

Registro obrigatório de teste clínico: reconstruindo a confiança pública na pesquisa médica

Trudo Lemmens
Ron A. Bouchard

Resumo: O presente artigo discute o registro obrigatório de testes clínicos. Apresenta a importância do mesmo para os indivíduos participantes das pesquisas e para a sociedade em geral, mostrando a polêmica que se cria diante de tal abordagem sob vários pontos de vista. Defende que o registro obrigatório é essencial como instrumento da renovação da credibilidade pública nas pesquisas médicas.

Palavras-chave: Registro obrigatório. Testes clínicos. Confiança pública. Pesquisas médicas.



Trudo Lemmens
professor na Faculdade de Direito e Medicina da Universidade de Toronto, (Canadá), membro do Instituto de Estudos Avançados em Princeton, professor visitante na KU Leuven e na Universidade de Otago, bolsista da Royal Flemish Academy of Belgium for Science and the Arts e membro do Comitê Consultivo da PAHO sobre Pesquisas de Saúde

Em encontro ministerial sobre pesquisa em saúde, em 2004, no México, ministros de 52 países defenderam a idéia de registro de testes clínicos e convocaram a Organização Mundial da Saúde (OMS) a desenvolver um sistema único de registro¹. Em resposta, a OMS elaborou a Plataforma de Testes Clínicos, proposta detalhada lançada em um banco de dados de registro internacional *on-line* em 2006².

A idéia de registrar testes clínicos surgiu décadas atrás e tem sido introduzida com o passar dos anos por várias organizações e agências governamentais^{3,4,5}. Porém, somente em 2004 uma polêmica pesquisa clínica criou a circunstância ideal para estabelecer o registro de testes clínicos nacionais e internacionais, de forma obrigatória e abrangente.

A discussão envolveu uma alegada omissão de resultados em diversos testes clínicos sobre o uso de paroxetina para o tratamento de depressão em crianças e adolescentes pela GlaxoSmithKline (GSK)^{6,7}. De acordo com as acusações no processo judicial, lançado pela Procuradoria Geral de Nova York, a empresa publicou seletivamente resultados positivos porém parciais de um dos testes em influente jornal de medicina, usando esta publicação para promover a prescrição fora do escopo do produto, enquanto oculta-



Ron A. Bouchard

Doutor em Eletrofisiologia da Membrana, doutorando em Direito, consultor em ciência, lei e política farmacêutica e de biotecnologia, bem como planejamento estratégico para comercialização de tecnologias inovadoras

va os resultados negativos, que indicavam o aumento do risco de danos.

O debate não é o primeiro nem será o último envolvendo publicação deturpada, omissa e atrasada de importantes dados de pesquisa, com sérias conseqüências para milhares de pacientes^{8,9}. Entretanto, a natureza pública do processo judicial, a seriedade das alegações e a clara relevância dos resultados para a saúde pública tornaram a proposta de registro “irresistível”⁶. Por iniciativa própria e como parte do acordo do processo, a GSK aceitou tornar acessíveis os dados desses testes clínicos em uma página da internet¹⁰, inspirando outras empresas a rapidamente seguir esses passos⁶.

Mais de 150 cientistas e diversas organizações envolvidas na promoção da medicina com base em evidências, também assinaram em 2005 a Declaração de Ottawa, convocando à introdução do registro obrigatório legal de todos os testes clínicos¹¹. O Comitê Internacional de Editores de Jornais de Medicina (ICMJE), uma organização de 12 jornais de medicina de maior influência no mundo, anunciou no mesmo ano que a partir de então seus membros somente considerariam para publicação estudos de pesquisa clínica que obtivessem número de registro de teste clínico, antes de inscrever os sujeitos no estudo¹². Assim, o registro de teste tem se tornado exigência para aqueles que desejam publicar sua pesquisa em um dos jornais líderes de medicina, parecendo, com isso, ter deslançado de vez. Sozinho, o registro na página do ClinicalTrials.gov, com base nos Estados Unidos da América (EUA), aumentou de pouco mais de 13.000 testes em 2004 para mais de 40.000 em junho de 2007¹³, enquanto o registro internacional da OMS assinalava acima de 12.000 entradas em junho de 2007.

Registro de testes clínicos: o que é?

A Plataforma de Testes Clínicos da OMS define teste clínico como *qualquer estudo de pesquisa que de maneira prospectiva designe participantes humanos ou grupos de seres*

*humanos para avaliar efeitos e resultados de uma ou mais intervenções relacionadas à saúde*². O processo de registro envolve a designação de um único número para o protocolo de testes clínicos, detalhe tornado público em um registro central, disponibilizado, juntamente com outros aspectos da pesquisa, no início do teste¹⁴.

A plataforma da OMS dispõe de um único identificador global, com ligações para registros nacionais certificados, além de um portal de pesquisa centralizado que pode ser acessado livremente. O sistema de registro da OMS é baseado em um *conjunto mínimo de dados* de 20 itens (p. 58). As vantagens do registro internacional da OMS incluem: igual acesso a dados pelos patrocinadores, pesquisadores, reguladores e público em geral; uso livre dos programas da plataforma e do proprietário específico, de acordo com o patrocinador; registro de dados uniformes por meio dos registros nacionais certificados nas respectivas jurisdições nacionais e patrocinadores, bem como maior transparência e responsabilidade, em comparação com registros organizados pelos patrocinadores.

