como fatores importantes da inserção do Brasil nesse contexto global de ensaios clínicos. Além disso, foi destacado o papel das interações informais (estabelecidas por meio das redes de contatos pessoais) como promotoras das conexões dos pesquisadores nacionais com os grupos de pesquisa dos centros mais desenvolvidos. Assim, aponta-se para necessidade do fortalecimento do caráter institucional das relações estabelecidas. A proposta da criação da Rede nacional

de Pesquisa Clínica, promovida pelo Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde, seria um importante esforço no sentido de aperfeiçoar a integração institucional das atividades de CT&I em saúde no Brasil²³.

Os ensaios clínicos representam um elemento central para a estruturação dos sistemas de inovação em saúde, pois estariam implicados na elaboração dos indícios sobre as distintas dimensões que definem uma inovação²⁴: a) as fontes da inovação; b) o grau de descontinuidade introduzido pela inovação e; c) os impactos da inovação. Dito de outro modo, seja para testar as possibilidades de um novo produto, ou de um novo uso para um produto existente, com potencial de inovação, seja para avaliar a extensão ou as consequências de uma inovação em saúde, os ensaios clínicos serão sempre requeridos como uma atividade estratégica.

Além disso, ressalta-se que a inovação é fundamental para impulsionar o desenvolvimento social e econômico, tanto em países ricos como em países menos favorecidos. A inovação não é apenas importante como resultado das atividades de P&D, mas também representa a interação dos múltiplos fatores constitutivos dos sistemas nacionais de inovação.

Diante do exposto, algumas constatações se tornam evidentes. A primeira é que a expansão global dos ensaios clínicos é resultante de um fenômeno ainda mais amplo: a crescente interdependência dos sistemas nacionais de inovação. Tanto os países de economia tradicional, como os países de economia emergente passaram a acessar cada vez mais as diversas competências dos centros estrangeiros de pesquisa, constituindo assim, redes internacionais de CT&I. Especialmente para os países de economia emergente, o acesso a

²³ Cf. Tenório et al.(2017).

²⁴ Cf. Ciani et al.(2016).

essas *redes globais de inovação*²⁵ representaria uma possibilidade de compensar as inúmeras fragilidades dos sistemas nacionais de inovação.

A segunda constatação é que os países teriam ocupado posições no interior dessas redes que estariam relacionadas com sua própria capacidade local de inovação. Isso leva a considerar que a ação dos agentes nacionais se torna ainda mais relevante, especialmente destacando o papel do Estado como *empreendedor*²⁶ e como promotor das políticas de CT&I. Dado o grau crescente de internacionalização dos sistemas de inovação, as políticas e as instituições nacionais desempenhariam um papel de destaque para influenciar a posição que um determinado país irá ocupar. Se de um lado as interações internacionais poderiam melhorar a capacidade nacional de inovação, de outro, reflexamente, essa capacidade nacional conformaria as possibilidades de melhor inserção no interior dessas redes globais de CT&I. É preciso lembrar que estar localizado no ponto estratégico de uma rede é, em certa media, mais importante que estar localizado em algum determinado nível hierárquico superior²⁷. Desse modo, aumentar a consciência sobre a estruturação das interações dos diferentes países no interior dessas redes globais de CT&I contribuiria para orientar as políticas e as estratégias das instituições e da interação entre os sistemas nacionais de inovação.

A terceira constatação é que, apesar da crescente interdependência dos sistemas nacionais de inovação, conforme sugerido pelas características dos ensaios clínicos multinacionais, as atividades que mais se internacionalizaram foram aquelas que exigiram acessar capacidades menos intensivas de CT&I dos países estrangeiros e foram lideradas majoritariamente por organizações multinacionais (no caso, pelo setor da indústria farmacêutica).

²⁵ Cf. Binz e Truffer (2017).

²⁶ Cf. Mazzucato (2014).

²⁷ Cf. Castells (2011).

Em outras palavras, as capacidades mais intensivas foram aquelas que ficaram mais concentradas geograficamente, conforme indicam as características dos ensaios clínicos domésticos.

Por fim, destaca-se que a interação entre os sistemas nacionais de inovação criaria novas estruturas internacionais de descoberta e desenvolvimento de tecnologias e novas oportunidades para a difusão internacional do conhecimento e produção. Nesta pesquisa foi enfatizado uso dos ensaios clínicos do contexto do setor farmacêutico, no entanto, como sugestão para futuros estudos destaca-se a necessidade de se investigar o emprego dos ensaios clínicos nas *redes globais de inovação* para a descoberta e desenvolvimento de dispositivos médicos²⁸.

²⁸ Cf. Faris e Shuren (2017).

ANEXO

ANEXO A – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 09/03/2016, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **007/16** intitulado: **“INOVAÇÃO & INTERAÇÃO: AS REDES DE PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL”** apresentado pelo **Departamento de MEDICINA PREVENTIVA**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FM USP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Ana Luiza D'Ávila Viana

Pesquisador (a) Executante: Robson Rocha de Oliveira

CEP-FM USP, 10 de Março de 2016.

Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

REFERÊNCIAS

- Abuin FG. *A atração da pesquisa clínica: um estudo acerca da influência das variáveis institucionais para seleção de países sede* [dissertação]. Escola Superior de Propaganda e Marketing; 2016.
- Albuquerque EM, Souza SGA, Baessa AR. Pesquisa e inovação em saúde: uma discussão a partir da literatura sobre economia da tecnologia. *Ciênc. saúde coletiva*. 2000; 9(2): 277-294.
- Altenburg T. Building inclusive innovation systems in developing countries: challenges for IS research. In: Lundvall B-Å, Joseph KJ, Chaminade C, Vang J, editores. *Handbook of Innovation Systems and Developing Countries: building domestic capabilities in a global setting*. Cheltenham: Edward Elgar Publishing; 2011. p. 33-56.
- Arocena R, Sutz J. Research and innovation policies for social inclusion: an opportunity for developing countries. *Innov Dev*. 2012; 2(1): 147-58.
- Asheim BT, Gertler MS. The geography of innovation: regional innovation systems. In: Fagerberg J, Mowery DC, Nelson RR, editores. *The Oxford Handbook of Innovation*. Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 291-217.
- Bashir R, Bourgeois FT, Dunn AG. A systematic review of the processes used to link clinical trial registrations to their published results. *Syst Rev* [internet]. 2017 [citado 11 dez 2017]; 6(1): 123. Disponível em: <http://doi.org/10.1186/s13643-017-0518-3>.
- Binz C, Truffer B. Global innovation systems: a conceptual framework for innovation dynamics in transtational contexts. *Res Policy*. 2017; 46(7): 1286-1298.
- Borgatti SP, Everett MG, Freeman LC. Ucinet for Windows: software for social network analysis. Massachusetts: Harvard, Analytic Technologies [internet]; 2002 [citado 28 out 2016]. Disponível em: <http://www.analytictech.com/downloaduc6.htm>.
- Borgatti SP, Lopez-kidwell V. Network theory. In: Scott J, Carrington PJ, editores. *The Sage handbook of social network analysis*. London: SAGE Publications Ltd; 2011. p. 40-54.
- Calixto JB, Siqueira Junior JM. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. *Gaz Médica da Bahia*. 2008; 78(1): 98-106.
- Carlsson B, Stankiewicz R. On the nature, function and composition of technological systems. *J Evol Econ*. 1991;1(2):93-118.
- Castells M. *A sociedade em rede*. São Paulo: Paz e Terra; 2011. (A era da informação: economia, sociedade e cultura, V.1).
- Chalmers TC. Meta-analysis in clinical medicine. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1988; 99: 144-150.
- Ciani O, Armeni P, Boscolo PR, Cavazza M, Jommi C, Tarricone R. De innovatione: The concept of innovation for medical technologies and its implications for healthcare policy-making. *Heal Policy Technol*. 2016; 5(1):47-64.

