

Características epidemiológicas da população brasileira e implicações à condução de pesquisas clínicas

Epidemiological characteristics of the Brazilian population and implications for the conduction of clinical research

Marina de Carvalho Souza Ferreira¹, Luis Lopez Martinez²

Resumo

Objetivo: A Pesquisa Clínica (PC) é um meio fundamental para a redução da carga de doenças mundialmente, proporcionando o desenvolvimento de terapias inovadoras, seguras e eficazes. Para tanto, necessita-se considerar que os participantes nela incluídos sejam representativos da população alvo do produto estudado, garantindo a confiabilidade e a capacidade de generalização dos resultados obtidos. Logo, a inclusão de grupos diversificados resulta, futuramente, em uma maior qualidade na prestação de assistência à saúde. Com isso, buscou-se caracterizar a população brasileira, gerando informações que possam ser relevantes e atrativas para a realização de PC no país, destacando-se a importância da diversidade genética na amostra populacional a ser alocada em PC. **Material e Método:** Levantamento através de bases de dados científicas e governamentais. **Resultados e Conclusão:** A realização de PC no Brasil, além de representar oportunidades de benefícios econômicos, técnicos e estruturais para o país, possui a qualidade de incluir uma população numerosa, composta por uma grande variedade étnico-racial, podendo representar uma vantagem competitiva e

estratégica na escolha de países para realização de estudos multicêntricos internacionais.

Descritores: Pesquisa Clínica, Estudo Clínico, Epidemiologia, População, Brasil

Abstract

Objective: Clinical Research (CR) is a fundamental path to reduce the burden of diseases worldwide by providing the development of innovative, safe and effective therapies, mainly through clinical trials. Therefore, the design of a CR needs to consider that the participants included are representative of the target population of the studied product, guaranteeing the reliability and generalization of the results. Thus, the inclusion of diverse groups results in a higher quality in the provision of healthcare. Thereby, we sought to characterize the Brazilian population, generating information that may be relevant and attractive to the development of CR in that country, highlighting the importance of genetic diversity in the population sample to be allocated in CR. **Material and Methods:** Survey through scientific and governmental databases. **Results and Conclusion:** Brazil, in addition to providing economic, technical and structural benefits for the development of clinical research, has a large population and comprises a large ethnic-racial variety, which may represent a competitive and strategic advantage in the choice of countries to perform multicenter and international studies.

Keywords: Clinical Research, Clinical Study, Epidemiology, Population, Brazil

Introdução

Pesquisa Clínica (PC) é o conjunto de procedimentos científicos desenvolvidos de forma sistemática com seres humanos, visando avaliar a ação, a segurança e a eficácia de medicamentos, produtos, técnicas, procedimentos, dispositivos médicos ou cuidados com a saúde, para fins preventivos, diagnósticos ou

1. Pós-Graduada da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs. São Paulo – SP – Brasil / Coordenadora Geral de Estudos Clínicos no Centro de Pesquisa Clínica de Nefrologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) – São Paulo – SP - Brasil

2. Professor e Coordenador do Módulo de Medical Affair da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs. São Paulo – SP – Brasil / Gerente de Pesquisa Clínica no EPECLIN - Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMSP) – São Paulo – SP - Brasil

Trabalho realizado: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs. São Paulo – SP – Brasil

Endereço para correspondência: Marina de Carvalho Souza Ferreira. Rua Dr. Cesário Mota Júnior, 61, Vila Buarque – 01221-020 – São Paulo – SP – Brasil / E-mail: marina.csferreira@hotmail.com

terapêuticos. A PC também pode verificar a distribuição de fatores de risco, de doenças ou de agravos na população, ou ainda, avaliar os efeitos de fatores ou de estados sobre a saúde⁽¹⁾.

Os ensaios clínicos constituem ferramentas essenciais na PC de medicamentos, pois visam identificar os efeitos clínicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos do fármaco em estudo, bem como quaisquer eventos adversos a ele relacionados, buscando atender às requisições das autoridades regulatórias de um determinado país ou região⁽²⁾. Portanto, é um meio fundamental para a redução da carga de doenças a nível mundial, proporcionando o desenvolvimento de terapias inovadoras, seguras e eficazes⁽³⁾.

Internacionalizar a condução da PC e, logo, de ensaios clínicos, possibilita, além da comparação de resultados entre os centros de pesquisa distribuídos pelo mundo, o recrutamento de uma população mais numerosa e demograficamente diversa, o que inclui diferenças genéticas, ambientais, éticas e culturais, aumentando a confiabilidade e a capacidade de generalização dos resultados obtidos⁽³⁻⁴⁾.

Sabendo-se que indivíduos de diferentes idades, sexos, etnias e raças podem apresentar distintos índices de prevalência e incidência frente a uma determinada patologia, e/ou ainda responder de maneira desigual frente à intervenção estudada, deve-se considerar que os participantes de uma PC deverão representar a população de pacientes que utilizaram ou utilizarão o produto médico em questão⁽⁵⁾.