Apesar dessas vantagens, os representantes da indústria se opuseram ao registro obrigatório de todos esses itens propostos pela OMS, alegando que isto viria a ferir a concorrência de mercado e reduzir a inovação^{15,16,17}. Sugeriram que cinco desses 20 itens (título científico oficial, intervenções, resultado principal, resultados-chave secundários e tamanho da amostra-alvo) deveriam ter sua divulgação postergada, expressando preocupação quanto à proteção da pro-

priedade intelectual e à redução da competitividade. Outros argumentaram que sem esses cinco itens a informação do teste se tornaria sem sentido¹⁸.

Fundamentos da política pública e ética nos registros de testes

A pesquisa envolvendo seres humanos baseia-se em grande parte no altruísmo e depende da confiança dos participantes em sua contribuição para o bem público¹². Discussões, como a mencionada anteriormente, têm levado a desconfiança pública tanto em relação às empresas farmacêuticas quanto às empresas de pesquisa médica e governos locais, que geralmente confiam na auto-regulamentação da indústria e nas parcerias público-privadas^{7,19}.

Pesquisas recentes indicam que somente 25% dos estadunidenses pensam que a indústria farmacêutica esteja fazendo um bom trabalho, percentual que equivale a sua opinião sobre a indústria do tabaco^{20,21}. Nesse contexto, o registro de teste pode ser visto como parte de um esforço crucial para restaurar a confiança pública na pesquisa médica^{22,23}. Constitui um convite público para maior fiscalização e controle da publicação de resultados de pesquisa e como uma declaração de que quando se trata de segurança para consumidores e pacientes, nada deverá permanecer oculto sob o véu do sigilo governamental ou corporativo.

O registro obrigatório também pode ser relacionado ao estabelecimento de obrigações morais em pesquisas envolvendo seres humanos. A participação na pesquisa é valorizada pelos

participantes como um serviço público^{12,24}. Eles esperam que a informação reunida por meio de sua participação contribua para o progresso científico. Esta é a razão que influencia as diretrizes de ética ou declarações, tais como a Declaração de Helsinki²⁵ e o Código de Nuremberg²⁶, para que exijam que o projeto e o propósito dos estudos envolvendo seres humanos estejam publicamente disponíveis e que os direitos dos participantes do teste sejam precedentes tanto sobre interesses científicos quanto comerciais¹⁴. Conforme observado pela ICMJE, os participantes de pesquisa *merecem saber que a informação advinda de seu altruísmo é parte de registro público disponível para orientar decisões sobre cuidados ao paciente, e são dignos, ainda, de saber as decisões sobre os cuidados que recebem, em todas as evidências, não somente os testes que os autores decidirem informar e que os editores de jornais decidirem publicar*²⁷. Assegurar aos sujeitos de pesquisa que sua participação trará benefício público deverá estimular também o compromisso para com a pesquisa²⁸.

O registro de teste promove ainda transferência de conhecimento. A discrepância entre a informação reunida em testes clínicos e os resultados informados tem sido longamente reconhecida^{5,29}. O registro obrigatório aumenta a disseminação de informações clínicas importantes entre médicos, pesquisadores, órgãos governamentais e o público em geral. Incrementa a troca de informações, por exemplo, entre a indústria de base, pesquisadores acadêmicos e pesquisadores que alertam a respeito de lacunas na base de conhecimento²⁸.

Facilita também a criação e transferência de conhecimento no próprio setor de desenvolvimento e inovação de drogas³⁰, permitindo, por fim, *a pesquisa dentro da pesquisa*, tanto da perspectiva clínica quanto da perspectiva de estudos em ciência e tecnologia²⁸.

De uma perspectiva regulamentar, a contribuição mais importante do registro obrigatório é permitir à comunidade científica e órgãos governamentais melhor controle dos vieses em projetos em teste clínico e em sua publicação^{5,14,23,31}. O viés de projeto ocorre quando um teste é projetado com alto grau de probabilidade de ser positivo; por exemplo, por meio de seleção cuidadosa dos indivíduos submetidos aos testes clínicos. O viés de publicação se refere à prática pela qual os estudos que dispõem de resultados desfavoráveis ou negativos não são publicados ou são distorcidos pela seleção de dados.

Um viés pode ocorrer em razão dos jornais terem menor interesse na publicação de resultados negativos de determinada pesquisa. Como destacado em várias polêmicas, é possível que a ocorrência desse tipo de viés seja parte também de uma estratégia comercial para ocultar resultados que não apóiem o requerimento de aprovação de novas drogas ou que enfraqueçam a eficácia ou segurança de um produto existente⁵. O registro de teste clínico permite que a comunidade científica examine minuciosamente quais estudos têm sido propostos, se o projeto parece apropriado, quantos pacientes foram recrutados, quais eram os resultados pretendidos e se os estudos parecem relatados na íntegra.

