

A produção científica sobre a regulação de medicamentos sem registro no Brasil, nos Estados Unidos e na Europa

Scientific production on the regulation of unregistered medicines in Brazil, the United States, and Europe

RESUMO

Amanda dos Santos Teles
Cardoso* 

Ediná Alves Costa 

Introdução: A utilização de medicamentos sem registro aponta para uma mudança no paradigma regulatório de medicamentos inovadores ao abreviar o acesso a medicamentos ainda em fase experimental, o que também amplia incertezas quanto aos riscos relacionados ao uso desses medicamentos. Até o momento, não foram encontrados trabalhos que investigassem as tendências da produção bibliográfica sobre o tema. **Objetivo:** identificar as características das produções científicas sobre a regulação de medicamentos sem registro no Brasil, nos Estados Unidos e na Europa. **Método:** Estudo descritivo, quantitativo, análise bibliométrica, que selecionou 58 pesquisas a partir de descritores e critérios de elegibilidade nas bases SciELO, Portal Capes e *Web of Science*. Foram realizadas análises de frequências absolutas e relativas, médias das categorias elencadas no plano de análise e perfil das palavras-chave pelo VOSviewer®. **Resultados:** O interesse dos pesquisadores sobre o tema tem crescido desde 2016. A produção acadêmica concentrou-se nos Estados Unidos, em artigos originais, de baixo rigor metodológico, centrada em revistas da área médica. Alguns estudos declararam conflitos de interesse com a indústria farmacêutica. As temáticas centrais foram “aspectos da estrutura regulatória para o acesso expandido/uso compassivo” e “ética no uso de medicamentos sem registro” e as principais palavras-chave foram: acesso expandido, eficácia, segurança, COVID-19, risco, autorização emergencial, dados de mundo real. **Conclusões:** A regulação de medicamentos sem registro merece ser melhor explorada por estudos, de qualidade, na área da Saúde Coletiva, e em países do sul global, com pesquisas que se debrucem em torno da construção dos elementos da proteção da saúde individual e coletiva na regulação de medicamentos sem registro.

PALAVRAS-CHAVE: Regulação e Fiscalização em Saúde; Registro de Medicamentos; Brasil; Estados Unidos; Europa

ABSTRACT

Introduction: The use of unregistered drugs indicates a shift in the regulatory paradigm for innovative medicines by shortening access to drugs that are still in the experimental phase, which also increases uncertainties regarding the risks associated with their use. **Objective:** to identify the characteristics of scientific publications on the regulation of unregistered drugs in Brazil, the United States, and Europe. **Method:** This is a descriptive, quantitative study involving bibliometric analysis. A total of 58 studies were selected based on the descriptors and eligibility criteria from the SciELO, Portal Capes, and Web of Science databases. Absolute and relative frequency analyses, as well as averages of the categories listed in the analysis plan, and keyword profiles using VOSviewer® were performed. **Results:** Researchers' interest in this topic has been growing since 2016. Academic production was concentrated in the United States, with original articles having low methodological rigor, and focused on medical journals. Some studies declared

Instituto de Saúde Coletiva,
Universidade Federal da Bahia
(UFBA), Salvador, Bahia, Brasil

* E-mail: amanda.teles@ufba.br

Recebido: 08 dez 2023
Aprovado: 08 out 2024

Como citar: Cardoso AST, Costa EA.
A produção científica sobre a regulação
de medicamentos sem registro no
Brasil, nos Estados Unidos e na Europa.
Vigil Sanit Debate, Rio de Janeiro,
2025, v. 13: e02285.
<https://doi.org/10.22239/2317-269X.02285>



conflicts of interest with the pharmaceutical industry. The central themes were “aspects of the regulatory framework for expanded access/compassionate use” and “ethics in the use of unregistered drugs,” with the main keywords being: expanded access, efficacy, safety, Covid-19, risk, emergency authorization, and real-world data. **Conclusions:** The regulation of unregistered drugs deserves further exploration through high-quality studies in the field of Public Health, particularly in countries of the global south, with research that focuses on building elements of individual and collective health protection in the regulation of unregistered drugs.

KEYWORDS: Health Regulation and Inspection; Medication Registration; Brazil; US; Europe

INTRODUÇÃO

A utilização de medicamentos sem registro aponta para uma mudança no paradigma regulatório de medicamentos inovadores ao abreviar o acesso a medicamentos ainda em fase experimental, o que também amplia incertezas quanto aos riscos relacionados ao uso desses medicamentos¹. Esta é uma discussão relevante e um paradoxo em si, uma vez que a transformação social da molécula em medicamento decorre, no modelo tradicional, da avaliação sanitária dos riscos e benefícios desses produtos para a saúde individual e coletiva².

Em decorrência da pressão de grupos de pacientes para o acesso a medicamentos promissores, especialmente desde a epidemia do vírus imunodeficiência humana (HIV) na década de 1980, as agências reguladoras têm criado instrumentos regulatórios para permitir o acesso antecipado a medicamentos ainda sem registro sanitário, em casos de necessidades médicas não atendidas³.

O acesso a medicamentos sem registro tem acrescentado questões à tarefa regulatória, tais como: o possível descrédito da ação regulatória pelo aumento de problemas de segurança de medicamentos, dificuldades em recrutar pacientes para ensaios clínicos randomizados, interrupções no abastecimento de medicamentos para ensaios clínicos, risco de captura da instituição regulatória pela indústria farmacêutica, além da baixa percepção de risco-benefício pelo paciente^{4,5}.

Dessa maneira, considera-se que a regulação de medicamentos sem registro produz um debate que envolve a articulação internacional entre agências reguladoras e questões éticas, políticas e técnicas, capazes de influenciar os processos regulatórios adotados pelos países⁵.

Trabalhos em diferentes países têm buscado discutir a temática, que envolve disputas de interesse entre a saúde coletiva e o mercado farmacêutico^{6,7,8,9}. Por ser um tema complexo, que tem crescido em interesse na comunidade científica, questiona-se quais as principais características da produção científica sobre a regulação sanitária de medicamentos sem registro?