A diversidade de populações na PC é, portanto, uma necessidade crítica na produção de inovações científicas e, conseqüentemente, na prestação de assistência a saúde com alto nível de qualidade, sendo enfatizada por diversos órgãos regulatórios e instituições da área, como o *National Institutes of Health* (NIH) e o *Food and Drug Administration* (FDA)⁽⁶⁻⁸⁾. No entanto, muitos grupos populacionais, como mulheres, asiáticos, africanos, hispânicos e populações de baixa renda, são historicamente sub-representados nas amostras populacionais envolvidas em PC^(5,9-14).

Neste aspecto, a população brasileira, além de numerosa, é composta por uma grande variedade étnico-racial, pois descende originalmente de africanos, europeus e ameríndios e foi influenciada por diferentes períodos de intensa imigração⁽¹⁵⁾.

Estima-se que no final do século XIX o contingente de imigrantes chegou a representar aproximadamente 6,2% da população residente no Brasil⁽¹⁶⁾. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o país recebeu mais de 2,5 milhões de imigrantes entre 1894 e 1933, grande parte composta por italianos, portugueses e japoneses. Além disso, outras nacionalidades, como alemã, espanhola, síria e turca também se destacam no cenário imigratório desta época⁽¹⁷⁾.

O volume total de imigrantes no Brasil apresentou tendência de declínio nas décadas que antecederam a realização do Censo Demográfico de 2010 pelo IBGE⁽¹⁶⁾. Porém, dados publicados pela Polícia Federal em 2016 apontam que, nos 10 anos anteriores, o número de imigrantes registrados no país aumentou 160%. Em 2015, os haitianos lideraram o ranking entre as nacionalidades acolhidas no território nacional, seguidos pelos bolivianos, colombianos, argentinos e chineses⁽¹⁸⁾.

A respeito dos imigrantes advindos da porção sul do continente Americano, observou-se, desde a década de 80, um incremento da importância dos naturais do Paraguai e da Bolívia e um declínio da participação relativa dos argentinos, uruguaios e chilenos⁽¹⁹⁾.

Cabe aqui destacar que, devido às características históricas, a estrutura etária dos imigrantes no Brasil é bem envelhecida, muito mais do que na população como um todo. Em 2000, 78,6% dos imigrantes tinham mais de 40 anos de idade, sendo que 38,4% deles tinham mais de 65. A chegada dos novos imigrantes ajudou a atenuar ligeiramente esse envelhecimento, com o segmento idoso representando 34,9% do total⁽¹⁶⁾.

Considerando que a PC vem crescendo no Brasil e que atualmente cerca de 1700 ensaios clínicos estão em andamento no país⁽²⁰⁾, visou-se, neste trabalho, gerar informações sobre as características da população brasileira como vantagem competitiva e estratégica na escolha de centros de pesquisa brasileiros para estudos multicêntricos internacionais, atreladas à importância da diversidade genética na amostra populacional em PC⁽²⁰⁾.

Material e Método

Foi realizada busca na literatura e as informações utilizadas foram coletadas com base em revisões de bancos de dados científicos e plataformas governamentais. Foram utilizadas como bases de dados o portal do Ministério da Saúde⁽²⁶⁾, incluindo as plataformas da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)⁽³⁹⁾ e do Instituto Nacional de Câncer (INCA)⁽⁴¹⁾, e também o do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística⁽²⁵⁾, compreendendo as plataformas, "Brasil em Síntese"^(27,40), "Sistema IGBE de Recuperação Automática - SIDRA"⁽³⁴⁾, "Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação"⁽²⁹⁾ e "Indicadores sociodemográficos e de Saúde no Brasil - 2009"⁽³¹⁾.

As bases de dados foram acessadas durante o período de 10/09/2018 a 10/12/2018 e foi realizada uma revisão e compilado de informações importantes acerca das características gerais da população brasileira.

Resultados

Tamanho da População

De acordo com o IBGE, o Brasil possuía, em julho de 2018, 208.494.900 habitantes, mostrando um crescimento populacional de 0,82% em comparação com o mesmo período do ano anterior⁽²⁷⁾.

O mesmo levantamento mostrou que a região mais populosa é a Sudeste, com 90 milhões de habitantes, seguida da região Nordeste e Sul. As regiões Norte e Centro-Oeste são as menos habitadas do Brasil⁽²⁷⁾.

Dentre as Unidades da Federação, os estados com maior número de residentes foram São Paulo, concentrando 21,8% da população do país, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Bahia e Paraná⁽²⁷⁾. Já dentre os municípios, a cidade de São Paulo continuava sendo a mais populosa, com 12,18 milhões de habitantes, seguido do Rio de Janeiro, de Brasília, de Salvador e de Fortaleza⁽²⁷⁾.

Crescimento Populacional: Natalidade, Fecundidade, Mortalidade Infantil e Expectativa de Vida ao Nascer

Segundo dados publicados em 2018 pelo IBGE, o Brasil é um país que ainda apresenta tendência de

crescimento populacional, devendo alcançar a marca de 233,2 milhões de habitantes em 2047⁽²⁸⁾. A partir do referido ano, este índice cairá gradualmente, até regredir a 228,3 milhões em 2060⁽²⁸⁾.