O registro obrigatório também pode contribuir para a eficiência econômica e científica na pesquisa clínica. Ele pode reduzir o risco para os sujeitos envolvidos na pesquisa, evitando duplicação desnecessária de esforços para minimizar situações nas quais danos aos indivíduos não têm sido informados^{14,18}, enquanto também encoraja a replicação e confirmação de resultados²⁸. Em nível global, a divulgação pública da existência de certos testes facilita tanto a colaboração internacional entre pesquisadores, quanto o recrutamento para testes clínicos, o que serve para aumentar a taxa de sucesso dos testes²⁸. É interessante assinalar que em uma das reuniões da Plataforma de Testes Clínicos da OMS os advogados dos pacientes sugeriram que um registro central internacional promoveria a participação nos testes, ao disponibilizar informação àqueles pacientes que desejam viajar para participar de testes clínicos.

Finalmente, o registro também ajudaria órgãos de fundo local e internacional a obter os recursos onde mais precisam, provavelmente atuando de maneira efetiva nesse sentido²⁸. O registro internacional bem coordenado ajudará os governos locais a melhor gerenciar e monitorar os programas de pesquisa clínica implementados e a proteger as populações vulneráveis sujeitas ao teste^{14,18}, particularmente naqueles de países com poucos recursos, bem como nos com pouca ou nenhuma regulamentação de pesquisa.

Evidencia-se, portanto, que a divulgação propiciada pelo registro de testes clínicos promove confiança pública, a transparência na pesquisa

e a transferência de conhecimento, em respeito aos sujeitos envolvidos, facilitando ainda a própria condução dos testes clínicos. Em decorrência, qualquer exceção a esse princípio de divulgação extensiva da informação de pesquisa deveria ser justificada por considerações igualmente fundamentadas, importantes e urgentes: quais são as preocupações sobre o registro obrigatório e se tais considerações superam o interesse público no registro de teste?

Registro, direitos de propriedade intelectual e interesses competitivos

Preocupações de patente

A indústria farmacêutica argumenta que a divulgação pública da informação solicitada na Plataforma de Testes Clínicos da OMS enfraquece a requisição potencial de patente. Mas, quando um produto novo é submetido a testes clínicos, em geral se encontra protegido por patente. Isso vale também para o “novo uso” de um produto anteriormente registrado. Requisições de patente são registradas assim que é estabelecida a expectativa de que um novo composto ou um novo uso possa ser patenteável, e isto geralmente ocorre logo no começo do processo de desenvolvimento da droga, anos antes que ocorra o teste clínico. Da mesma forma, o requerimento para uma patente de novo uso deve ser feito tão logo haja uma expectativa realista de que essa nova indicação para o produto seja patenteável, novamente muito antes que seja submetido a teste clínico.

De fato, a existência de proteção de patente para novos produtos e novos usos enfraquece os

argumentos contra o registro detalhado e exigências de divulgação. Requerimentos de patente, em geral, contêm mais informação sobre as estratégias de desenvolvimento da droga potencial do que a informação resumida exigida para registro na atual proposta da Plataforma de Testes Clínicos da OMS. A legislação de patente de vários países, bem como o Tratado de Cooperação de Patente de 1970³², exigem, explicitamente, a publicação da requisição de patente em curto período de tempo após o registro da mesma, na maioria destas jurisdições no prazo de até 18 meses da requisição.

Ao mesmo tempo, enquanto há algumas exceções a esta exigência de publicação, o próprio sistema de patente almeja a promoção da publicidade. Assim, as informações sobre as estratégias de desenvolvimento e estratégias de novo uso potencial para drogas existentes podem ser reunidas aos poucos a partir da informação contida nas requisições de patente pelos competidores muito antes do registro do teste.

Considerações sobre vantagem competitiva

Outros tratados de exclusividade de mercado e a perda da vantagem competitiva têm sido argumentos usados para justificar a divulgação posterior de certas informações de testes clínicos em registros públicos. Durante o processo de consulta da OMS, as organizações da indústria trouxeram exemplos de situações em relação às quais alegam que os interesses comerciais estão claramente vinculados à divulgação posterior³³. Nessas circunstâncias, os re-

gistros de domínios seriam considerados *altamente proprietários*. Este seria o caso, por exemplo, de uma empresa que teste novo método de entrega para um produto patenteado e o registro permite aos competidores aprender com estes esforços, acelerando o desenvolvimento de nova distribuição de seu próprio produto competidor. A divulgação posterior protegeria o interesse da empresa, propiciando que esta entre e se estabeleça no mercado sendo o primeiro operador de determinado produto no mesmo. Outro cenário seria o da empresa que desenvolve um produto, um novo uso ou uma extensão de linha de produto já existente, que não se espera seja patenteável. Ela pode estar inclinada a testar este produto secretamente, novamente para manter potencial vantagem inicial sobre os competidores.

Outra situação similar diz respeito às drogas órfãs. Sob certos sistemas de exclusividade do mercado órfão, um inventor que tenha desenvolvido um produto para uma doença rara pode obter exclusividade de mercado, mantendo competidores fora dele por dado período. Entretanto, um competidor pode quebrar a exclusividade do mercado órfão caso apareça com um produto que seja comprovadamente superior àquele obtido com exclusividade. Neste cenário, um competidor inovador tem interesse financeiro em permanecer à frente dos demais, que precisam estar dispostos a tentar desenvolver um produto superior na mesma classe.