Até o momento não foram encontradas, na literatura científica, publicações sobre as tendências da produção bibliográfica sobre o tema. Assim, este trabalho teve por objetivo realizar uma análise bibliométrica para identificar as características das produções científicas sobre a regulação de medicamentos sem registro, considerando a existência de agências reguladoras em diferentes graus de maturidade nos países e região selecionados: Brasil, Estados Unidos e Europa.

Considera-se este estudo relevante por permitir mapear, sistematicamente, as pesquisas realizadas e identificar eventuais lacunas existentes no conhecimento sobre a temática. Adicionalmente, os resultados poderão fornecer subsídios para apoiar a formulação de políticas e tomadas de decisão regulatórias num contexto que tende à harmonização regulatória entre os países.

MÉTODO

Trata-se de uma análise bibliométrica descritiva da produção científica sobre a regulação de medicamentos sem registro no Brasil, nos Estados Unidos e na Europa.

A análise bibliométrica deriva da biblioteconomia e tem sido utilizada com frequência nas ciências da saúde¹⁰. Permite a medição de índices de produção e disseminação do conhecimento, bem como acompanhar o desenvolvimento de áreas científicas. Analisa diferentes tipos de materiais: livros, teses, artigos científicos, comunicações em atas, textos ou base de dados¹⁰. Os estudos bibliométricos podem envolver indicadores do tipo qualidade científica, impacto científico, atividade científica e associações temáticas¹⁰. Neste trabalho utilizaram-se os dois últimos indicadores.

O estudo delimitou-se ao Brasil, aos Estados Unidos e à Europa que possuem agências reguladoras pertencentes ao *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) e que são referências para a autoridade sanitária brasileira.

Foram adotados como critérios de exclusão para a pesquisa: não possuir relação com o objetivo do estudo; indisponibilidade do artigo completo; pesquisas que não envolveram o Brasil, Estados Unidos e/ou Europa; estudos clínicos; tratar-se de trabalhos com enfoques em medicamentos específicos, exceto para busca envolvendo o descritor “*emergency use authorization*”; tratar-se de discussão sobre o uso *off-label* de medicamentos ou sobre o registro acelerado de medicamentos; duplicidades; artigos no prelo; e documentos classificados como livro ou guias de agências reguladoras.

Foram coletados artigos em português e inglês disponíveis nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Portal da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e *Web of Science*, sem recorte temporal e sem a utilização de filtros.

Para a busca foram utilizados os termos “*compassionate use trials*”; “*expanded access*”; “uso compassivo”; “*emergency use*



authorizathion”; “regulatory framework”; “safety”; “early access”; “medicines”; “medicamentos”; “Brazil” e “UK” combinados de diferentes maneiras através do operador booleano “AND”. Quando necessário para delimitar a busca, foi utilizado o recurso das aspas. Exemplos de estratégia de busca na base de dados *Web of Science*: “expanded access” AND “regulatory framework” ou “early access” medicines AND “UK”. Os descritores foram definidos com base no dicionário de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e nas palavras-chave mais empregadas pela literatura científica.

A princípio, o uso do descritor “UK”, sigla em inglês de Reino Unido, teve o objetivo de coletar dados referentes à produção científica sobre a regulação de medicamentos sem registro no Reino Unido. Entretanto, devido ao maior quantitativo de artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade a partir deste descritor referir-se à Europa, direcionou-se a análise para a região europeia.

Na triagem dos artigos, buscou-se identificar os descritores nos títulos e nos resumos, bem como os critérios de inclusão e exclusão. Após a depuração de artigos em dissonância com o objetivo do trabalho, foi realizada a leitura flutuante dos artigos selecionados após a triagem, o que conduziu à exclusão de outros artigos, também dissonantes com os critérios de elegibilidade. Ambas as etapas, triagem e leitura flutuante, foram realizadas pela primeira autora. A Figura 1 sistematiza o processo de seleção dos artigos para a análise bibliométrica.

Utilizou-se uma matriz de extração dos dados para a análise bibliométrica, criada por meio do programa *Microsoft Office Excel*[®], versão 2019, contendo as seguintes categorias: ano de

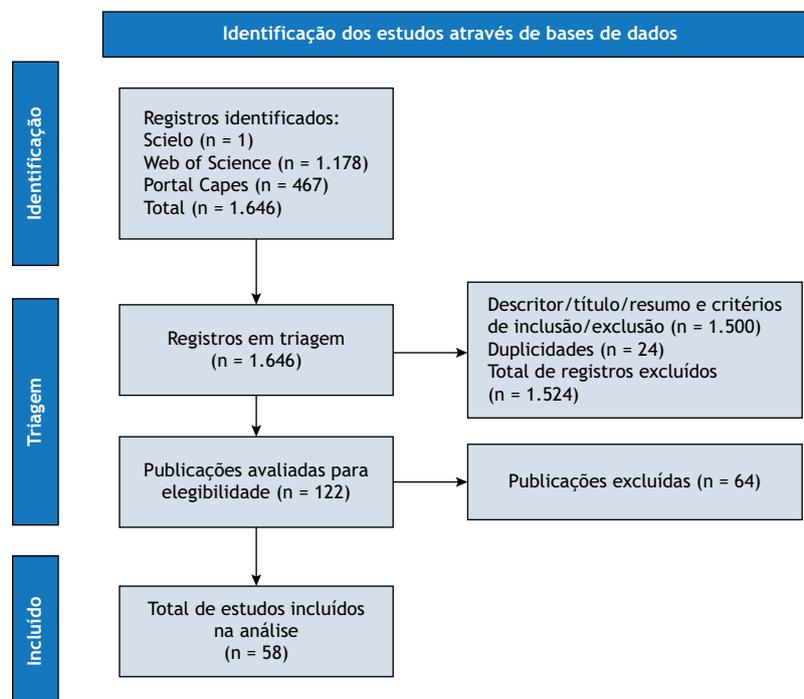
publicação; tipo de publicação; área de conhecimento relacionada ao artigo; periódico; região da afiliação dos autores; país do estudo; tipo de pesquisa/metodologia; enfoque temático da publicação. A classificação do tema de cada publicação foi definida a partir dos objetivos e/ou resumos de cada pesquisa. A coleta foi realizada nos meses de janeiro e fevereiro de 2023.