A estimativa de redução da população se dá, principalmente, pelo fato de também se projetar um decréscimo na Taxa Bruta de Natalidade (TBN) no país, ou seja, do número de nascidos vivos por mil habitantes. Em 2018, este índice caiu 4,4% quando comparado ao ano de 2010, atingindo a marca de 14,4. Até 2060, a previsão é que este número reduza mais 35,5% em relação ao valor atual, chegando a 9,29 (Figura 1)⁽²⁹⁾.

Associado a este índice, está a Taxa de Fecundidade (TF), que indica a média do número de filhos que uma mulher tem durante sua idade fértil. Em 2015, este número era de 1,80 no Brasil e a previsão é que caia para 1,77 em 2018 e para 1,66 em 2060 (Figura 1)⁽²⁸⁻²⁹⁾. Também se prevê que a idade média em que as mulheres têm filhos suba de 27,2 anos em 2018 para 28,8 anos em 2060⁽²⁸⁾.

Por outro lado, a tendência atual de crescimento populacional observada no Brasil é explicada, majoritariamente, pelas características de evolução da Taxa de Mortalidade Infantil (TMI) e da Expectativa de Vida ao Nascer (EVN). Entre 2010 e 2060, nota-se um perfil relevante de contínua redução da TMI no país,

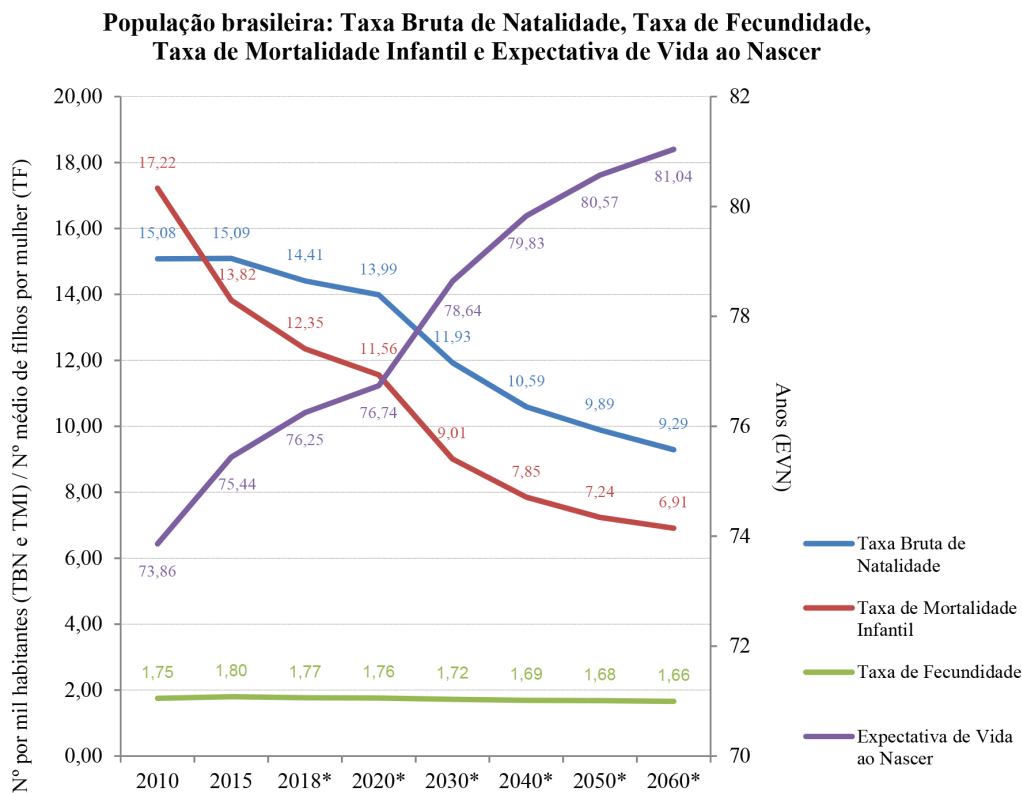


Figura 1 – Perfil de evolução das Taxas de Natalidade, Fecundidade, Mortalidade Infantil e da Expectativa de Vida ao Nascer na população brasileira entre os anos de 2010 e 2060. * valores projetados. Fonte: adaptado de IBGE, Projeção da População do Brasil. 2018⁽²⁸⁻²⁹⁾.

indicando queda de aproximadamente 60% no número de mortes de crianças entre 0 e 12 meses de vida por mil habitantes⁽²⁹⁾. Também neste período, calcula-se que o número de anos vividos pela população brasileira passará de 73,84 para 81,04, aumentando cerca de 10% (Figura 1)⁽²⁹⁾.

Envelhecimento Populacional

Como resultado da queda da TBN, TF e TMI, além do contínuo aumento da EVN citados acima, o Brasil apresenta continuada tendência ao envelhecimento populacional^(28,30-31).

Desde a década de 80 já se observavam reduções expressivas no número de crianças no total da população⁽³¹⁾. A partir de 1991, percebeu-se um aumento no número de jovens e adultos entre 15 e 59 anos, pulando de 86,8 milhões neste ano para 106,4 milhões em 2000 (Figura 2)⁽³¹⁾. Essa disposição deve permanecer até o ano de 2030. A partir desta data, essa faixa etária sofrerá fortes reduções em seu contingente⁽³¹⁾.