Uma série de argumentos pode ser colocada frente à reivindicação de que estes cenários justificam a divulgação posterior. Primeira-

mente, é válido apontar que a *inteligência competitiva* atualmente dispõe de informação sobre os desenvolvimentos estratégicos dos competidores. Os patrocinadores farmacêuticos reúnem agressivamente sua própria inteligência competitiva e utilizam as diligências dos grupos de defesa de pacientes e pacientes individuais, que buscam testes envolvendo terapias potencialmente capazes de salvar vidas. Essa inteligência competitiva das empresas pode ter se tornado mais fácil de acumular em razão dos vínculos próximos entre diversos grupos de defesa de pacientes e a indústria³⁴. Um segundo argumento considerado é que quando os sujeitos de pesquisa são recrutados em testes clínicos há obrigação ética e legal de obter o consentimento informado, o que exige que os pacientes recebam informações detalhadas, razoáveis e significativas sobre o estudo. Reunir informação de teste clínico por intermédio de sujeitos de pesquisa, mais do que por meio de um registro, pode consumir mais tempo, mas não é impossível para uma indústria rica em recursos.

Outro argumento para discussão é que, mesmo se o acesso aos dados do registro afetar um teste em particular, dando vantagem competitiva de uma empresa sobre outra, a mais antiga se beneficiará em outras circunstâncias do regime de divulgação total. Ao longo do tempo, o campo de jogo será estabelecido e a concorrência vai simplesmente recomeçar como numa fase mais precoce. O quarto argumento mostra o seguinte: a reivindicação geral de que isto enfraquecerá o interesse da empresa no refinamento e inovação de seus produtos permanece muito especulativa. Especulação sobre os danos

potenciais aos interesses econômicos é uma base fraca para políticas públicas que almejam a proteção como um importante interesse público.

No contexto de drogas órfãs, ainda mais do que em outros cenários, o interesse público parece ser dificultado pela divulgação total do estudo. De fato, a saudável e benéfica competição do mercado será estimulada pelo registro de todos os componentes de teste. Tanto melhor se um inovador competitivo desejar investir no desenvolvimento de um produto superior, pois arcará com o risco de que suas tentativas em desenvolver tal produto poderão falhar. Além disso, conforme discutido em relação ao cenário anterior, é mais provável que, de qualquer forma, a divulgação de aspectos básicos dos testes clínicos já tenha ocorrido.

O risco de perda da vantagem competitiva e a natureza especulativa do impacto das estratégias de desenvolvimento de drogas inovadoras devem ser ponderados frente à relevância do acesso público aos dados importantes do teste clínico. Enquanto o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos for tão desejável quanto valioso, parece difícil defender a reivindicação de que é mais importante suprimi-los para evitar riscos, aparentemente limitados e indefinidos, do que disponibilizá-los em um registro total, que possa fomentar a transparência e o compartilhamento de informação. Disponibilizar informação adequada sobre testes clínicos para indivíduos envolvidos em pesquisa é mais do que relevante, constitui obrigação legal e ética inevitável.

Registrar informação básica de teste clínico é apenas um passo adicional e deve ser visto

como uma obrigação moral geral em relação ao público e em torno do objetivo da pesquisa responsável e transparente, cuja integridade e reputação são crescentemente desafiadas. É válido apontar, também, que o Acordo sobre Aspectos Comerciais Relacionados dos Direitos de Propriedade Intelectual (Acordo Trips), explicitamente, permite aos estados divulgar informação comercial de empresas farmacêuticas em razão dos interesses da saúde pública³⁵. Isto mostra o reconhecimento internacional sobre o fato de que os interesses da saúde pública superam os comerciais.

Estes argumentos sustentam a posição da Plataforma de Testes Clínicos da OMS, de que a divulgação total desses dados mínimos no momento do registro é essencial. Mas, mesmo considerando que a divulgação total desse mínimo conjunto de dados seja um primeiro e importante passo na promoção da integridade e transparência da pesquisa clínica, isto também não pode ser considerado uma panacéia.

Limites do registro de testes

Um dos limites mais significativos da proposta de registro de testes clínicos da OMS é a falta de controle sobre a execução direta: a OMS não possui jurisdição para sancionar ou reforçar diretamente o registro. Este cenário é análogo àquele instaurado pelos instrumentos internacionais, as chamadas *quase leis*, tais como as firmadas no âmbito das Nações Unidas (ONU), Organização Mundial do Comércio (OMC) ou Organização Mundial de Propriedade Intelectual, que dependem das então

chamadas medidas de conformidade internas, as *leis leves*, para garantir a conformidade pelos estados-membro na implementação das mesmas.

A experiência com o banco de dados estadunidense, ClinicalTrials.gov, indica o que acontece se não houver penalidade concreta ligada ao registro. Enquanto, em 1997, a US FDA Modernization Act (Lei de Modernização da Administração de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos)³⁶ exigia que os testes de todas as condições graves e ameaçadoras da vida fossem registrados no banco de dados do ClinicalTrials.gov, análises detalhadas indicaram que significativo número de indústrias patrocinadoras não estava em conformidade com essa exigência^{37,38,39}.