Para a análise descritiva quantitativa foram calculadas as frequências absolutas, relativas e médias dos dados relacionados às categorias utilizadas.

O programa *VOSviewer*[®] foi utilizado para descrever as principais palavras-chave relacionadas ao tema regulação de medicamentos sem registro neste estudo. Para estabelecer este panorama geral, foi utilizada a busca feita na base de dados *Web of Science*, compatível com o referido programa, por corresponder à base com o maior número de artigos identificados e coletados.

Para definir a área de conhecimento de cada artigo, foi necessário examinar o escopo das revistas científicas nos respectivos sítios eletrônicos. O conjunto das áreas foi disposto conforme a classificação definida pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Sinaliza-se que os artigos classificados pelos periódicos como “Pesquisa ética”, “Relatório analítico” e “Informe especial” foram categorizados neste estudo como “Outros”, por não se enquadrarem nas demais classificações (artigo original, artigo de revisão, artigo de opinião e editorial), de acordo com a especificação dada pelo periódico.



Fonte: Adaptado do Fluxograma PRISMA 2020¹¹.

Figura 1. Fluxograma do processo de identificação e seleção das publicações científicas incluídas na análise bibliométrica da regulação de medicamentos sem registro no Brasil, Estados Unidos e Europa.



RESULTADOS

Para a análise bibliométrica foram selecionados 58 artigos científicos. Trinta e quatro artigos foram oriundos da base de dados da *Web of Science*, 23 foram coletados pelo Portal Capes e apenas um pela plataforma SciELO. O quantitativo e o ano das publicações científicas identificadas neste estudo são apresentados na Figura 2.

O estudo bibliométrico demonstrou que as primeiras publicações sobre a temática surgiram a partir de 2008 e se mantiveram constante e variável no quantitativo, exceto nos anos 2012 e 2013. Nesses anos os artigos podem ter sido suprimidos pelos critérios de inclusão/exclusão utilizados no estudo.

Observou-se uma média de 4,5 artigos por ano, bem como uma intensificação das publicações nos anos 2016 e 2017 e a partir de 2020. Frisa-se que parte das produções científicas encontradas a partir do ano de 2020 (n = 10) discutiu o acesso a medicamentos sem registro a partir de instrumentos regulatórios destinados a emergências de saúde pública, em decorrência da pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)^{12,13,14}.

Os tipos de publicações mais frequentes foram os artigos originais (n = 23; 39,65%) e de opinião (n = 18; 31,03%). Outros tipos de publicações encontradas foram artigos de revisão (n = 11; 18,96%), editoriais (n = 2; 3,45%) e artigos categorizados como “Outros” (n = 4; 6,89%).

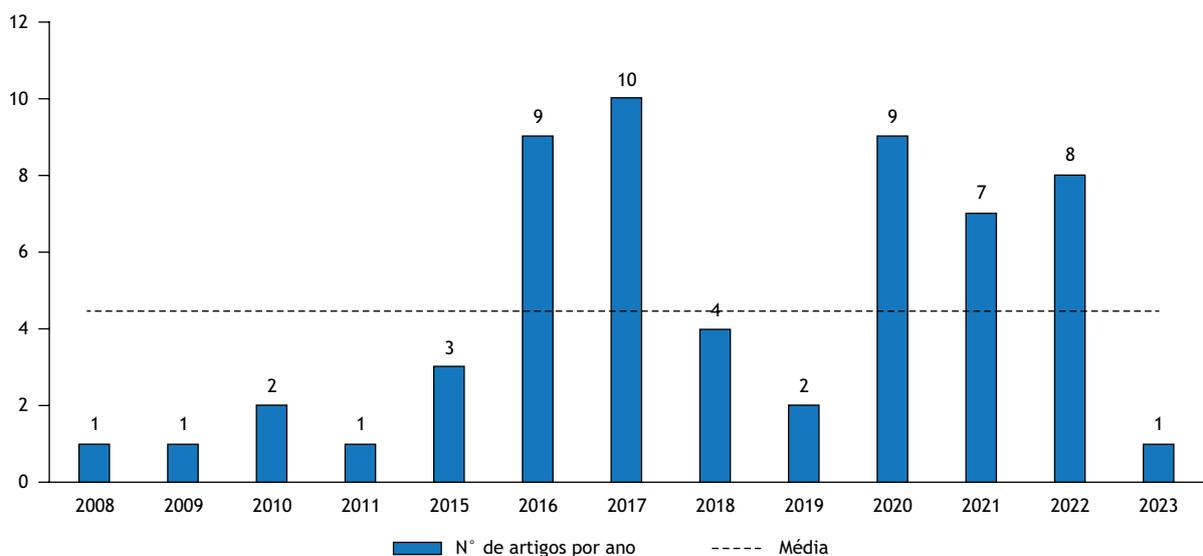
Nas publicações selecionadas, a temática da regulação de medicamentos sem registro foi discutida predominantemente nos Estados Unidos (n = 36) e, em seguida na Europa (n = 12). Somente quatro artigos incluíram o Brasil e tiveram como enfoque a segurança no uso de medicamentos sem registro¹⁵, aspectos da ação regulatória no acesso a medicamentos sem registro¹³ e aspectos da estrutura regulatória para o acesso a medicamentos sem registro^{7,16}.

Os Estados Unidos revelaram-se como a principal região de afiliação dos autores que publicaram sobre o tema (n = 27), seguido pelo Reino Unido (n = 7).

A maioria dos artigos não descreveu o tipo de pesquisa e, em geral, não apresentaram metodologia (n = 38; 65,52%). Pelo que foi possível identificar por meio da leitura dos trabalhos, a maior parte tratava-se de estudos descritivos (n = 16; 27,59%); dois artigos foram definidos pelos autores como estudos transversais (3,45%) e uma publicação correspondia a uma revisão sistemática (1,72%).

Destaque-se que seis publicações, representando 10% dos artigos coletados, declararam conflitos de interesse com a indústria farmacêutica. Duas, publicadas em revistas e anos diferentes, relataram a mesma experiência piloto na temática “Uso de avaliação externa para a promoção do acesso a medicamentos sem registro”^{17,18}.