Ao mesmo tempo, observou-se que o grupo etário de 60 anos ou mais duplicará entre 2000 e 2020, passando de 13,9 para 28,3 milhões, e atingindo 64 milhões em 2050⁽³¹⁾. Neste mesmo ano, existirão 226 indivíduos de 60 anos ou mais para cada 100 menores de 15 anos e, em 2060, um quarto da população terá mais de 65 anos de idade^(28,31).

Gênero

A proporção de homens e mulheres na sociedade brasileira é praticamente equivalente. Segundo o IBGE, há uma ligeira prevalência do sexo feminino no

Brasil, representado em 2018 por aproximadamente 106,5 milhões de habitantes (51,09%) contra cerca de 102 milhões do sexo masculino (48,91%). Esta é uma realidade que tende a ser mantida nas próximas quatro décadas⁽²⁹⁾.

Características Étnico-Raciais

Atualmente o IBGE utiliza cinco categorias de cor ou raça para classificar os indivíduos em suas pesquisas domiciliares: branca, preta, amarela, parda e indígena⁽³²⁾.

Na Pesquisa das Características Étnico-Raciais da População (PCERP), publicada pelo IBGE em 2008, nota-se que o fator mais utilizado pelos entrevistados para definição da própria cor ou raça é a cor da pele (73,8%), seguido pela origem familiar (61,6%) e pelos traços físicos (53,5%)⁽³²⁾. Razões culturais ou de tradição foram citadas por 24,9% dos indivíduos, sendo mencionado por 42,7% dos amazonenses⁽³²⁾.

Segundo a última retrospectiva publicada pelo IBGE através da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNAD), abrangendo dados de 2012 a 2017, a proporção de indivíduos autodeclarados pretos e pardos apresenta uma tendência de crescimento no país⁽³³⁾.

Até 2014, a população autodeclarada branca era a maioria no Brasil (46,1%), seguida dos pardos (45,9%) e negros (7,3%). Porém, em 2015, esse quadro mudou, e a maioria passou a se autodeclarar parda⁽³³⁾. Em 2017, 46,8% dos brasileiros se autodeclararam pardos, 43,6% brancos e 8,6% pretos⁽³³⁾.

Ao se comparar os dados do início e do fim da pesquisa, o total de autodeclarados pretos e pardos

Proporção de crianças, jovens-adultos e idosos no Brasil

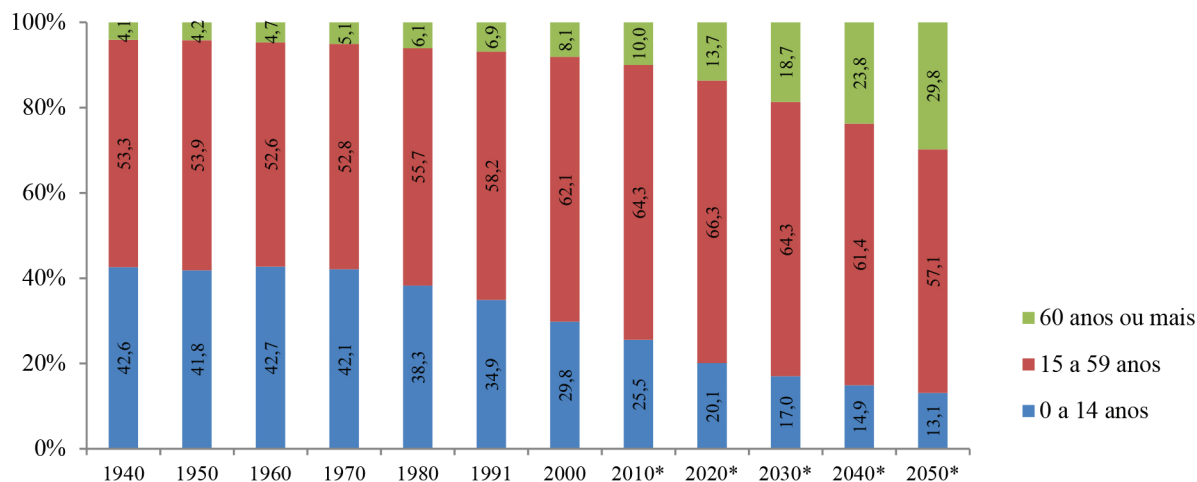


Figura 2 – Proporção de crianças, jovens-adultos e idosos no Brasil entre os anos de 1940 e 2050. * valores projetados. Fonte: extraído de IBGE. Indicadores Sociodemográficos e de Saúde no Brasil. 2009⁽³¹⁾.

aumentou, respectivamente, 21,8% e 7,7%, enquanto o de brancos reduziu em 2,4%. Em 2017, as regiões Nordeste e Sudeste foram as que apresentaram maior proporção de autodeclarados pretos, sendo a menor observada na região Sul⁽³³⁾.