- Clarke M. The 1944 patulin trial of the British Medical Research Council. *J R Soc Med*. 2006; 99(9): 478-480.
- Cressey D. Europe sets out to reform its clinical trial rules. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11(9): 660-661.
- Degenne A, Forsé M. *Les réseaux sociaux*. Paris: Armand Colin; 2004.
- Demirel P, Mazzucato M. The evolution of firm growth dynamics in the US pharmaceutical industry. *Reg Stud*. 2010; 44(80): 1053-1066.
- Diamond J. Schumpeter's Creative destruction: a review of the evidence. *Journal of Human Resources*. 2006; 22(1): 120-46.
- Dickersin K. Reference bias in reports of drug trials. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987; 295: 1066-1067.
- Dickersin K, Chalmers TC, Spector TD, Thompson SG, Moher D. Meta-analysis in clinical medicine. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988; 149(11): 1657-1658.
- Dilts DM, Sandler AB. Invisible barriers to clinical trials: the impact of structural, infrastructural, and procedural barriers to opening oncology clinical trials. *J Clin Oncol*. 2006; 24(28): 4545-4552.
- DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ*. 2003; 22(2): 151-185.
- Dombernowsky T, Haedersdal M, Lassen U, Thomsen SF. Clinical trial allocation in multinational pharmaceutical companies: a qualitative study on influential factors. *Pharmacol Res Perspect* [internet]. 2017 [citado 04 dez 2017]; 5(3): e00317. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/prp2.317>.
- Dutrénit G, Sutz J. *National innovation systems, social inclusion and development: the Latin American experience*. Cheltenham: Edward Elgar publishing; 2014.
- Earm K, Earm YE. Integrative approach in the era of failing drug discovery and development. *Integr Med Res*. 2014; 3(4): 211-216.
- Eccard R, Amato AA, Guilhem DB, Rita M, Garbi C, Silva RE. Globalization of clinical trials: ethical and regulatory implications. *Int J Clin Trials*. 2016; 3(1): 1-8.
- Englev E, Petersen KP. ICH-GCP Guideline: quality assurance of clinical trials. Status and perspectives. *Ugeskr Laeger*. 2003; 165(16):1659-1662. [Abstract, PubMed 2016].
- Fagerberg J, Lundvall B-Å, Srholec M. Global value chains, national innovation systems and economic development. *Papers in Innovation Studies* [internet]. Paper n. 2017/15. Center for Innovation, Research and Competences in the Learning Economy, Lund University [citado 11 nov 2017]. Disponível em: <http://www.circle.lu.se/publications>.
- Fagerberg J, Srholec M. National innovation systems, capabilities and economic development. *Res Policy*. 2008; 37(9): 1417-1435.
- Faris O, Shuren J. An FDA viewpoint on unique considerations for medical-device clinical trials. *N Engl J Med*. 2017; 376 (14): 1350-1357.

Freeman C. Technological infrastructure and international competitiveness. *Ind Corp Chang.* 2004; 13(3): 541-569.

Freeman LC. Centrality in social networks conceptual clarification. *Soc Networks.* 1978; 1(3): 215-239.

Gadelha CAG. *A dinâmica do sistema produtivo da saúde: inovação e complexo econômico-industrial.* Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2012.

Gautam A, Pan X. The changing model of big pharma: impact of key trends. Vol. 21, *Drug Discov Today*; 2016: 21(3): 379-384.

Gehring M, Taylor RS, Mellody M, Casteels B, Piazzzi A, Gensini G, et al. Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study). *BMJ Open* [internet]. 2013; 3(11): e002957 [citado 11 mai 2016]. Disponível em: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2013-002957>.

George M, Selvarajan S, S S-K, A. Dkhar S, Chandrasekaran A. Globalization of clinical trials – where are we heading? *Curr Clin Pharmacol*; 2013; 8(2):115-123.

Gherzi D, Pang T. En route to international clinical trial transparency. *Lancet.* 2008; 372(9649):1531-1532.

Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM, et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med.* 2009; 360(8): 816-823.

Gomes RDP, Pimentel VP, Landim AB, Pieroni JP. Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. *BNDES Setorial*.2012; (36):45-84.

Hanneman RA, Riddle M. *Introduction to social network methods.* [internet]; 2005 [citado 11 mar 2016]. Disponível em: <http://www.faculty.ucr.edu/~hanneman/nettext/>

Heinonen T. Management of innovation in academia: a case study in tampere. *J Technol Manag Innov.* 2015;10(2):198-210.

Henderson R, Orsenigo L, Pisano GP. The pharmaceutical industry and the revolution in molecular biology: interactions among scientific institutional, and organisational change. In: Mowery D, Nelson R. *The Sources of Industrial Leadership.* New York: Cambridge University Press; 1999. p. 267-311.

Hopkins MM, Martin PA, Nightingale P, Kraft A, Mahdi S. The myth of the biotech revolution: an assessment of technological, clinical and organisational change. *Res Policy.* 2007; 36(4): 566-589.

Hospers G-J. Joseph Schumpeter and his legacy in innovation studies. *Knowledge, Technol Policy.* 2005; 18(3): 20-37.

Jeong S, Sohn M, Kim JH, Ko M, Seo H-W, Song Y-K, et al. Current globalization of drug interventional clinical trials: characteristics and associated factors, 2011-2013. *Trials* [internet]. 2017 [citado 10 out 2017]; 18(1): 288. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28637515>

Kaitlin KI. The Landscape for pharmaceutical innovation: drivers of cost-effective clinical research. *Pharm Outsourcing.* 2010: 3605.

Khanna I. Drug discovery in pharmaceutical industry: productivity challenges and trends. *Drug Discov Today*. 2012; 17 (19-20): 1088-1102.

Laine C, Horton R, DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Godlee F, et al. Clinical trial registration: looking back and moving ahead. *N Engl J Med*. 2007; 356(26): 2734-2736.

Lang T, Siribaddana S. Clinical trials have gone global: is this a good thing? *PLoS Med* [Internet]. 2012; 9(6): e1001228 [citado 22 fev 2017]. Disponível em: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001228>

Lazega E. *Réseaux sociaux et structures relationnelles*. Paris: Presses Universitaires de France; 2014.

Lehoux P. *The problem of health technology: policy implications for modern health care systems*. New York: Routledge; 2006.

Lemieux V. *Les réseaux d'acteurs sociaux*. Paris: Presses Universitaires de France; 1999.