Os objetivos das pesquisas que declararam conflitos de interesse com a indústria farmacêutica foram: 1) “apresentar oito fatores-chave de estrutura regulatória para facilitar o acesso de pacientes ao uso compassivo de medicamentos”¹⁹; 2) “apresentar uma nova estratégia de determinada indústria para a utilização de informações coletadas no reabastecimento do uso compassivo de medicamentos como fonte de dados do mundo real sobre a eficácia de medicamentos”²⁰; 3) “apresentar o piloto de uma parceria entre uma indústria farmacêutica e uma escola de medicina para estabelecer e avaliar o uso de um comitê independente, externo e especializado na garantia do acesso compassivo a medicamentos experimentais de modo transparente, justo, benéfico, baseado em evidências e centrado no paciente”¹⁷; 4) “apresentar um piloto de uma parceria entre uma indústria farmacêutica e uma universidade de medicina para formar um comitê consultivo de uso compassivo e fornecer recomendações sobre acesso a medicamentos oncológicos”¹⁸; 5) “discutir o impulso de resgatar pacientes individuais que enfrentam doenças terríveis e enfatizar



Fonte: Elaboração própria a partir da busca realizada nas bases de dados Portal Capes, SciELO e *Web of Science* (2023).

Figura 2. Distribuição do número de publicações sobre a regulação de medicamentos sem registro no Brasil, nos Estados Unidos e Europa, 2008-2023.



as questões éticas relacionadas a tais esforços”²¹; e 6) “fornecer uma visão geral das abordagens regulatórias adotadas durante o início da pandemia, uma avaliação das tendências observadas e algumas reflexões e propostas para alavancar aprendizados e oportunidades”¹², referente a um artigo publicado em 2021, momento em que a pandemia ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2 estava instalada.

As publicações científicas selecionadas foram distribuídas segundo a área de conhecimento e o período de publicação (Tabela 1).

Notou-se uma concentração dos periódicos na grande área de conhecimento das Ciências da Saúde, subárea “Medicina” (n = 53; 91,38%), com diversidade de escopo entre as revistas. Poucos trabalhos foram publicados na área da Saúde Coletiva (n = 4; 6,94%) e somente um na área de Ciências Humanas, filosofia.

Tabela 1. Distribuição dos artigos de acordo com a área de conhecimento e o periódico, seguindo critérios definidos pelo CNPq.

Grande área de conhecimento	Áreas específicas	Periódico	N	%
Ciências da Saúde	Medicina	<i>JAMA Network Open</i>	1	1,72
		<i>Therapeutic Innovation & Regulatory Science</i>	11	18,97
		<i>Pharmaceutical Medicine</i>	2	3,45
		<i>Clinical Therapeutics</i>	1	1,72
		<i>Journal of Law Medicine and Ethics</i>	1	1,72
		<i>JAMA</i>	2	3,45
		<i>Frontiers in Oncology</i>	1	1,72
		<i>Frontiers in Pharmacology</i>	3	5,17
		<i>JAMA Health Forum</i>	1	1,72
		<i>Journal of Medical Ethics</i>	1	1,72
		<i>Clinical and Translational Science</i>	1	1,72
		<i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i>	4	6,90
		<i>British Journal of Clinical Pharmacology</i>	3	5,17
		<i>Life</i>	1	1,72
		<i>BMC Health Services Research</i>	1	1,72
		<i>PLOS One Medicine</i>	1	1,72
		<i>The AAPS Journal</i>	1	1,72
		<i>The Journal of Medicine Access</i>	2	3,45
		<i>BMC Medical Ethics</i>	3	5,17
		<i>Regenerative Therapy</i>	1	1,72
		<i>TRIALS</i>	2	3,45
		<i>European Journal of Internal Medicine</i>	1	1,72
		<i>Perspectives in Biology and Medicine</i>	1	1,72
		<i>Journal of Pharmaceutical Policy and Practice</i>	1	1,72
		<i>JACC: Basic to Translational Science</i>	1	1,72
		<i>Humanities and Social Sciences Communications</i>	1	1,72
		<i>The Journal of Clinical Pharmacology</i>	1	1,72
		<i>British Pharmacological Society</i>	1	1,72
		<i>Journal of Business Ethics</i>	1	1,72
		<i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i>	1	1,72
	Subtotal	53	91,38	
Saúde Coletiva	Ciência & Saúde Coletiva	<i>Ciência & Saúde Coletiva</i>	2	1,16
		<i>Revista Panamericana de Salud</i>	2	1,16
		Subtotal	4	6,90
Ciências humanas	Filosofia	<i>Journal of Medicine and Philosophy</i>	1	0,58
		Subtotal	1	1,72
Total			58	100

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024.



Ao todo, foram identificadas 16 categorias temáticas nas quais os artigos foram agrupados, o que demonstrou a diversidade entre as publicações científicas sobre a regulação de medicamentos sem registro no Brasil, nos Estados Unidos e na Europa (Tabela 2).

Os temas mais abordados nos artigos foram “Aspectos da estrutura regulatória para o acesso expandido/uso compassivo” e “Ética no uso de medicamentos sem registro”.