Para apoiar a iniciativa da OMS, agências de fomento, centros acadêmicos, organizações filantrópicas e patrocinadores industriais deveriam desenvolver mecanismos de conformidade estrita. O registro deveria ser imposto como exigência para a aprovação da ética na pesquisa. Os grupos de defesa dos pacientes poderiam anexar o registro como condição ao apoio e ao anúncio dos testes clínicos. A melhor estratégia seria por intermédio dos governos locais, que têm controle sobre os registros primários e poderiam delegar a seus órgãos de governo a atribuição legal necessária para reforçar a conformidade por meio de sanções. Dada a preocupação da indústria a respeito da vantagem competitiva, parece particularmente importante assegurar às empresas farmacêuticas que o campo de competição está preservado por meio da garantia de conformidade às

exigências de registro. As leis e regulamentos locais e o controle do Estado podem fazer isso.

Mesmo considerando que esse mínimo conjunto de dados definidos pela OMS esteja além da informação exigida em relação a vários outros registros, críticas têm sido feitas a essa iniciativa, considerando que disponibiliza informação insuficiente. A Declaração de Ottawa, por exemplo, propõe que os dados de registro incluam informação total sobre o protocolo e formulários de consentimento, detalhes da aprovação do comitê de ética além de outras informações do projeto de teste¹⁸.

De fato, o registro do conjunto de dados na plataforma da OMS não resolverá todos os problemas associados à manipulação dos resultados de testes⁴⁰. Ele não é claro a respeito da precisão dos dados de registro que não são pré-revisados, bem como em relação à validade científica das análises estatísticas e interpretações que poderiam ser validadas pela informação gerada a partir de registros ou recursos existentes. O sistema de registro não atenua as preocupações associadas com o fato de que os patrocinadores, com indiscutíveis interesses comerciais, ainda controlam como a pesquisa é projetada, como os indivíduos são recrutados, como os dados são coletados e como os resultados são apresentados^{7, 41}.

Em paralelo, a OMS não dispõe de pessoal de registro ou pesquisadores com acesso aos protocolos ou dados brutos, o que dificulta significativamente a revisão científica, independente do conjunto de informações disponibilizadas no

banco de dados. Sem a capacidade de revisar de maneira independente e validar essas entradas, a informação seletiva dos resultados de testes ainda pode ocorrer. Faz-se necessário considerar que os princípios básicos da medicina com base nas evidências exigem revisão do projeto de estudo e da qualidade, além de outros dados científicos relevantes, antes das conclusões de um único estudo⁴².

Finalmente, o sistema de registro de testes clínicos da OMS não impõe a informação de resultados. Ele permite que público, pesquisadores e órgãos governamentais saibam que a pesquisa está sendo ou foi empreendida, o que facilita minucioso exame posterior e o questionamento quando as publicações forem liberadas. Mas isso não dá acesso direto aos resultados finais. Diversas organizações influentes têm pedido a divulgação pública dos resultados, de maneira análoga ao registro de testes clínicos, incluindo o Instituto de Medicina dos EUA, o ICMJE e vários pesquisadores^{12,40,43}. Conforme observado pelo ICMJE em sua mais recente declaração sobre o registro obrigatório¹³, o clima para o registro de resultados provavelmente mudará dramaticamente e de maneira imprevisível nos próximos anos, mas é correto prosseguir, de alguma forma, com essa iniciativa.

A OMS reconhece que este é o próximo passo importante na promoção da integridade das pesquisas. Para tanto, criou o Grupo de Estudos sobre a Informação de Descobertas dos Testes Clínicos, que busca desenvolver critérios e padrões para divulgar resultados⁴⁴. Esta nova iniciativa constituirá outro avanço importante

para tornar a pesquisa clínica mais confiável e fidedigna. Entretanto, a informação de resultados somente terá sucesso se um sistema de registro obrigatório, abrangente e coerente estiver em vigor.

Dessa forma, parece crucial que os governos locais, organizações profissionais, indústria e pesquisadores se comprometam com tal sistema de registro e apoiem totalmente a OMS nestes esforços.

20 dados propostos pela OMS para o acesso à saúde

Item	Definição / Explicação
1. Registro principal e ID do teste	Nome do registro principal e o número único de ID designado pelo registro principal para este teste
2. Data do registro no registro principal	Quando o teste foi oficialmente registrado no registro principal
3. Números de ID secundários	Outros números de identificação e emissão de autoridades além do registro principal, caso haja. Inclui o nome do patrocinador e número do teste emitido do patrocinado (por exemplo, número do protocolo), caso disponível. Também inclui outros registros de teste que tenham emitido um número de ID para este teste. Não há limite no número de números de ID secundários que podem ser dispostos
4. Fonte(s) de apoio monetário ou material	Fonte(s) principal(is) de apoio monetário ou material para o teste (por exemplo, agência de custeio, fundação, empresa)
5. Patrocinador principal	Indivíduo, organização, grupo ou outra entidade legal que tenha responsabilidade pelo início, gerenciamento e/ou financiamento de um estudo. O patrocinador principal é responsável pela garantia de que o teste seja adequadamente registrado e pode ser ou não o responsável principal do custeio
6. Patrocinador(es) secundário(s)	Indivíduos, organizações ou outras pessoas legais adicionais, caso haja, que tenham concordado com o patrocinador principal em tomar as responsabilidades pelo patrocínio. Um patrocinador secundário pode ter concordado em: <ul style="list-style-type: none"> tomar todas as responsabilidades pelo custeio junto com o patrocinador principal; ou