Características Socioeconômicas: Renda, Acesso à Saúde e Educação

• **Renda**

De acordo com o levantamento da PNAD Contínua, o comportamento da economia brasileira foi bastante heterogêneo entre os anos de 2012 e 2017. O país alternou momentos de crescimento e aquecimento do mercado de trabalho, com períodos de instabilidade que trouxeram impactos significativos para o conjunto da sociedade. Os indicadores econômicos apresentaram expansão, desaceleração e estagnação até 2014, decréscimo no biênio 2015-16 e pequena recuperação em 2017⁽³³⁾.

Uma maneira de mensurar a realidade socioeconômica de um país ou localidade é a medição do Índice de Gini, que analisa a desigualdade social obedecendo a uma escala que varia de 0 a 1. Nesse sentido, quanto

menor é o seu valor numérico, menos desigual é a região. O Brasil apresenta uma tendência de redução da desigualdade social, observada com a contínua queda do Índice de Gini. Segundo dados do IBGE, em 2015 o indicador caiu para seu menor patamar desde 1960, atingindo o valor de 0,491 (Figura 3)⁽³⁴⁾.

Ao se analisar o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita*, que indica a renda gerada por habitante ao ano, nota-se um crescimento consecutivo entre os anos de 2004 e 2015, com um aumento de aproximadamente 63% nesse intervalo (Figura 3)⁽³⁵⁾. No contexto internacional, entre os 45 países da base de dados da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), o Brasil avançou, no mesmo período, da 38ª para a 28ª posição na participação salarial, situando-se ainda em posição intermediária, apesar da melhora verificada até 2015⁽³³⁾.

Nos seis anos analisados na PNAD Contínua, a população ocupada no Brasil cresceu 2,0%, sendo um incremento inicial de 3,1%, até 2014, e recuo de 1,1% nos três anos finais⁽³³⁾. Ainda segundo este levantamento, o rendimento médio habitual mensal da população ocupada brasileira elevou-se 2,4% ao longo do período, passando de R\$1.992,00 para R\$2.039,00 entre 2012

Evolução do Índice de Gini e do PIB *per capita* no Brasil

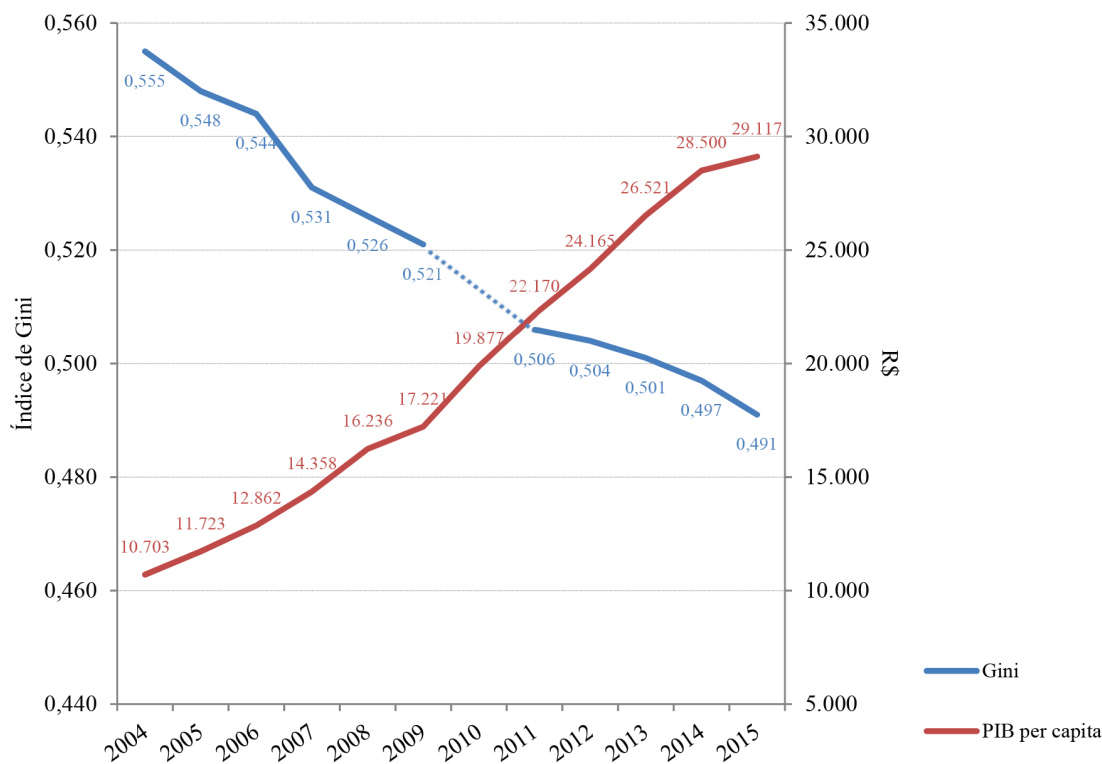


Figura 3 – Evolução do Índice de Gini e do PIB *per capita* no Brasil entre os anos de 2004 e 2015⁽³⁴⁾. Fonte: *adaptado de* IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (Índice Gini). 2016. Coordenação de Contas Nacionais (PIB). 2017⁽³⁵⁾. Nota: Não houve PNAD no ano de 2010.

e 2017. No entanto, esta ascensão não foi contínua, tendo alcançado o auge em 2014 (R\$2.132,00)⁽³³⁾.