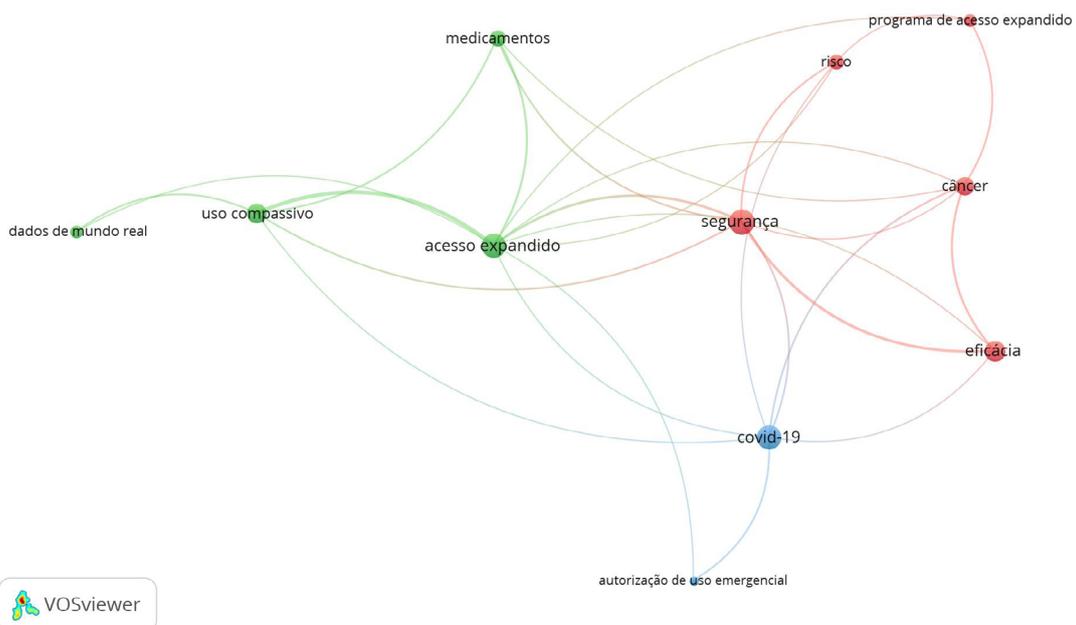
As principais palavras-chave, correlacionadas pela frequência x tema, contidas nas pesquisas sobre a regulação de medicamentos sem registro foram: acesso expandido, eficácia, segurança, COVID-19, uso compassivo, medicamentos, câncer, dados de mundo real, programa de acesso expandido, risco e autorização emergencial (Figura 3).

A Figura 3 denota a formação de três agrupamentos temáticos associados às principais palavras-chave. Um deles refere-se às

Tabela 2. Principais temas abordados pelas pesquisas científicas sobre a regulação de medicamentos sem registro no Brasil, nos Estados Unidos e na Europa.

Categoria temática	N	(%)
Acesso a medicamentos sem registro	4	6,90
Aspectos da ação regulatória no acesso a medicamentos sem registro	3	5,17
Aspectos da estrutura regulatória para o acesso expandido/uso compassivo	14	24,14
Capacidade de pagamento pelo acesso a medicamentos sem registro	1	1,72
Compreensão dos médicos sobre os programas de acesso expandido/uso compassivo	2	3,45
Definições de termos usados no âmbito da autorização de medicamentos sem registro	2	3,45
Eficácia dos medicamentos sem registro	1	1,72
Estratégias para a flexibilização da estrutura regulatória no acesso a medicamentos sem registro	2	3,45
Ética no uso de medicamento sem registro	7	12,07
Ética e estrutura regulatória	3	5,17
Funcionamento do programa de acesso expandido/uso compassivo	6	10,34
História do uso compassivo de um medicamento	1	1,72
Indústria farmacêutica e medicamentos sem registro	4	6,90
Produção de evidências científicas através do acesso expandido/uso compassivo	4	6,90
Segurança dos medicamentos sem registro	2	3,45
Uso de avaliação científica externa para a promoção do acesso a medicamentos sem registro	3	5,17

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024.



Fonte: Elaboração a partir da busca realizada na base de dados *Web of Science* (2023), utilizando o programa *VOSviewer*®.

Figura 3. Distribuição das principais palavras-chave utilizadas nas pesquisas sobre a regulação de medicamentos sem registro no Brasil, Estados Unidos e Europa, por frequência e agrupamento temático.



palavras-chave “autorização de uso emergencial” e “COVID-19”; outro agrupa as palavras-chave “eficácia”, “segurança”, “risco”, “câncer” e “acesso expandido”, enquanto as palavras-chave “medicamentos”, “uso compassivo”, “acesso expandido” e “dados de mundo real” conformam outro agrupamento.

DISCUSSÃO

Este trabalho demonstrou que a produção científica sobre a regulação sanitária de medicamentos sem registro é recente, com uma intensificação das publicações a partir do ano de 2016, quando o quantitativo de pesquisas ocorreu acima da média, seguido de novo crescimento após o ano de 2020. É possível deduzir que as reflexões sobre o tema têm se tornado cada vez mais relevantes para os pesquisadores, sobretudo após a pandemia ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2.

O elevado número de artigos de opinião e de publicações metodologicamente indefinidas identificado nesta análise bibliométrica mostra a necessidade de haver estudos mais aprofundados que busquem compreender o fenômeno.

O tema da regulação sanitária de medicamentos sem registro teve um menor destaque nas áreas de Saúde Coletiva e de Ciências Humanas, uma vez que as publicações se concentraram em revistas especializadas, o que sugere que o tema tenha sido debatido, prioritariamente, sob uma perspectiva tecnicista.

A complexidade do medicamento enquanto objeto da saúde²², atrelada ao custo social causado pela falta de medicamentos para necessidades em saúde não atendidas, que se soma ao possível impacto negativo na saúde da população pelo acesso a medicamentos com dados limitados de eficácia e segurança, apontam para uma gama de temas de discussão a serem explorados pela Saúde Coletiva. Isto porque a Saúde Coletiva é entendida como um campo científico e âmbito de práticas que permitem a compreensão da saúde e seus determinantes sociais que visam a promoção, proteção e recuperação da saúde da coletividade²³.

Destaca-se que a maioria da produção científica selecionada foi realizada nos Estados Unidos, país que iniciou a regulamentação do acesso aos medicamentos sem registro, tendo criado em 1987 o programa de acesso expandido em resposta às pressões para acelerar a aprovação de medicamentos na epidemia da síndrome da imunodeficiência humana^{4,24}. O número reduzido de pesquisas no Brasil denota que pouca informação sobre o tema se encontra disponível e em amplo alcance para a comunidade científica, apesar de o país regulamentar programas de acesso expandido a medicamentos desde 1999²⁵.

Chamou a atenção o número de publicações científicas com declaração de conflitos de interesse com a indústria farmacêutica. Notou-se que todos os objetivos destes artigos trabalharam, sob diferentes perspectivas, com propostas para contribuir e estimular a redução de barreiras regulatórias. Os trabalhos discutiram gargalos relacionados à tomada de decisão regulatória na aprovação de medicamentos e a maioria deles envolveu, inclusive, novas formas de facilitar a aprovação de medicamentos sem registro.