	<ul style="list-style-type: none"> • formar um grupo com o patrocinador principal, no qual as responsabilidades do patrocínio sejam alocadas entre os membros do grupo; ou agir como o representante legal do patrocinador em relação a alguns ou todos os locais de teste; ou • tomar a responsabilidade pela precisão da informação do registro do teste enviado
7. Contato para as questões públicas	Endereço de correio eletrônico, número de telefone ou caixa postal do contato que responderá a questionamentos gerais, incluindo informações sobre a situação atual do recrutamento
8. Contato para as questões científicas	Endereço de correio eletrônico, número de telefone ou caixa postal e afiliação da pessoa para contato dos questionamentos científicos sobre o teste (por exemplo, investigador principal, diretor médico empregado pelo patrocinador). Para um estudo de múltiplos centros, insira a informação de contato para o investigador principal ou o diretor científico geral
9. Título público	Título pretendido para o público leigo em linguagem facilmente entendida
10. Título científico	Título científico do estudo conforme aparece no protocolo submetido para o custeio ou revisão ética. Inclui o acrônimo do teste, caso disponível
11. Países de recrutamento	Os países dos quais os participantes serão, ou se pretende que sejam, ou tenham sido recrutados
12. Condição(ões) de saúde ou problema(s) estudado(s)	Condição(ões) principal(is) de saúde ou problema(s) estudado(s) (por exemplo, depressão, câncer de mama, erro de medicação). Se o estudo é conduzido em voluntários humanos saudáveis pertencendo à população-alvo da intervenção (por exemplo, intervenções de triagem ou preventiva), insira a(s) condição(ões) em particular de saúde ou problema(s) sendo prevenido(s). Se o estudo é conduzido em voluntários humanos saudáveis não pertencentes à população-alvo (por exemplo, estudo preliminar de segurança), uma palavra-chave adequada será definida para que os usuários selecionem
13. Intervenção(ões)	Insira um nome específico da(s) intervenção(ões) e o comparador de controle irá estudá-lo. Utilize o nome não-proprietário interna-

	<p>cional, se possível (que não sejam marcas/nomes comerciais). Para uma droga não registrada, o nome genérico, nome químico ou número de série da empresa é aceitável. Se a intervenção consistir de diversos tratamentos separados, liste-os todos em uma linha separada por vírgulas (por exemplo, “dietético com baixa gordura, exercício”). A(s) intervenção(ões) de controle é/são a(s) intervenção(ões) contra a(s) qual(is) a intervenção do estudo é avaliada (por exemplo, placebo, sem tratamento, controle ativo). Se um controle ativo é usado, certifique-se de inserir o(s) nome(s) daquela intervenção ou inserir “placebo” ou “sem tratamento”, conforme aplicável. Para cada intervenção, descreva outros detalhes da intervenção conforme aplicável (dose, duração, modo de administração etc.)</p>
14. Inclusão-chave e critérios de exclusão	<p>Critérios de inclusão e exclusão para seleção de participantes, incluindo idade e sexo</p>
15. Tipo de estudo	<p>Um estudo de braço único é aquele no qual todos os participantes são dados a mesma intervenção. Os testes nos quais os participantes são designados a receber uma das duas ou mais intervenções NÃO são estudos de braço único. Testes cruzados NÃO são estudos de braço único. Um teste é aleatório caso os participantes sejam designados para grupos de intervenção utilizando um método baseado em sorte (por exemplo, tabela de números aleatórios, seqüência aleatória gerada por computador, minimização, aleatoriedade adaptativa)</p>
16. Data da primeira inscrição	<p>Caso o teste tenha sido registrado após o recrutamento do primeiro participante, registre a real data antecipada de inscrição do primeiro participante</p>
17. Tamanho da amostra-alvo	<p>Número de participantes que este teste planeja inscrever</p>
18. Situação do recrutamento	<ul style="list-style-type: none"> • Pendente: participantes que ainda não foram recrutados ou inscritos em qualquer local • Ativo: participantes que estão sendo atualmente recrutados e inscritos • Interrupção temporária: há uma interrupção temporária de recrutamento e inscrição • Fechado: participantes que não estão sendo mais recrutados ou inscritos