Lichtenberg, F. Pharmaceutical innovation as a process of creative destruction. In: Mazzucato M, Dosi G, editores. *Knowledge Accumulation and Industry Evolution: the case of pharma-biotech*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. p. 21-72.

Long JC, Cunningham FC, Carswell P, Braithwaite J. Patterns of collaboration in complex networks: the example of a translational research network. *BMC Health Serv Res* [internet]. 2014 [citado 23 ago 2017]; 14: 225. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-225>.

Lowman M, Trott P, Hoecht A, Sellam Z. Innovation risks of outsourcing in pharmaceutical new product development. *Technovation*. 2012; 32(2): 99-109.

Lundvall B-A. *Handbook of innovation systems and developing countries: building domestic capabilities in a global setting*. Cheltenham: Edward Elgar; 2009.

Lundvall B-A. *National systems of innovation: towards a theory of innovation and interactive learning*. London: Anthem Press; 2010.

Lundvall B-A. *The learning economy and the economics of hope*. London: Anthem Press; 2016.

Malerba F. Sectoral systems of innovation and production. *Res Policy*. 2002; 31(2): 247-264.

Martin L, Hutchens M, Hawkins C. Trial watch: Clinical trial cycle times continue to increase despite industry efforts. *Nat Rev Drug Discov*. 2017a; 16(3): 157.

Martin L, Hutchens M, Hawkins C, Radnov A. How much do clinical trials cost? *Nat Rev Drug Discov*. 2017b; 16(6): 381-382.

Mathieu S. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA*. 2009; 302(9): 977.

Mazzucato M. *O Estado Empreendedor: desmascarando o mito do setor público vs. setor privado*. São Paulo: Schwarcz S.A.; 2014.

Mena-Chalco JP, Digiampietri LA, Cesar-Jr RM. Caracterizando as redes de coautoria de currículos Lattes. BRAZILIAN WORKSHOP. Soc Netw Anal Min [internet]. 2012 [citado 22 abr 2017]. Disponível em: <http://professor.ufabc.edu.br/~jesus.mena/publicat>.

Mentz RJ, Hernandez AF, Berdan LG, Rorick T, O'Brien EC, Ibarra JC, et al. Good Clinical Practice guidance and pragmatic clinical trials: balancing the best of Both worlds. *Circulation*. 2016; 133(9): 872-880.

Mercklé P. La « découverte » des réseaux sociaux. *Réseaux*. 2013; 182(6): 187–208.

Minayo MCS. *O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde*. São Paulo: Hucitec Editora; 2014.

Miracle VA. The Belmont Report. *Dimens Crit Care*. 2016;35(4): 223-228.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010; 340(15): c869.

Moher D. Clinical-trial registration: a call for its implementation in Canada. *CMAJ*. 1993; 149(11): 1657-1658.

Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, Cunningham C, Greyson D. The cost of drug development: a systematic review. *Health Policy*. 2011; 100(1): 4–17.

Nelson RR, Buterbaugh K, Perl M, Gelijns A. How medical know-how progresses. *Res Policy*. 2011; 40(10): 1339-1344.

Nightingale P, Mahdi S. The evolution of pharmaceutical innovation. In: Mazzucato M, Dosi G, editores. *Knowledge Accumulation and Industry Evolution: the case of pharma-biotech*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. p.73-111.

Nundy S, Gulhati CM. A new colonialism? conducting clinical trials in India. *N Engl J Med*. 2005; 352(16): 1633-1636.

OECD. Facilitating international cooperation in non-commercial clinical trials. *OECD Glob Sci Forum* [internet]; 2011 [citado 19 mai 2017]. Disponível em: www.oecd.org/sti/sci-tech/49344626.pdf.

Papaioannou T. How inclusive can innovation and development be in the twenty-first century? *Innov Dev*. 2014; 4(2): 187–202.

Paschoale HS, Barbosa FR, Nita ME, Carrilho FJ, Ono-Nita SK. Clinical trials profile: professionals and sites. *Contemp Clin Trials*. 2010; 31(5): 438-442.

Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*. 2010; 9(3): 203-214.

Petryna A. *When experiments travel: clinical trials and the global search for human subject*. Princeton: Princeton University Press; 2009.

Pisano GP. Science business: the promise, the reality, and the future of biotech. *Harvard Bus Sch Press*. 2006; 13(4): 81-82.

Quental C, Salles Filho S. Ensaios clínicos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. *Rev Bras Epidemiol*. 2006; 9(4): 408-424.

Richter TA. Clinical research: a globalized network. *PLoS One* [Internet]. 2014 [citado 29 nov 2017]; 9(12): e115063. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25517976>

- Rowland C. Clinical trials seen shifting overseas. *Int J Health Serv.* 2004; 34(3): 555-556.
- Russo LAT, Eliaschewitz FG, Harada V, Trefiglio RP, Picciotti R, Machado PGP, et al. Impact of regulatory assessment on clinical studies in Brazil. *Rev Assoc Med Bras.* 2016; 62(5): 447-453.
- Ryan KJ, Brady J, Cooke RE, Height DI, Jonsen AR, King P, et al. The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. *J Am Coll Dent.* 2014; 81(3): 4-13.
- Sadat T, Russell R, Stewart M. Shifting paths of pharmaceutical innovation: implications for the global pharmaceutical industry. *Int J Knowledge, Innov Entrep.* 2014; 2(1): 6-31.
- Scott J, Carrington PJ, editores. *The SAGE handbook of social network analysis.* London: SAGE; 2011.
- Sertkaya A, Wong H-H, Jessup A, Beleche T. Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States. *Clin Trials.* 2016; 13(2): 117-126.
- Sharif N. Emergence and development of the National Innovation Systems concept. *Res Policy.* 2006; 35(5): 745-766.
- Silva CA da, Fialho J, Saragoça J. Análise de redes sociais e Sociologia da acção. Pressupostos teórico-metodológicos. *Rev Angolana Sociol.* 2013; (11): 91-106.
- Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol.* 1986; 4(10): 1529-1541.
- Singh R, Wang O. Clinical trials in “emerging markets”: Regulatory considerations and other factors. *Contemp Clin Trials.* 2013; 36(2): 711-718.
- Soárez PC de, Soares MO, Novaes HMD. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. *Cien Saude Colet.* 2014; 19(10): 4209-4222.
- Spector TD, Thompson SG. The potential and limitations of meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 1991; 45(2): 89-92.
- Stewart TA. *The wealth of knowledge: intellectual capital and the twenty-first century organization.* Nova Iorque: Doubleday; 2001.
- Tenório M, Mello GA, Viana ALD. Políticas de fomento à ciência, tecnologia e inovação em saúde no Brasil e o lugar da pesquisa clínica. *Cien Saude Colet.* 2017; 22(5):1441-1454.
- Tormay P. Big Data in pharmaceutical R&D: creating a sustainable R&D engine. *Pharmaceut Med.* 2015; 29(2): 87-92.
- Tsvetkova A, Schmutzler J, Suarez M, Faggian A, editores. *Innovation in developing and transition countries.* Cheltenham: Edward Elgar Publishing; 2017.
- Tu R. Rebuilding the R&D engine in big pharma. *Harv Bus Rev.* 2008;86(5):68-70.
- Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: a narrative review. *Postgrad Med.* 2011; 123(5): 194-204.
- Uyarra E. What is evolutionary about “regional systems of innovation”? implications for regional policy. *J Evol Econ.* 2010; 20: 115-137.