A redução de barreiras regulatórias é de interesse da indústria farmacêutica que, por ser um oligopólio baseado em ciência, que se diferencia no mercado pelo *marketing* e pela inovação²⁶, depende da introdução rápida de novos medicamentos no mercado para manter-se competitiva. A regulação de medicamentos é uma tarefa complexa que objetiva intermediar interesses da saúde e do mercado²⁷ e o acesso a medicamentos sem registro envolve uma disputa de interesses entre diversos atores como a indústria farmacêutica, grupos de pacientes, prescritores, comunidade científica²⁸ e reguladores.

A indústria farmacêutica tem investido em medicamentos de alto custo, destinados a necessidades médicas não atendidas, como medicamentos oncológicos e órgãos^{29,30}, que compõem o perfil de medicamentos aprovados em programas de acesso expandido³¹. O estudo de caso do medicamento gefitinibe, indicado para câncer de pulmão, por exemplo, demonstrou como o relato de pacientes, escolhidos pela fabricante do produto, que utilizaram o medicamento em programas de acesso expandido, influenciou o conselho consultivo do *Food and Drug Administration* (FDA) a sugerir a aprovação do medicamento, que foi efetivada pela agência, ainda que os dados de eficácia e segurança não correspondessem aos critérios técnico-científicos da autoridade sanitária³².

Dessa forma, percebe-se que a indústria farmacêutica atua, direta ou indiretamente, no estímulo ao acesso a medicamentos promissores, buscando facilitar a aprovação regulatória. A existência de trabalhos científicos apresentando conflitos de interesses com este setor pode sugerir mais um caminho para a influência da indústria farmacêutica a reguladores na direção de flexibilizar a regulação de medicamentos inovadores, uma vez que as políticas de avaliação e o gerenciamento do risco sanitário, feitas pelas agências de regulação sanitária se pautam no conhecimento científico produzido³³; e publicações em revistas científicas são fontes desse conhecimento.

As temáticas mais recorrentes sobre a regulação de medicamentos sem registro foram “Aspectos da estrutura regulatória para o acesso expandido/uso compassivo” e “Ética no uso de medicamentos sem registro”. Em relação à primeira temática referida, alguns trabalhos evidenciaram uma tendência à flexibilização das normas sanitárias para o acesso facilitado a medicamentos inovadores^{34,35}. Outros demonstraram a existência de diferenças discrepantes nos processos regulatórios adotados pelos países para o uso de medicamentos sem registro, conquanto em um contexto de apelo à harmonização regulatória, evidenciando preocupações em torno da proteção da saúde individual e coletiva^{7,8,36,37,38}.

A discussão sobre a “Ética no uso de medicamentos sem registro” tem se revelado um grande desafio, uma vez que levanta questões relevantes a respeito da defesa do direito individual do paciente em decidir sobre os riscos a que estaria disposto a se submeter frente a um tratamento novo, além da necessidade de se observar os princípios bioéticos da não maleficência e beneficência no uso de medicamentos, uma vez que a percepção de risco em pacientes doentes é baixa e o uso de medicamentos sem registro envolve o acesso limitado a dados de importância ética e sanitária, como a eficácia e a segurança de medicamentos^{4,39,40,41}.



Embora sejam atributos bastante problematizados no uso de medicamentos sem registro, poucos estudos tiveram como enfoque direto a eficácia e/ou a segurança desses medicamentos, apesar de tais termos terem aparecido com elevada frequência entre as palavras-chave das pesquisas selecionadas^{15,42,43}.

Isso é relevante, pois alguns trabalhos apontaram que em torno de 25% dos medicamentos usados por uso compassivo/acesso expandido não receberam aprovação regulatória⁴⁴, além do que foi identificada a ocorrência de reações adversas graves¹⁵ ou dificuldades na distinção entre evento adverso e progressão da doença durante o uso de medicamentos sem registro⁴⁵. Entretanto, encontrou-se um estudo que afirmou não identificar reações adversas com medicamentos fatais ou prejudiciais para o desenvolvimento de programas de acesso expandido⁴⁶.

Ou seja, além da baixa produção, os estudos existentes sobre eficácia e segurança de medicamentos sem registro revelaram resultados controversos que dificultam a formação de opinião, demonstrando uma lacuna no conhecimento desse parâmetro fundamental da avaliação risco-benefício de um medicamento⁴⁷. A relevância do enfoque sobre a eficácia e a segurança de medicamentos decorre destes não serem aspectos exclusivamente técnicos, são atributos inerentes ao medicamento, que fazem dele um bem social, pois possuem relação direta com a função regulatória de proteção da saúde²².

O agrupamento das palavras-chave, apresentado na Figura 3, revelou que as pesquisas sobre a regulação de medicamentos sem registro se distribuíram de acordo com o paradoxo inerente à temática *risco x acesso*. Nesse sentido, um grupo de trabalhos poderia evidenciar o risco à saúde ampliado com o uso de medicamentos sem registro, enquanto outro enfatizaria a possibilidade de informações produzidas em estudos de cunho intervencionista, como o acesso expandido, serem objetivadas como evidências científicas para colaborar com o acesso a terapias inovadoras^{44,45}.

Nos artigos deste estudo, alguns autores³⁴ defenderam a importância que os programas de acesso expandido têm tido na produção de dados de mundo real, que embasaram ou complementaram informações para a aprovação de medicamentos na EMA e FDA, em 2019. Por outro lado, também foi referida ênfase na necessidade de cuidado com a defesa do uso de programas de acesso expandido como “evidências do mundo real” para atestar segurança e qualidade dos medicamentos, uma vez que a confiabilidade dos dados produzidos nestes programas pode ser discutível⁴⁴.

Adicionalmente, os trabalhos que apresentaram a palavra-chave “autorização de uso emergencial” de medicamentos estiveram diretamente relacionados à COVID-19, pois esta foi uma estratégia de acesso a medicamentos sem registro bastante utilizada na pandemia, embora também tenha sido discutido

o uso de medicamentos sem registro pela via regulatória do acesso expandido^{12,13,14,34}.