<p>19. Resultado(s) principal(is)</p>	<p>Resultados são eventos, variáveis ou experiências mensurados em razão de acreditar-se que possam ser influenciados pela intervenção. O resultado principal deve ser o resultado usado nos cálculos do tamanho da amostra ou usado(s) para determinar os efeitos da(s) intervenção(ões). Insira os nomes de todos os resultados principais no teste, bem como o(s) ponto(s) no tempo de interesse principal. Seja tão específico quanto possível com a métrica usada (por exemplo, “% com pontuação de depressão de Beck > 10” mais do que apenas “depressão”). Exemplos: nome do resultado: todas as causas de mortalidade; pontos no tempo: 5 anos; ou nome do resultado: média da pontuação de depressão de Beck; ponto no tempo: 18 semanas</p>
<p>20. Resultados secundários-chave</p>	<p>Resultados secundários são eventos, variáveis ou experiências de interesse secundário ou mensurados em pontos no tempo do interesse secundário. Um resultado secundário pode envolver o mesmo evento, variável ou experiência como o resultado principal, mas mensurado em pontos no tempo além daqueles do interesse principal (por exemplo, resultado principal: todas as causas de mortalidade em 5 anos; resultado secundário: todas as causas de mortalidade em 1 ano, 3 anos), ou pode envolver um evento, variável ou experiência diferente em conjunto (por exemplo, resultado principal: todas as causas de mortalidade em 5 anos; resultado secundário: taxa de hospitalização em 5 anos). Insira o nome do(s) ponto(s) no tempo para todos os resultados secundários de importância clínica e / ou científica. Seja tão específico quanto possível com a métrica usada (por exemplo, “% com pontuação de depressão de Beck > 10” mais do que apenas “depressão”). Exemplos: nome do resultado: todas as causas de mortalidade; pontos no tempo: 6 anos, 1 ano; ou nome do resultado: média de hemoglobina glicosilada A1C; ponto no tempo: 4 a 8 semanas</p>

Última atualização: Julho de 2007. Disponível em: http://www.who.int/ictcp/data_set/en/index.html

Nota: este artigo foi editado com exclusividade para a *Revista Bioética* a partir de tradução permitida pelos autores e editores, solicitada pela organizadora do Simpósio Corina Bomtempo Duca de Freitas, de capítulo do livro *Global Forum Update on Research for Health. Volume 4. Equitable access: research challenges for health in developing countries.*

2007, *Global Forum for Health Research and Pro-Brook Publishing Limited, 180 pages. (English) ISBN 978-2-940401-01-7.* Lemmens T, Bouchard RA. Mandatory clinical trial registration: rebuilding public trust in medical research. In: *Global Forum Update on Research for Health.*, Vol. 4 p. 40-6. Disponível em: www.globalforumhealth.org.

Agradecimentos

A pesquisa para este artigo [originalmente capítulo de livro] foi custeada pelo Genome Canada por meio do Genomic Institute, pela Gênome Québec, do Ministère du Développement Économique et Regional et de la Recherche du Québec e o Ontario Cancer Research Network, como parte do projeto Arctic. Ron Bouchard também recebeu apoio do CIHR Health Law & Policy Program e do Lupina Foundation Comparative Program in Health and Society no Munk Center for International Studies. Os autores agradecem a Michelle Jackson por seu trabalho.

Resumen

Registro de teste clínico obligatorio: reconstruyendo la confianza pública en la investigación médica

El presente artículo discute el registro obligatorio de testes clínicos. Presenta la importancia de este registro para los individuos participantes de investigaciones y para la sociedad en general, apuntando la polémica que se hay criado frente a tal propuesta en varios puntos de vista. Entretanto é defendido que el registro obligatorio sea esencial como instrumento da renovación de la confianza pública en la credibilidad de investigaciones médicas.

Palabras-clave: Registro obligatorio. Testes clínicos. Confianza pública. Pesquisas médicas.

Abstract

Mandatory clinical trial registration: rebuilding public trust in medical research

The following article discusses the mandatory clinical trials registration. It shows the importance of this registration for subjects participants researches and for society in general, showing a controversy that is created around such an approach in many respects. However it is argued here that the mandatory registration is essential as a tool of the renewal of public confidence in the credibility of medical researches.

Key words: Mandatory registration. Clinical trials. Public confidence. Medical researches.

Referências

1. World Health Organization (WHO). Ministerial Summit on Health Research, 2004. Online: <http://www.who.int/rpc/summit/en/> (date accessed 21 July 2007).
2. World Health Organization (WHO) (A). International Clinical Trials Registry Platform. Online: <http://www.who.int/ictrp/about/en/> (date accessed July 21 2007).
3. Symes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinica trials. *Journal of Clinical Oncology*, 1986, vol. 4: 1529-41.
4. Dickersin K. Report from the panel on the case for registers of clinical trials at the eighth annual meeting of the society for clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1988, vol. 9: 76-81.
5. Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. *Journal of the American Medical Association* 2003; 290 (4): 516-23.
6. Rennie D. Trial registration: a great idea switches from ignored to irresistible. *Journal of the American Medical Association* 2004; vol. 292: 1359-62.