Vargas M, Gadelha CAG, Costa LS, Maldonado J. Inovação na indústria química e biotecnológica em saúde: em busca de uma agenda virtuosa. *Rev Saude Publica*. 2012; 46(suppl 1): 37-40.

Vargas MA. Indústria de Base Química no Brasil: potencialidades, desafios e nichos estratégicos. In: Gadelha CAG, Gadelha P, Noronha JC, Pereira TR, editores. *Projeto Saúde Amanhã: complexo econômico-industrial da saúde*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2016. p.7-18.

Viana ALA, Iozzi FL, Albuquerque MV, Bousquat A. Saúde, desenvolvimento e inovação tecnológica: nova perspectiva de abordagem e de investigação. *Lua Nov*. 2011; 83:41-77.

Viana ALA, Silva HP da, Elias PME. Economia política da saúde: introduzindo o debate. *Divulg em Saúde para Debate*. 2007; 37: 7-20.

Vickers AJ. Clinical trials in crisis: four simple methodologic fixes. *Clin Trials*. 2014; 11(6): 615-621.

Viergever RF, Karam G, Reis A, Ghersi D. The quality of registration of clinical trials: Still a problem. *PLoS One* [internet]. 2014 [citado 22 fev 2017]; 9(1): e84727. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084727>.

Viergever RF, Li K. Trends in global clinical trial registration: an analysis of numbers of registered clinical trials in different parts of the world from 2004 to 2013. *BMJ Open* [internet]. 2015 [citado 23 fev 2017]; 5(9): e008932. Disponível em: <http://bmjopen.bmj.com/content/5/9/e008932.info>.

Wager E, Williams P. “Hardly worth the effort”? Medical journals’ policies and their editors’ and publishers’ views on trial registration and publication bias: quantitative and qualitative study. *BMJ*. 2013; 347(1): 5248-5248.

Warden D, Trivedi MH, Greer TL, Nunes E, Grannemann BD, Horigian VE, et al. Rationale and methods for site selection for a trial using a novel intervention to treat stimulant abuse. *Contemp Clin Trials*. 2012; 33(1): 29-37.

Wasserman S, Faust K. *Social network analysis: methods and applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.

Watkins A, Papaioannou T, Mugwagwa J, Kale D. National innovation systems and the intermediary role of industry associations in building institutional capacities for innovation in developing countries: a critical review of the literature. *Res Policy*. 2015; 44(8): 1407-1418.

Watson R. EU nations approve law to overhaul clinical trials. *BMJ* [internet]. 2013 [citado 11 nov 2017]; 347: f7682. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f7682>.

Wertheimer A, Miller FG. Payment for research participation: a coercive offer? *J Med Ethics*. 2008; 34(5): 389-392.

Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, Clarke M, Devane D, Gargon E, et al. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials* [internet]. 2012 [citado 19 abr 2017]; 13(1): 132. Disponível em: <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-13-132>.

Wood DJ, Gray B. Toward a comprehensive theory of collaboration. *J Appl Behav Sci*. 1991; 27(2): 139-162.

World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Med Assoc*. 2013; 310(20): 2191-2194.

Zarin DA, Tse T, Ide NC. Trial registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med*. 2005; 353(26): 2779-2787.

Zarin DA, Tse T, Sheehan J. The proposed rule for U.S. clinical trial registration and results submission. *N Engl J Med*. 2015; 372(2): 174-180.

APÊNDICES

Apêndice I – Instituições que participaram da realização de ensaios clínicos no Brasil (2010 a 2014)

Tabela 5 – *Ranking* das instituições que colaboraram na realização de ensaios clínicos no Brasil* (domésticos e multinacionais), segundo do número de estudos registrados em *Clinicaltrials.gov* (2010-2014)

<i>Ranking</i>	<i>Instituição</i>	<i>Nº de estudos</i>
1	Universidade de São Paulo	342
2	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo	127
3	Universidade Federal de São Paulo	111
4	Novartis Pharmaceuticals	106
5	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico	81
6	Hospital de Clínicas de Porto Alegre	72
7	Hoffmann-La Roche	68
8	AstraZeneca	45
9	Eli Lilly and Company	40
10	L.A.L Clínica Pesquisa e Desenvolvimento Ltda.	37
11	Universidade Federal de Rio Grande do Sul	36
12	Universidade de Campinas	35
13	Universidade Federal de Pernambuco	34
14	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior	33
14	Janssen Research & Development, LLC	33
15	Sanofi	30
16	Universidade Federal do Rio de Janeiro	26
17	Boehringer Ingelheim	25
17	Bristol-Myers Squibb	25
18	GlaxoSmithKline	24
18	Universidade Nove de Julho	24
19	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo	23
20	Bayer	22
20	Pfizer	22
20	Universidade Federal de São Carlos	22
21	Eurofarma Laboratórios S.A.	21
22	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro	20
22	Universidade Federal de Minas Gerais	20
23	EMS	18
23	Universidade de Brasília	18
24	Novo Nordisk A/S	17
24	Universidade Federal da Bahia	17
25	Instituto do Coração – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	16
26	Hospital de Câncer de Barretos	15
27	Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa	14
27	Hospital do Coração	14
27	Ministério da Saúde	14
28	Amgen	12
28	Bio-Manguinhos (Fiocruz)	12
28	Universidade Estadual do Rio de Janeiro	12
29	Abbott	11
29	Hospital Israelita Albert Einstein	11
29	Universidade Federal do Rio Grande do Norte	11
30	Universidade Cidade de São Paulo	10
30	Universidade do Vale do Paraíba	10

Fonte: Clinicaltrials.gov. Elaboração própria.

Nota: *considerando apenas as instituições que participaram de 10 ou mais estudos nesse período.

Apêndice II – Roteiro das entrevistas

Bloco I – Identificação

Os dados de identificação foram consultados nos respectivos currículos lattes disponíveis e confirmados com os entrevistados.

Bloco II – Caracterização da condução de ensaios clínicos

Identificação	Nome: Profissão/Formação: Instituição: Área/Departamento/Setor: Cargo que ocupa: Tempo de exercício da atividade: Telefone: E-mail
----------------------	---

As perguntas desta parte do roteiro visavam caracterizar as principais atividades para a realização dos ensaios clínicos de que o centro de pesquisa participou. O objetivo foi examinar como eram tomadas decisões sobre a condução e alocação dos ensaios clínicos. Além disso, pretendeu-se examinar as principais dificuldades enfrentadas.

Quais são as principais atividades executadas enquanto coordenador (a) de pesquisa?

Qual é o perfil dos profissionais que trabalham em seu grupo de pesquisa?

Quais são as etapas que devem ser cumpridas para se iniciar um ensaio clínico na sua instituição?

Quais são os principais temas de pesquisa executados por seu grupo de pesquisa?

Que fatores influenciam a decisão sobre o tema e o desenho de estudo das pesquisas realizadas em seu grupo?