Apesar das análises deste estudo se limitarem a determinados países e uma região, foi possível observar que a temática da regulação de medicamentos sem registro tem sido mais valorizada em países centrais. A não inclusão de estudos centrados no uso de medicamentos específicos em programas de uso compassivo e acesso expandido pode ter limitado a identificação de trabalhos sobre a segurança na utilização de medicamentos sem registro. Ademais, foram identificados poucos trabalhos no tocante ao perfil de segurança de medicamentos sem registro, o que ressalta a necessidade da realização de mais pesquisas para uma melhor compreensão do crescente fenômeno no contexto atual da regulação de medicamentos sem registro.

CONCLUSÕES

Este trabalho demonstrou que a concentração das publicações nos Estados Unidos e na Europa e a baixa produção sobre a temática no Brasil ratificam a necessidade de se expandir os estudos sobre a regulação de medicamentos sem registro neste país, aproveitando, inclusive, o crescente interesse da comunidade científica.

Houve uma escassez de estudos com enfoque mais analítico e em outras áreas, além da área médica, que explorem um olhar mais amplo e menos tecnicista sobre a questão. Apesar disso, o paradoxo entre acesso, enquanto direito à saúde, e a minimização do risco, elemento de proteção da saúde, é tão relevante na temática da regulação de medicamentos sem registro que transparece na distribuição das palavras-chave das publicações incluídas.

O maior enfoque temático em aspectos da estrutura regulatória para o acesso expandido/uso compassivo, sob um olhar mais técnico abordado pelas publicações científicas, não pareceu suficiente para aprofundar a compreensão das nuances inerentes à regulação de medicamentos sem registro na perspectiva da garantia da proteção da saúde face aos interesses do mercado, que foram apontados pela identificação de produções bibliográficas contendo conflitos de interesse com a indústria farmacêutica.

Recomenda-se a realização de estudos que produzam conhecimento sobre a eficácia, a segurança e a avaliação regulatória de medicamentos inovadores liberados para uso sem registro, bem como sobre a segurança destes medicamentos utilizados fora de ensaios clínicos. É relevante a produção do conhecimento sobre as motivações que refletem a formulação dos arcabouços regulatórios para o uso de medicamentos sem registro nos diferentes países, tendo como direcionamento o entendimento da regulação de medicamentos enquanto um eixo estratégico para o alcance do uso racional dos medicamentos, desde que centrada nas necessidades de saúde e não somente na lógica mercadológica.

REFERÊNCIAS

1. Nobre PFS. Prescrição off-label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. *Cien Saude Colet*. 2013;18(3):847-54. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000300030>
2. Pignarre P. O que é o medicamento? Um objeto estranho entre ciência, mercado e sociedade. São Paulo: 34; 1999.



3. Stolbach AI, Mazer-Amirshahi M, Marino R, Nelson LS, Sugarman J. ACMT position statement: off-label prescribing during COVID-19. *J Med Toxicol.* 2020;16(3):342-5. <https://doi.org/10.1007/s13181-020-00784-6>
4. Kesselheim AS, Darrow JJ. FDA designations for therapeutics and their impact on drug development and regulatory review outcomes. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97(1):29-36. <https://doi.org/10.1002/cpt.1>
5. Fountzilias E, Said R, Tsimberidou AM. Expanded access to investigational drugs: balancing patient safety with potential therapeutic benefits. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018;27(2):155-62. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1430137>
6. Holbein ME, Berglund JP, Weatherwax K, Gerber DE, Adamo JE. Access to investigational drugs: FDA expanded access programs or “right-to-try” legislation? *Clin Transl Sci.* 2015;8(5):526-32. <https://doi.org/10.1111/cts.12255>
7. Mosegui GBG, Antoñanzas F. Normatização de programas de acesso expandido e uso compassivo de medicamentos na América do Sul. *Rev Panam Salud Publica.* 2019;43(1):1-7. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.57>
8. Whitfield K, Huemer KH, Winter D, Thirstrup S, Libersa C, Barraud B et al. Compassionate use of interventions: results of a european clinical research infrastructures network (Ecrin) survey of ten european countries. *Trials.* 2010;11:2-8. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-11-104>
9. Borysowski J, Górski A. Public availability of results of ClinicalTrials.gov- registered expanded access studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(12):4704-11. <https://doi.org/10.1111/bcp.14890>
10. Vosgerau DSAR, Romanowski JP. Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. *Rev Diálogo Educ.* 2014;14(41):165-89. <https://doi.org/10.7213/dialogo.educ.14.041.DS08>
11. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D et al. Prisma extension for scoping reviews (Prisma-Scr): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
12. Bolislis WR, Lucia ML, Dolz F, Mo R, Nagaoka M, Rodriguez H et al. Regulatory agilities in the time of COVID-19: overview, trends, and opportunities. *Clin Ther.* 2021;43(1):124-39. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.11.015>
13. Pepe VLE, Novaes HMD, Osorio-de-Castro CGS. COVID-19 e os desafios para a regulação de medicamentos em tempos de pandemia. *Cienc Saude Colet.* 2021;26(10):4693-701. <https://doi.org/10.1590/1413-812320212610.11472021>
14. Tran A, Witek Jr T. The emergency use authorization of pharmaceuticals: history and utility during the COVID-19 pandemic. *Pharmaceut Med.* 2021;35(4):203-13. <https://doi.org/10.1007/s40290-021-00397-6>
15. Silva RE, Lima EC, Novaes MRCG, Osorio-de-Castro CGS. The high “cost” of experimental drugs obtained through health litigation in Brazil. *Front Pharmacol.* 2020;11:1-7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00752>
16. Goldim JR. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. *Rev Panam Salud Publica.* 2008;23(3):198-206.
17. Caplan AL, Teagarden JR, Kearns L, Bateman-House AS, Mitchell E, Arawi T et al. Fair, just and compassionate: a pilot for making allocation decisions for patients requesting experimental drugs outside of clinical trials. *J Med Ethics.* 2018;44(11):761-7. <https://doi.org/10.1136/medethics-2016-103917>
18. Caplan A, Bateman-House A, Waldstreicher J, Fedor L, Sonty R, Rocchia T et al. A pilot experiment in responding to individual patient requests for compassionate use of an unapproved drug: the compassionate use advisory committee (CompAC). *Ther Innov Regul Sci.* 2019;53(2):243-8. <https://doi.org/10.1177/2168479018759659>
19. Aliu P, Sarp S, Reichenbach R. An 8-factor regulatory framework to facilitate patient compassionate use access. *JAMA Health Forum.* 2022;3(12):1-3. <https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2022.4627>
20. Sarp S, Reichenbach R, Aliu P. An approach to data collection in compassionate use/ managed access. *Front Pharmacol.* 2022;13:1-6. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1095860>
21. Caplan AL, Bateman-House A. Should patients in need be given access to experimental drugs? *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(9):1275-9. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1046837>
22. Costa EA. Regulação e vigilância sanitária: proteção e defesa da saúde. In: Rouquayrol MZ, Silva MGCS, editores. *Epidemiologia & saúde.* 8a ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2018.
23. Vieira-da-Silva L, Paim JS, Schraiber LB. O que é saúde coletiva. In: Paim JS, Almeida-Filho N, editores. *Saúde coletiva: teoria e prática.* Rio de Janeiro: Medbook; 2014. p. 3-12.
24. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. FDA approval and regulation of pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA.* 2020;323(2):164-76. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.20288>
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 26, de 17 de dezembro de 1999. Aprova o regulamento destinado a normatizar a avaliação e aprovação de programas de acesso expandido de produtos com estudos de fase III em desenvolvimento no Brasil ou no país de origem. *Diário Oficial União.* 18 dez 1999.
26. Gadelha CAG. Dinâmica dos investimentos no subsistema de base química e biotecnológica. In: Gadelha CAG, editor. *A dinâmica do sistema produtivo da saúde: inovação e complexo econômico industrial.* Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2012. p. 47-103.
27. Costa EA. Regulação e vigilância sanitária para proteção da saúde. In: Vieira FP, Redigueri CF, Redigueri CF, organizadoras. *Regulação de medicamentos no Brasil.* Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 21-37.