7. Lemmens T. Leopards in the temple: restoring integrity to the commercialized research scene. *Journal of Law, Medicine & Ethics* 2005; 32 (4): 641-57.
8. Angell M. *The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it.* New York: Random House, 2004.
9. Kassirer J. *On the take: how medicine's complicity with big business can endanger your health.* Oxford University Press, New York, 2004.
10. Office of the New York State Attorney General. Settlement sets new standard for release of drug information: Glaxo to establish "clinical trials register" with information on all company drugs, 2004. Online: http://www.oag.state.ny.us/press/2004/aug/aug26a_04.html (date accessed 20 May 2007).
11. Krljeza-Jeric K et al. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa Statement (part 1). *British Medical Journal* 2005; vol. 330: 956-8.
12. De Angelis CD et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *New England Journal of Medicine* 2004; 351 (12): 1250-1.
13. Laine C et al. Clinical trial registration: Looking back and moving ahead. *New England Journal of Medicine* 2007; 356 (26): 2733-4.
14. Sim I et al. Clinical trial registration: transparency is the watchword. *The Lancet* 2006; 367 (9523): 1631-3.
15. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associates. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): IFPMA comments to ICTRP consultation on delayed disclosure, 2006. Online: www.who.int/entity/ictrp/3005_IFPMA_25Jan06.pdf (date accessed 21 July 2007).
16. Krall RL, Rockhold F. More on compulsory registration of clinical trials: GSK has created useful register. *British Medical Journal*, 2005, vol. 330: 479-80.
17. Krall R, Rockhold F. Trial registration: putting principles into practice, 2005b. Online: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/330/7497/956#107176> (accessed 21 July 2007).
18. Krljeza-Jeric K. Clinical trial registration: the differing views of industry, the WHO and the Ottawa Group. *PLoS Medicine* 2005; 2 (11): 1097-8.
19. Bouchard RA. Balancing public and private interests in commercialization of publicly funded biomedical technologies: Is there a role for compulsory government royalty fees?. *Boston University Journal of Science and Technology Law* 2007; 13 (2). (forthcoming).
20. Godlee F. Winning hearts and minds. *British Medical Journal* 2005; 330:1224.
21. Burton B. Drug chiefs ponder how to improve industry's reputation. *British Medical Journal* 2005, vol. 330: 1229.
22. Kahn JP. Beyond disclosure: the necessity of trust in biomedical research. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2007, vol. 74(S2): S49-S50.
23. Irwin RS. Clinical trial registration promotes patient protection and benefit, advances the trust of everyone, and is required. *Chest* 2007;. 131 (3): 639-41.
24. Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. *Journal of the American Medical Association* 1990; 263 (10): 1405-8.
25. World Medical Association. Declaration of Helsinki, 1964 (last update 2000). Online: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm> (date accessed 21 July 2007).
26. The Nuremberg Code. *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law, 1949, n. 10, Vol. 2, pp. 181-182.* Washington, DC: US Government Printing Office. Online <http://www.hhs.gov/ohrp/references/nurcode.htm> (date accessed 21 July 2007).

27. De Angelis CD et al. Is this trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *New England Journal of Medicine* 2005; 352 (23): 2436-8.
28. Tonks A. Registering clinical trials. *British Medical Journal* 1999; 319 (7224): 1565-8.
29. Chalmers TC. Randomize the first patient! *New England Journal of Medicine* 1977, vol. 296: 107.
30. Krljeza-Jeric K. Clinical trial registration: the differing views of industry, the WHO and the Ottawa Group. *PLoS Medicine*, 2005, vol. 2 n.11, p. 1097-8.
31. Chan A-W et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized clinical trials. Comparison of protocols to published articles. *Journal of the American Medical Association*, 2005, vol. 291, n. 20, p. 2457-65.
32. Patent Cooperation Treaty 1970 (revisions 1970, 1979, 1987, 2001). Online: <http://www.wipo.int/pct/en/texts/articles/atoc.htm> (date accessed 24 July 2007).
33. Goldhammer A. PhRMA's second round comments on International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): disclosure timing, submission to the ICTRP, 2006. Online: http://www.who.int/ictrp/002-PhRMA_29March06.pdf (date accessed 21 July 2007).
34. Kent A, Mintzes B. Should patient groups accept money from drug companies? *British Medical Journal* 2007, vol. 334: 934-5.
35. World Trade Organization. Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS). Online: http://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/t_agm0_e.htm (date accessed 24 July 2007).
36. United States of America, Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. 21 USC 301 online <http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm> (date accessed 21 July 2007).
37. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration: Office of Special Health Issues 2006. FDAMA Section113: Analysis of cancer trials submitted May-July 2005. Online: <http://www.fda.gov/oashi/clinicaltrials/section113/2005statusreport/> (date accessed 20 July 2007).
38. Steinbrook R. Public registration of clinical trials. *New England Journal of Medicine*, 2004, vol. 351, n.º. 4, p. 315-7.
39. Zarin et al. Trial Registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *New England Journal of Medicine* 2005, vol. 353: 2779-87.
40. Zarin et al. Issues in the registration of clinical trials. *Journal of the American Medical Association* 2007; 297 (19): 2112-20.
41. De Angelis CD. The influence of money on medical science. *Journal of the American Medical Association* 2006; 296: 996-8.
42. Centers for Medicare & Medicaid Services Medicare Coverage Advisory Committee. Process for evaluation of effectiveness and committee operations. Online: <http://www.cms.hhs.gov/FACA/Downloads/recommendations.pdf> (date accessed 20 July 2007).
43. Committee on the Assessment of the US Drug Safety System 2006. The future of drug safety: promoting and protecting the health of the public institute of medicine. Institute of Medicine, Washington, DC, 2007.
44. World Health Organization (WHO) (B). International Clinical Trials Registry Platform: results reporting. Online: <http://www.who.int/ictrp/results/en/> (date accessed 21 July 2007).

Contato

Trudo Lemmens – trudo.lemmens@utoronto.ca