Quais foram as principais dificuldades que já enfrentou para a realização de ensaios clínicos na sua instituição?

(CONTINUA)

Bloco III – Caracterização da colaboração para a realização de ensaios clínicos

As perguntas deste bloco abordavam a percepção dos entrevistados sobre a colaboração entre países e instituições para a realização de ensaios clínicos, que envolvessem a participação do Brasil. Explorava os fatores necessários para a formação dessas parcerias. O objetivo foi explorar como os entrevistados julgavam a inserção do Brasil no cenário global de ensaios clínicos.

Realiza ou já realizou ensaio clínico em colaboração com outros países? Quais países? Por que esses países?

Na sua opinião, quais são os principais fatores considerados para a seleção de um país como local para realização de ensaio clínico?

Como é organizada a coordenação e a divisão das atividades de pesquisa na condução de um estudo que envolve a participação de diferentes países?

Na sua opinião, quais fatores estariam impulsionando a participação do Brasil na condução de ensaios clínicos com países de diferentes regiões?

Seu grupo de pesquisa tem parceria com quais instituições (brasileiras e/ou estrangeiras) para realizar ensaios clínicos?

Quais são os principais fatores que influenciariam na escolha de uma instituição como parceira para a realização de ensaios clínicos?

Na sua opinião, quais instituições são as mais importantes (influentes) para a realização de ensaios clínicos no Brasil?

Na sua opinião, o que justificaria o aumento expressivo do número de registros de ensaios clínicos que observamos nos últimos anos?

Qual seria o papel do Brasil no cenário internacional de ensaios clínicos?

Há diferença dos ensaios clínicos financiadas pelo setor da indústria farmacêutica?

Qual é o papel da indústria farmacêutica para a realização de ensaios clínicos?

Como avalia o registro das pesquisas clínicas em plataformas internacionais de registro, como o ClinicalTrials.gov?

Por fim, como avalia o futuro da colaboração entre os países para a realização de ensaios clínicos?

Apêndice III – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Inovação & Interação: as redes de pesquisa clínica no Brasil

PESQUISADOR: ROBSON ROCHA DE OLIVEIRA

CARGO/FUNÇÃO: Médico

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: CREMESP 114.653

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Medicina Preventiva

2 AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

3 DURAÇÃO DA PESQUISA: 12 meses.

(CONTINUA)

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

- 1 – Este estudo visa analisar a inserção do Brasil nas redes multinacionais de pesquisa clínica por meio da análise de rede social. Como resultado, serão distinguidos os fatores que geram as condições favoráveis à produção e ao emprego das descobertas dessas pesquisas no cenário nacional e em sua relação com o contexto internacional.
- 2 – Serão entrevistados os coordenadores de pesquisas clínicas realizadas no Brasil no período de 2010 a 2014.
- 3 – As entrevistas serão transcritas e os entrevistados não serão identificados em nenhuma publicação da pesquisa. Portanto, será garantida a privacidade das informações fornecidas.
- 4 – As entrevistas serão semiestruturadas, a partir de um roteiro de perguntas abertas. Todas as perguntas estarão diretamente relacionadas com a condução de pesquisas clínicas nas quais o entrevistado foi o coordenador/responsável.
- 5 – A partir deste estudo serão identificados fatores que auxiliarão a compreender a conformação das redes dessas pesquisas clínicas e como seus atores estão relacionados. Serão exploradas, portanto, os fatores ligados com a inserção do Brasil no contexto internacional da pesquisa clínica, como um processo de inovação em saúde.
- 6 – Você poderá recusar, em qualquer momento da entrevista, responder a qualquer pergunta. Poderá, inclusive, ao término da entrevista, solicitar que a sua entrevista seja excluída.
- 7 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. **ROBSON ROCHA DE OLIVEIRA**, que pode ser encontrado no endereço **RUA DR. ALMEIDA LIMA, 1134, MOOCA. SÃO PAULO/SP. Telefone: (11) 2790-4530**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – localizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octávio Frias de Oliveira” - 21º andar - sala 36 - Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP - CEP: 01246-000 - E-mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br
- 8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo.
- 09 – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros entrevistados, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante
- 10 – É garantido o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais desta pesquisa.
- 11 – Não há despesas pessoais para o entrevistado em nenhuma fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
- 12 – As informações coletadas nesta entrevista serão utilizadas somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: Inovação & Interação: as redes de pesquisa clínica no Brasil.

Eu discuti com o Dr. **ROBSON ROCHA DE OLIVEIRA** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do entrevistado/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Apêndice IV – Ensaios clínicos domésticos e multinacionais registrados em *Clinicaltrials.gov*, segundo os países participantes (2000 a 2014)

Tabela 6 – Número de ensaios clínicos domésticos, segundo os países participantes (2000 a 2014)