28. Eichler HG, Pignatti F, Flamion B, Leufkens H, Breckenridge A. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit /risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:818-26. <https://doi.org/10.1038/nrd2664>
29. Nature. Realizing DNA's medical promise remains a costly challenge. *Nature.* 2023;616:629-30.
30. Hoefler R, Alves TL, Leufkens HG, Naves JOS. Added therapeutic value of new drugs approved in Brazil from 2004 to 2016. *Cad. Saúde Pública.* 2019;35(5):1-2. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00070018>
31. Puthumana JMS, Miller JE, Kim JJD, Ross JS. Availability of investigational medicines through the US Food and Drug Administration's expanded access and compassionate use programs. *JAMA Netw Open.* 2018;1(2):1-8. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0283>
32. Davis C, Abraham J. Unhealthy pharmaceutical regulation: innovation, politics and promissory science. London: Palgrave Macmillan; 2013.
33. Lucchese G. Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância sanitária no Brasil [tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2001.
34. Polak TB, van Rosmalen J, Groot CAU. Expanded access as a source of real-world data: an overview of FDA and EMA approvals. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(9):1819-26. <https://doi.org/10.1111/bcp.14284>
35. O'Callaghan S, Ferner RE, Barron A, Saxby K, Sofat R. Free-of-charge medicine schemes in the NHS: a local and regional drug and therapeutic committee's experience. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(6):2571-80. <https://doi.org/10.1111/bcp.15094>
36. Tsuyuki K, Yano K, Watanabe N, Aruga A, Yamato M. Compassionate use of drugs and medical devices in the United States, the European Union and Japan. *Regen Ther.* 2016;4:18-26. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2015.11.002>
37. Vermeulen SF, Hordijk M, Aarts N, Bunnik EM. Factors of feasibility: an interview study of physicians' experiences of expanded access to investigational drugs in three countries. *Humanit Soc Sci Commun.* 2021;(275):1-10. <https://doi.org/10.1057/s41599-021-00950-3>
38. Ludicello A, Alberghini L, Benini G, Mosconi P. Expanded access programme: looking for a common definition. *Trials.* 2016;17(21):1-10. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1108-0>
39. Costa EA. Fundamentos da vigilância sanitária. In: Costa EA, editora. *Vigilância sanitária: temas para debate.* Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2009. p. 11-34.
40. Borysowski J, Górski A. Compassionate use of unauthorized drugs: legal regulations and ethical challenges. *Eur J Intern Med.* 2019;65:12-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.04.008>
41. Leonard E. Right to experimental treatment: FDA new drug approval, constitutional rights, and the public's health. *J Law Med Ethics.* 2009;37(2):1-11. <https://doi.org/10.1111/j.1748-720X.2009.00371.x>
42. Preziosi P. Faster drug approval: challenges for safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(9):1205-18. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1194825>
43. Haddad F, Dokmak G, Karaman R. A comprehensive review on the efficacy of several pharmacologic agents for the treatment of COVID-19. *Life (Basel).* 2022;12(11):1-36. <https://doi.org/10.3390/life12111758>
44. Miller JE, Ross JS, Moch KI, Caplan AL. Characterizing expanded access and compassionate use programs for experimental drugs. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):1-4. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2687-5>
45. Jarow JP, Moscicki R. Impact of expanded access on FDA regulatory action and product labeling. *Ther Innov Regul Sci.* 2017;51(6):787-9. <https://doi.org/10.1177/2168479017707800>
46. Jarow JP, Lemery S, Bugin K, Khozin S, Moscicki R. Expanded access of investigational drugs: the experience of the center of drug evaluation and research. *Ther Innov Regul Sci.* 2016;50(6):705-9. <https://doi.org/10.1177/2168479016656030>
47. Castro LLC. A utilização da epidemiologia na regulação sanitária de medicamentos. In: Costa EA. *Vigilância sanitária: temas para debate.* Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2009. p. 131-52.

Contribuição dos Autores

Cardoso AST, Costa EA - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.