Neste cenário, observa-se grande crescimento da classe média brasileira no decorrer dos últimos anos, com projeção para que sua participação na sociedade brasileira passe de 38% em 2003 para 58% em 2023⁽³⁶⁾.

Consequentemente, o consumo das famílias brasileiras também evoluiu positivamente entre os anos de 2007 e 2014, segundo dados do Sistema de Contas Nacionais, atingindo uma variação máxima de +6,5% em 2008. Ocorre, no entanto, uma tendência de redução desse crescimento, que apresentou resultados negativos no biênio 2015-16, mas novamente positivo no ano de 2017, atingindo +1,4%⁽³⁷⁾.

• Acesso à Saúde

Conforme dados publicados em 2013 pela Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), 71,2% dos entrevistados compareceram a uma consulta médica nos 12 meses anteriores à análise. Ainda, dos 156,1 milhões de brasileiros que costumam procurar o mesmo lugar, médico ou serviço de saúde, a grande maioria (71,1%) busca atendimento na rede pública, sendo que 47,9% buscaram uma Unidade Básica de Saúde, seguida por Unidades de Pronto Atendimento ou Emergências Públicas (11,3%), Hospital Público ou Ambulatório (10,1%) e Centro de Especialidades, Policlínica Pública ou Posto de Atendimento Médico (PAM) (1,8%)⁽³⁸⁾.

Em contrapartida, segundo a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 24,3% dos brasileiros eram cobertos por plano de saúde em outubro de 2018, apresentando um crescimento de 2,6 pontos percentuais em comparação ao ano de 2008, porém uma redução no número de brasileiros que possuem plano de saúde vem sendo observada desde 2014⁽³⁹⁾.

• Educação

Segundo a PNAD, apesar de o Brasil ainda não apresentar índices satisfatórios de educação de acordo com o estabelecido pelo Plano Nacional de Educação (PNE), no período de 2007 a 2014 foi mantida a tendência de declínio das taxas de analfabetismo e de crescimento da taxa de escolarização do grupo etário de 6 a 14 anos e do nível de educação da população brasileira⁽⁴⁰⁾.

O nível de instrução também cresceu no mesmo período, sendo que o grupo de pessoas com pelo menos 11 anos de estudo, na população de 25 anos ou mais, passou de 33,6% para 42,5%⁽⁴⁰⁾.

No entanto, nota-se uma redução na porcentagem de crianças que frequentam a pré-escola e de jovens que cursam o ensino fundamental, tendo estas taxas caído de 10,47% para 8,03% e de 60,55% para 56,92%, respectivamente, entre os anos de 2007 e 2015⁽³³⁾. Por outro lado, houve aumento no percentual de alunos

do ensino médio e, principalmente, do ensino superior, que subiu aproximadamente 4% no intervalo analisado pela PNAD⁽³³⁾. Ainda, de 2009 a 2016, segundo o IBGE, houve expansão de 47,7% do total de matrículas em cursos de bacharelado presencial nas instituições públicas e de 36,8% nas instituições privadas⁽³³⁾.

Principais Doenças Crônicas Não Transmissíveis

Além das variações populacionais, o Brasil tem experimentado uma transição epidemiológica, com alterações relevantes no quadro de morbi-mortalidade. Em 1950, por exemplo, as doenças infectocontagiosas representavam 40% das mortes registradas no país, e atualmente são responsáveis por menos de 10%⁽³¹⁾.

De acordo com os dados de 2009 do IBGE, em menos de 40 anos, o Brasil passou de um desenho de mortalidade típico de uma população jovem para um perfil caracterizado por enfermidades complexas e mais onerosas, próprias das faixas etárias mais avançadas⁽³¹⁾. Hoje, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) respondem por mais de 70% dos gastos assistenciais com a saúde e, ao mesmo tempo, das causas de morte no país⁽³⁸⁾.

As DCNT mais prevalentes no Brasil, segundo o levantamento da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, são hipertensão arterial (HA) (21,4%), seguida pela depressão (7,6%), artrite (6,4%) e diabetes mellitus (DM) (6,2%)⁽³⁸⁾. O câncer (CA), apesar de ser a oitava patologia da lista, atingindo 1,8% da população, representa, atualmente, um dos grandes desafios de prevenção, controle e de saúde pública no Brasil, por se tratar de um país de dimensões continentais e com fortes diferenças regionais, abrigando uma população de comportamentos, crenças e atitudes diversificadas^(38, 41).

Hipertensão Arterial

Em 1950, as doenças cardiovasculares, como a HA, eram a causa de 12% das mortes no Brasil. Hoje, representam mais de 40%⁽³¹⁾. O diagnóstico de HA, de acordo com a PNS, foi referido por 21,4% da população, correspondendo a 31,3 milhões de pessoas. Uma maior prevalência foi observada no sexo feminino, de 24,2% contra 18,3% nos homens. Em média, os indivíduos foram diagnosticados com 44 anos de idade⁽³⁸⁾.