Pais participante	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Afghanistan	-	-	-	1	1	3	-	3	4	5	6	2	4	7	-
Albania	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
Algeria	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-	1	-	-	-	2
American Samoa	-	-	-	-	-	1	-	1	-	3	-	-	1	-	-
Angola	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Argentina	1	6	8	8	14	14	26	32	27	30	32	32	39	27	37
Armenia	-	-	-	-	1	-	4	4	1	2	7	11	4	2	3
Australia	11	13	28	43	70	80	96	98	86	101	114	113	123	110	117
Austria	1	3	1	2	6	15	17	14	23	18	23	19	18	10	12
Azerbaijan	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	1	-	-
Bahamas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Bahrain	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1
Bangladesh	1	3	2	5	6	6	11	8	9	11	17	15	24	13	12
Barbados	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2
Belarus	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	2	1
Belgium	8	6	15	33	41	46	69	62	112	104	158	150	150	173	178
Benin	-	1	-	-	-	1	-	-	-	2	-	3	1	1	1
Bolivia	-	-	-	-	2	2	1	3	1	1	-	6	1	-	-
Bosnia and Herzegovina	-	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	2	-	1	-
Botswana	-	-	1	1	1	-	1	-	1	4	-	2	2	1	1
Brazil	5	5	12	29	53	61	118	134	216	223	253	343	254	280	233
Bulgaria	-	-	-	-	1	-	4	2	-	1	-	6	5	3	3
Burkina Faso	-	-	2	2	2	1	5	3	3	5	6	3	5	5	6
Burundi	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	1	-	2
Cambodia	-	-	-	-	-	-	3	1	2	-	2	1	5	2	3
Cameroon	-	-	1	-	-	2	4	1	2	1	3	1	2	-	1
Canada	41	72	135	178	213	344	359	407	463	443	497	524	604	639	652
Cayman Islands	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Central African Republic	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Chad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	2	-	-
Chile	-	-	1	3	4	2	7	5	7	13	17	19	14	16	21
China	11	7	27	37	66	93	136	161	290	361	390	536	600	659	696
Colombia	1	-	2	2	5	7	9	5	12	10	10	22	11	17	12
Congo	-	-	-	1	-	-	-	-	1	2	2	5	5	2	1
Congo, The Democratic Republic of the	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	-	1	-	3
Costa Rica	-	-	-	-	1	-	-	1	1	1	-	-	-	-	-
Côte D'Ivoire	-	-	1	-	-	-	-	2	1	2	-	-	1	-	-
Croatia	-	-	-	-	1	2	3	6	3	6	4	5	8	6	4
Cuba	-	-	-	-	-	1	-	2	3	19	5	-	-	-	1
Cyprus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	3	1	1
Czech Republic	2	-	3	2	4	5	11	6	19	11	8	20	29	17	10
Denmark	7	22	22	41	77	132	158	152	149	187	192	246	256	249	236
Dominican Republic	-	-	-	1	-	-	2	4	1	3	2	4	-	2	2
Ecuador	-	1	-	-	1	-	-	1	1	1	1	-	-	2	2
Egypt	-	-	8	5	5	9	18	14	21	17	30	37	67	85	105
El Salvador	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-
Estonia	-	-	-	-	-	-	2	2	2	1	2	-	-	2	3
Ethiopia	-	1	-	1	1	2	1	-	5	3	8	2	5	6	5
Fiji	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Finland	8	9	12	20	23	21	30	40	49	76	44	63	60	60	49
Former Serbia and Montenegro	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Former Yugoslavia	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
France	27	53	97	117	153	223	262	310	418	463	503	542	566	628	625
Gabon	-	-	2	2	-	2	2	2	2	2	2	-	-	-	2
Gambia	-	1	3	4	4	-	2	1	1	2	2	3	3	3	2
Georgia	-	-	-	-	-	-	1	-	1	3	2	3	-	1	1
Germany	27	71	90	156	207	215	289	332	358	414	447	462	414	381	359
Ghana	2	-	-	1	4	5	4	5	-	6	5	4	4	1	9
Greece	-	4	4	14	16	13	26	24	49	36	53	39	30	27	28
Grenada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Guatemala	-	-	1	2	-	1	1	-	1	1	1	-	2	-	3
Guinea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Guinea-Bissau	1	3	5	3	4	1	2	2	3	1	-	3	2	2	-
Haiti	-	1	1	-	-	1	-	1	1	-	1	1	1	1	1
Holy See (Vatican City State)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Honduras	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hong Kong	1	-	8	3	6	10	17	17	20	11	41	22	33	28	26
Hungary	-	-	4	3	1	6	3	6	10	14	6	17	14	5	7
Iceland	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	2	1	2	1	2
India	1	6	6	28	34	54	86	102	104	96	107	112	130	93	98
Indonesia	-	1	2	-	2	3	2	3	8	7	11	17	15	18	13
Iran, Islamic Republic of	-	1	5	5	9	18	43	59	73	65	84	72	85	55	45
Iraq	-	-	-	-	-	-	-	1	2	1	2	3	-	-	-
Ireland	2	1	3	2	3	4	7	14	18	12	19	19	24	27	29
Israel	7	6	19	25	39	80	140	163	192	212	221	244	230	222	230
Italy	29	23	44	57	87	108	123	193	206	225	224	231	249	266	209
Jamaica	-	-	-	1	1	2	-	-	1	1	-	-	1	2	1
Japan	8	10	29	53	100	91	175	202	217	207	220	222	231	207	208
Jordan	-	-	-	-	-	-	-	2	2	4	-	-	5	1	9
Kazakhstan	-	-	-	1	-	1	-	-	1	1	2	1	-	-	1
Kenya	-	-	4	7	2	3	7	9	5	12	12	12	20	22	21
Korea, Democratic People's Republic of	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Korea, Republic of	2	6	9	31	47	60	135	154	226	310	410	461	498	523	418
Kosovo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Kuwait	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	1	1
Kyrgyzstan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-
Lao People's Democratic Republic	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Latvia	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	-	4	-
Lebanon	-	-	-	1	4	1	1	-	4	4	5	5	8	9	7
Lesotho	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-

(CONTINUA)

(CONTINUAÇÃO)

Tabela 6 – Número de ensaios clínicos domésticos, segundo os países participantes (2000 a 2014)

País participante	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Liberia	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	-	1
Libyan Arab Jamahiriya	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Lithuania	-	-	-	1	-	2	-	3	1	-	2	2	1	3	2
Luxembourg	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	1	-	-	1
Macedonia, The Former Yugoslav Republic of	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Madagascar	-	2	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Malawi	-	-	2	3	4	4	1	4	2	6	5	7	6	8	9
Malaysia	-	1	2	-	2	2	2	8	8	12	9	19	26	12	13
Mali	-	-	1	1	2	3	5	4	3	1	3	4	1	6	3
Mauritius	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	1	-	-	-
Mexico	1	1	5	14	10	18	30	51	46	48	46	56	50	47	40
Moldova, Republic of	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	2	-	2	1
Mongolia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	1	-	3
Montenegro	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Morocco	-	-	-	-	-	-	1	3	-	2	2	-	1	1	-
Mozambique	-	-	1	3	4	3	2	2	-	-	1	3	2	1	1
Myanmar	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	1	1
Nepal	1	-	-	-	1	-	2	1	-	3	3	6	4	3	9
Netherlands	19	19	41	64	58	100	103	136	154	174	170	231	194	211	251
New Zealand	-	2	2	2	1	9	7	3	18	9	9	9	12	11	10
Niger	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	1
Nigeria	-	-	-	-	3	-	-	1	1	3	3	5	6	6	5
Northern Mariana Islands	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Norway	3	12	14	31	49	87	72	77	84	99	94	101	101	110	105
Pakistan	-	4	1	5	7	7	9	9	15	13	14	12	17	18	26
Palestinian Territories, Occupied	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-
Panama	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	1	3	7	9	8
Papua New Guinea	1	-	-	-	-	1	1	-	-	3	2	2	-	2	-
Paraguay	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	1	1	-
Peru	-	-	-	1	3	4	2	5	6	4	8	6	5	3	6
Philippines	-	-	4	6	3	5	10	8	6	10	12	12	2	9	6
Poland	2	4	6	12	13	10	15	23	27	30	26	34	47	32	60
Portugal	-	1	5	1	8	4	1	6	3	6	8	14	11	9	22
Puerto Rico	-	1	2	1	3	1	2	3	3	2	-	3	-	3	1
Qatar	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	3	3	4	1	4
Romania	1	-	1	-	3	2	3	1	7	6	7	4	5	4	2
Russian Federation	1	-	4	5	9	13	12	24	23	20	23	35	35	36	34
Rwanda	-	-	-	-	-	2	1	1	1	-	2	6	5	6	4
Saudi Arabia	-	1	1	1	2	2	1	12	5	14	8	19	10	18	20
Senegal	-	-	1	1	2	1	1	2	1	4	-	4	2	3	1
Serbia	-	-	-	-	-	-	4	-	3	1	4	3	5	3	2
Sierra Leone	-	-	-	1	-	-	1	1	-	-	-	-	1	2	1
Singapore	3	3	6	7	13	15	30	29	32	50	55	60	61	49	48
Slovakia	-	-	1	1	1	2	1	1	3	3	1	4	-	3	3
Slovenia	-	-	1	-	3	-	3	2	5	10	6	8	4	7	10
Solomon Islands	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
South Africa	1	6	11	14	11	14	13	16	17	22	26	26	23	32	35
Spain	12	15	28	38	43	94	92	132	138	180	193	253	255	233	214
Sri Lanka	-	-	-	-	1	1	-	2	1	3	2	1	1	-	3
Sudan	-	-	-	-	1	1	-	-	1	2	1	4	-	2	-
Swaziland	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Sweden	11	12	14	30	48	47	55	80	124	148	126	148	139	154	132
Switzerland	9	12	10	27	61	70	83	97	103	114	114	116	151	139	162
Syrian Arab Republic	-	-	-	-	-	-	1	1	-	2	-	-	-	1	9
Taiwan	12	14	21	25	46	92	81	112	107	157	166	156	151	141	129
Tanzania	3	1	1	4	5	6	11	6	6	5	11	6	10	9	16
Thailand	3	2	4	16	19	20	27	46	66	64	82	71	85	68	64
Trinidad and Tobago	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-
Tunisia	-	-	-	2	-	4	-	2	2	2	4	7	3	9	2
Turkey	-	1	6	14	13	10	26	22	45	33	38	56	70	88	72
Uganda	1	1	3	6	5	6	7	12	13	8	17	17	16	23	17
Ukraine	-	-	-	-	1	2	1	2	1	1	3	1	3	7	4
United Arab Emirates	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	3	1	2	2	1
United Kingdom	29	54	67	89	104	156	192	234	268	372	398	394	409	431	595
United States	1010	1192	1618	2118	2768	3288	3897	4223	4633	4840	4843	4683	4844	5204	5329
Uruguay	-	-	1	1	-	-	2	1	-	-	2	1	-	2	1
Venezuela	-	-	-	1	-	-	1	1	-	1	3	2	2	1	1
Vietnam	-	1	-	1	2	3	4	7	3	5	12	7	7	18	12
Zambia	-	1	2	1	1	3	1	2	2	5	3	5	11	5	9
Zimbabwe	-	-	-	-	-	-	2	1	1	1	-	2	2	1	2

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.**Nota:** Optou-se por manter o nome dos países participante em inglês, tal qual extraído do banco de registros de *Clinicaltrials.gov*.

Tabela 7 – Número de ensaios clínicos multinacionais, segundo os países participantes (2000 a 2014)

Pais participante	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Afghanistan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Albania	-	-	-	-	1	-	2	1	1	1	-	2	2	1	-
Algeria	-	-	1	1	-	-	-	2	3	2	3	2	7	4	6
American Samoa	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Andorra	-	-	-	-	1	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-
Angola	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Argentina	7	23	22	56	76	100	150	155	158	141	137	153	161	137	97
Armenia	-	-	-	-	-	-	1	-	-	2	1	1	2	1	-
Australia	34	51	66	111	137	177	226	212	255	233	257	251	276	295	238
Austria	21	38	53	70	88	109	156	156	170	174	182	178	188	161	131
Azerbaijan	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Bahamas	-	-	1	-	1	-	-	1	-	3	1	1	2	-	1
Bahrain	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	-	-	-	1
Bangladesh	-	-	1	-	-	1	1	-	-	-	-	4	-	-	3
Barbados	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Belarus	-	-	1	3	3	-	2	10	18	14	12	16	9	15	12
Belgium	42	67	94	129	149	168	231	240	294	265	298	321	316	330	265
Belize	-	-	-	-	-	-	1	-	2	-	-	3	-	1	-
Benin	-	-	-	-	-	2	1	-	1	3	1	3	1	1	1
Bermuda	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bolivia	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Bosnia and Herzegovina	1	2	1	2	2	1	8	11	5	11	7	11	4	7	6
Botswana	-	-	-	1	2	1	3	2	-	4	1	1	2	-	2
Brazil	8	27	31	74	73	94	137	129	147	149	144	148	145	119	82
Brunei Darussalam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Bulgaria	5	7	6	17	29	46	74	70	95	97	110	136	125	123	98
Burkina Faso	-	-	-	-	1	1	4	4	2	5	3	3	1	3	4
Cambodia	-	-	-	-	-	1	1	2	1	1	-	4	-	2	2
Cameroon	-	-	-	1	1	-	2	-	-	4	1	2	-	1	2
Canada	48	77	92	149	205	257	324	309	362	349	370	384	409	379	332
Cayman Islands	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Chad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Chile	4	13	11	31	41	58	68	84	89	77	61	77	68	60	58
China	1	12	8	19	7	34	58	66	75	67	66	64	68	63	41
Colombia	1	4	6	16	17	23	35	53	58	75	66	82	71	58	44
Congo	-	-	-	-	-	-	-	3	1	-	-	-	1	-	2
Congo, The Democratic Republic of the	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	3	1
Costa Rica	-	3	6	8	3	22	12	15	16	14	3	2	2	1	2
Côte D'Ivoire	-	-	-	-	-	-	1	2	1	-	1	1	-	1	3
Croatia	2	11	13	18	27	31	47	44	57	41	45	59	43	44	22
Cuba	-	-	-	-	-	-	-	1	-	3	1	-	-	-	-
Cyprus	-	3	-	-	1	3	2	4	2	1	-	1	1	4	-
Czech Republic	10	21	40	81	101	119	184	176	196	193	227	247	243	252	189
Denmark	11	27	42	63	75	99	124	106	140	144	123	135	134	155	107
Djibouti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Dominican Republic	-	-	2	3	1	2	8	5	3	7	4	3	14	13	10
Ecuador	-	-	2	1	3	5	8	8	4	5	3	6	8	1	4
Egypt	1	7	6	6	8	4	12	16	24	22	18	18	24	13	8
El Salvador	-	-	-	3	1	-	1	-	2	-	1	3	2	5	5
Equatorial Guinea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Estonia	3	9	8	19	20	28	47	47	63	43	56	51	59	43	35
Ethiopia	-	-	-	-	1	-	1	-	-	1	-	1	1	-	3
Finland	8	27	26	52	75	80	113	95	120	95	94	90	77	88	57
Former Serbia and Montenegro	-	-	-	3	3	8	6	5	3	1	-	-	2	-	1
France	42	73	111	149	224	241	340	320	379	382	397	430	446	408	351
Gabon	-	-	-	-	-	-	-	3	1	3	1	2	-	-	1
Gambia	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	2	-
Georgia	-	-	-	1	3	-	3	5	7	12	16	13	13	15	20
Germany	38	90	117	187	249	301	403	421	490	528	527	568	548	527	421
Ghana	-	-	-	-	3	-	4	3	1	4	3	1	2	2	2
Greece	7	18	17	46	38	67	78	78	97	94	91	86	110	94	64
Grenada	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-
Guatemala	-	2	5	7	7	12	14	9	22	22	22	19	24	17	16
Guinea	-	-	-	1	1	1	-	-	-	1	-	1	1	-	-
Haiti	-	-	-	-	-	2	2	-	-	1	1	1	2	-	1
Honduras	-	1	-	2	1	1	1	1	1	3	-	4	3	3	3
Hong Kong	3	13	8	25	28	46	57	61	61	76	63	51	67	63	52
Hungary	13	32	39	73	76	118	146	169	187	178	219	256	256	234	177
Iceland	-	2	1	3	3	7	5	4	5	10	6	10	6	5	4
India	-	3	11	29	41	73	118	155	166	147	146	122	74	46	26
Indonesia	-	-	2	2	8	10	15	17	8	16	6	8	4	7	2
Iran, Islamic Republic of	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	1	1	-
Ireland	5	13	13	34	27	30	53	39	46	42	53	62	63	56	34
Israel	13	29	38	47	56	86	110	93	124	143	139	143	158	171	127
Italy	31	76	88	128	183	205	284	280	338	342	330	382	392	380	319
Jamaica	-	1	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2	2	1	1
Japan	2	3	1	4	6	8	16	32	49	90	105	115	122	113	110
Jordan	-	-	1	-	2	1	3	6	3	5	5	1	5	4	6
Kazakhstan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	2	3	1
Kenya	-	-	1	-	4	4	7	3	4	7	7	10	5	7	5
Korea, Republic of	1	9	7	28	37	64	93	136	174	160	165	164	206	200	184
Kuwait	-	-	-	-	2	1	2	2	-	4	4	2	-	2	-
Lao People's Democratic Republic	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Latvia	2	5	4	13	14	29	39	47	64	47	56	50	62	41	31
Lebanon	2	2	5	2	5	6	6	6	16	15	9	14	17	13	14
Liberia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lithuania	1	10	9	19	18	27	50	43	60	45	69	70	55	44	35
Luxembourg	-	1	1	-	1	1	6	1	3	4	5	3	4	2	1
Macedonia, The Former Yugoslav Republic of	-	1	3	1	2	2	4	11	6	7	12	7	5	8	3
Madagascar	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Malawi	-	-	-	-	-	4	4	-	1	3	4	7	3	3	3
Malaysia	-	3	11	18	20	26	41	52	53	52	54	44	63	55	39
Mali	-	-	-	-	1	-	6	2	1	1	2	-	-	2	-
Malta	-	-	-	3	-	2	4	1	4	4	-	-	-	-	-
Mauritania	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Mauritius	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Mexico	6	19	32	60	69	96	149	134	153	167	142	161	160	136	106
Moldova, Republic of	-	-	-	-	1	1	-	5	1	2	5	12	4	12	10
Monaco	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	1	2	-	-
Mongolia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-
Montenegro	-	-	-	2	-	-	1	1	1	-	1	-	1	1	-
Montserrat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-