Considerando-se a cor ou raça, 24,2% dos brasileiros declarados pretos referiram tal diagnóstico, proporção estatisticamente equivalente à encontrada para pessoas de cor branca (22,1%), porém maior do que a descrita para as de cor parda (20,0%) (Figura 4)⁽³⁸⁾. O Sudeste foi a região que mais apresentou indivíduos diagnosticados com HA (23,3%) e as regiões Nordeste e Norte relataram os menores índices (19,4%

Porcentagem de indivíduos de 18 anos ou mais diagnosticados com HA, DM ou CA segundo cor ou raça no Brasil

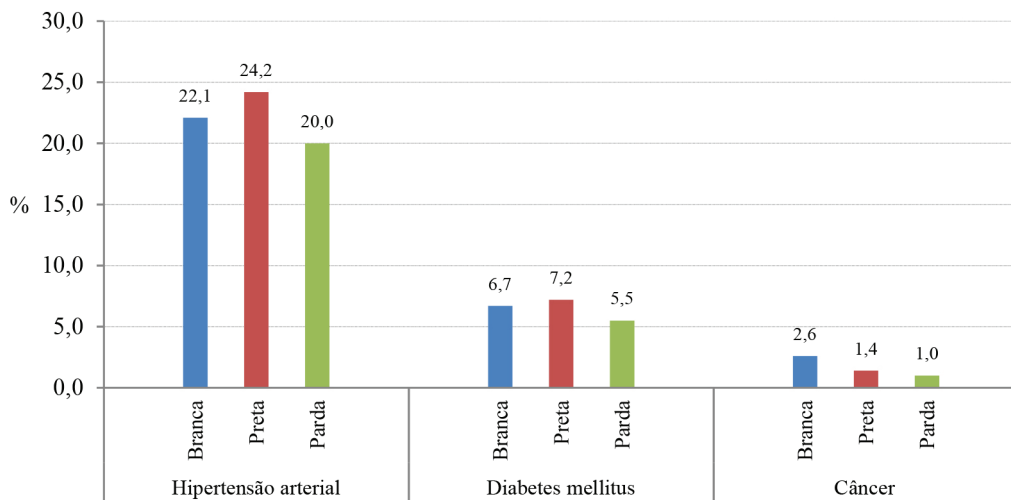


Figura 4 – Porcentagem de adultos diagnosticados com diabetes, hipertensão arterial e câncer segundo cor ou raça no Brasil. Fonte: adaptado de Pesquisa Nacional de Saúde. 2013⁽³⁸⁾.

e 14,5%, respectivamente). As regiões Sul e Centro-Oeste declararam proporções estatisticamente iguais à média nacional (Figura 5)⁽³⁸⁾.

Ainda, a proporção de pessoas entre 18 e 29 que referiram este diagnóstico foi de apenas 2,8%, cres-

cendo para 17,8% no grupo etário de 30 a 59 anos, para 44,4% nos entrevistados entre 60 e 64 anos, e para 52,7% entre as pessoas de 65 a 74 anos de idade. Para os que possuíam 75 anos ou mais, a prevalência atingiu 55,0% (Figura 6)⁽³⁸⁾.

Porcentagem de indivíduos de 18 anos ou mais diagnosticados com HA, DM ou CA segundo as Grandes Regiões do Brasil

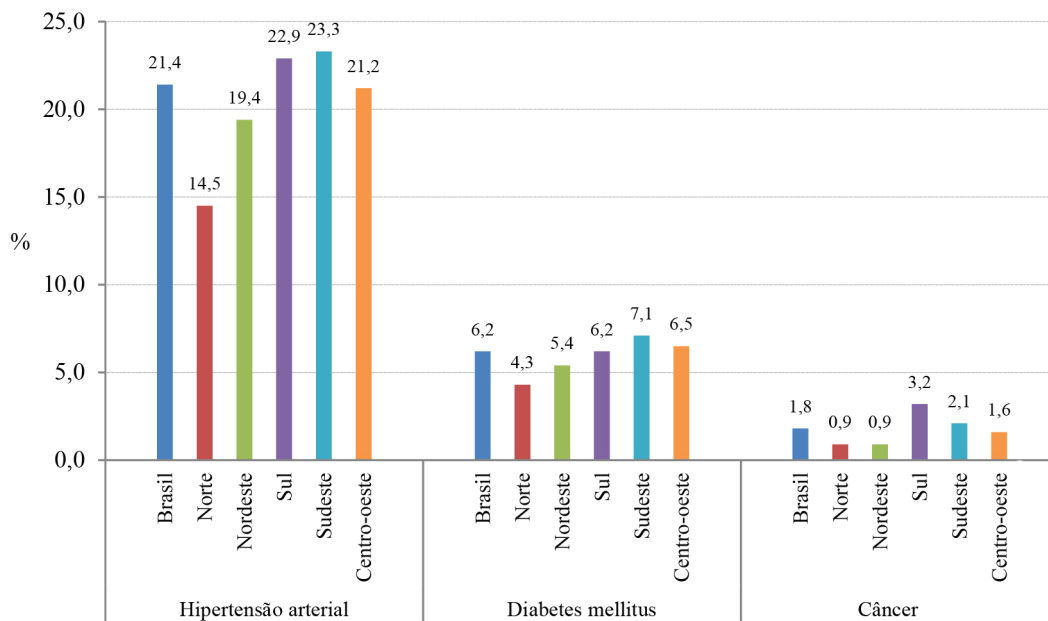


Figura 5 – Porcentagem de adultos diagnosticados com diabetes, hipertensão arterial e câncer no Brasil e segundo as Grandes Regiões. Fonte: adaptado de Pesquisa Nacional de Saúde. 2013⁽³⁸⁾.