(CONTINUA)

(CONTINUAÇÃO)

Tabela 7 – Número de ensaios clínicos multinacionais, segundo os países participantes (2000 a 2014)

Pais participante	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Orosco	1	-	1	2	3	4	3	7	9	4	1	-	3	-	1
Mozambique	-	-	1	1	1	-	1	3	-	2	1	1	-	2	3
Myanmar	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1	1	-	1	-
Nepal	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	-	1	1	-
Netherlands	41	61	87	118	141	157	216	198	247	232	236	261	271	262	223
Netherlands Antilles	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
New Caledonia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
New Zealand	6	20	15	39	32	56	70	57	69	73	84	86	98	94	71
Nicaragua	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-
Niger	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	1	-	2
Nigeria	1	-	2	-	1	1	4	3	-	2	1	2	2	2	1
Norway	14	19	33	53	60	74	83	76	85	81	55	79	68	79	62
Oman	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	4	-	2	1
Pakistan	-	1	1	5	5	7	10	13	9	4	3	2	4	3	3
Panama	-	2	3	7	7	15	10	12	11	13	14	11	16	13	14
Paraguay	-	-	-	-	-	-	-	2	3	2	2	1	3	2	2
Peru	5	8	11	26	30	42	54	55	62	79	59	59	55	47	35
Philippines	-	3	5	15	20	32	47	54	63	54	59	52	44	51	45
Poland	16	47	54	105	130	173	243	249	306	315	325	350	352	310	246
Portugal	11	25	28	43	51	49	86	53	88	65	64	62	92	72	57
Puerto Rico	22	18	22	24	23	44	51	51	55	32	39	55	50	23	29
Qatar	-	-	-	-	-	1	1	3	-	1	1	3	2	1	-
Réunion	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Romania	5	11	12	28	40	63	111	121	171	166	159	182	159	135	115
Russian Federation	6	18	28	74	87	122	185	211	240	249	228	282	267	233	173
Rwanda	-	-	-	-	1	1	2	1	-	1	3	3	-	1	1
Saint Lucia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Saudi Arabia	1	1	1	1	6	6	6	5	12	20	6	10	13	7	8
Senegal	-	-	-	-	-	2	3	2	-	1	-	-	-	2	3
Serbia	-	1	1	8	16	19	37	48	69	54	53	82	58	58	33
Sierra Leone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Singapore	3	13	15	26	30	54	46	65	51	72	57	51	72	72	64
Slovakia	5	13	21	35	26	40	88	100	104	101	98	124	101	90	75
Slovenia	2	5	7	13	12	13	18	13	18	12	23	22	22	23	10
South Africa	15	26	35	68	90	108	138	123	136	138	113	156	123	135	95
Spain	28	64	79	128	183	216	308	295	351	368	367	404	438	443	387
Sri Lanka	-	-	-	-	1	-	1	1	1	-	5	4	3	4	2
Sudan	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	1	1
Swaziland	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Sweden	19	36	45	80	108	130	169	169	188	173	176	152	161	166	128
Switzerland	25	43	49	78	87	93	127	109	117	116	129	118	110	125	109
Syrian Arab Republic	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Taiwan	2	13	12	40	39	80	82	109	123	116	126	125	142	142	121
Tanzania	-	-	1	1	4	3	6	4	3	8	3	4	2	2	5
Thailand	2	9	9	23	22	44	53	62	78	83	69	76	72	81	66
Togo	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Trinidad and Tobago	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Tunisia	-	2	2	5	3	8	9	7	16	12	10	6	8	4	5
Turkey	4	12	12	29	34	39	69	72	90	83	82	89	108	113	90
Uganda	-	-	1	2	5	8	7	2	2	8	4	9	3	9	7
Ukraine	2	6	7	16	35	37	79	110	133	112	120	149	140	107	84
United Arab Emirates	-	1	-	-	2	1	1	3	5	8	6	4	7	3	4
United Kingdom	40	86	97	166	214	241	329	311	362	357	384	395	437	442	352
United States	69	87	126	213	272	353	444	489	556	598	611	675	675	623	576
Uruguay	-	3	2	1	2	2	2	2	-	1	1	1	2	1	3
Uzbekistan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Venezuela	-	5	1	9	8	5	9	12	9	19	3	3	4	2	3
Vietnam	-	-	1	2	2	4	7	4	1	3	4	10	12	16	15
Virgin Islands (U.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Zambia	-	-	-	-	2	6	4	3	3	5	4	3	2	1	2
Zimbabwe	-	-	1	-	2	4	2	1	1	4	3	5	3	5	3

Fonte: *Clinicaltrials.gov*. Elaboração própria.**Nota:** Optou-se por manter o nome dos países participante em inglês, tal qual extraído do banco de registros de *Clinicaltrials.gov*.