Porcentagem de indivíduos de 18 anos ou mais diagnosticados com HA, DM ou CA segundo faixas etárias no Brasil

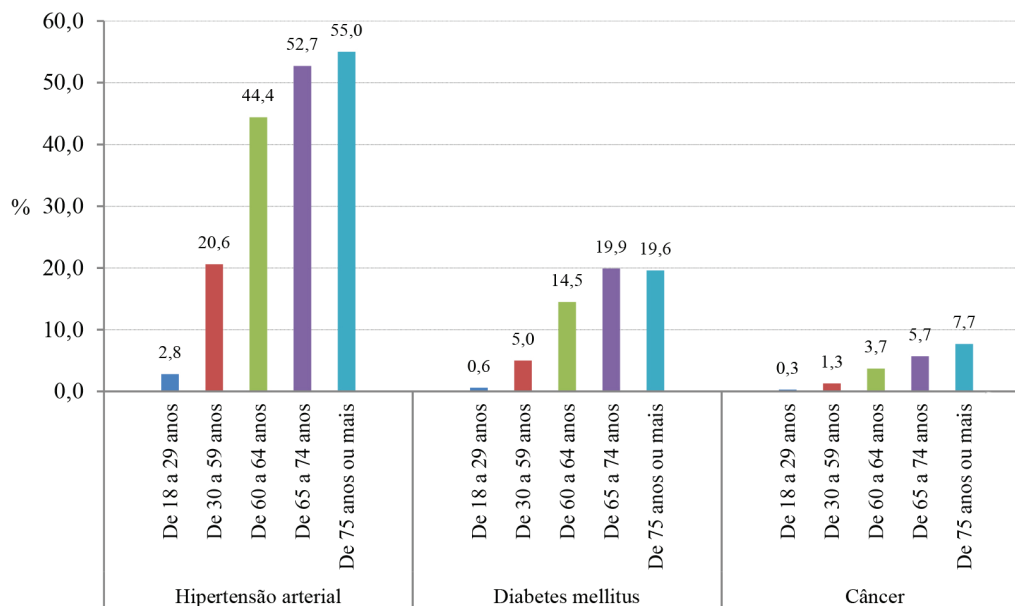


Figura 6 – Porcentagem de adultos diagnosticados com diabetes, hipertensão arterial e câncer segundo faixas etárias no Brasil. Fonte: adaptado de Pesquisa Nacional de Saúde. 2013⁽³⁸⁾.

Quanto ao nível de instrução, 31,1% das pessoas sem instrução ou com fundamental incompleto referiram diagnóstico de hipertensão em 2013. Esta proporção se reduzia quanto maior era a escolaridade, sendo de 16,7% entre aqueles com fundamental completo e superior incompleto e de 13,4% entre aqueles com médio completo e superior incompleto, porém de 18,2% entre as pessoas com superior completo⁽³⁸⁾.

Diabetes Mellitus

Dados da PNS também apontaram que 6,2% da população nacional de 18 anos ou mais foi diagnosticada com diabetes, equivalente a 9,1 milhões de pessoas. A região com maior prevalência é a Sudeste (7,1%), seguida da Centro-Oeste (6,5%) e Sul (6,2%). Os menores índices são observados na região Nordeste (5,4%) e Norte (4,3%) (Figura 5)⁽³⁸⁾.

Considerando cor ou raça, 7,2% da população declarada preta recebeu o diagnóstico de diabetes, índice maior do que o observado entre os brancos (6,7%) e pardos (5,5%) (Figura 4). Já entre os sexos, as mulheres foram mais diagnosticadas com DM do que os homens, com taxas de 7,0% e 5,4% respectivamente⁽³⁸⁾.

A PNS também relatou que, quanto maior a faixa etária, maior a incidência desta patologia, que variou de 0,6%, para aqueles de 18 a 29 anos de idade a 19,9% para as pessoas entre 65 e 74 anos. Para aqueles com 75 anos ou mais, o percentual foi de 19,6% (Figura 6)

⁽³⁸⁾. A idade média do indivíduo ao receber o primeiro diagnóstico da doença foi de 49 anos. Em relação à escolaridade, observou-se maior predominância de diagnóstico de diabetes entre os indivíduos sem instrução e com fundamental incompleto, com 9,6%, contra 4,2% entre os com superior completo⁽³⁸⁾.

Doenças Oncológicas

O Brasil possui um completo sistema de informações a respeito das doenças oncológicas no país, ampliado com o lançamento da Política Nacional de Atenção Oncológica (PNAO) em 2005 e com a criação da Rede de Atenção Oncológica, através da ação protagonista do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Segundo a publicação mais recente deste Instituto, estima-se que, para o biênio 2018-2019, ocorram 600 mil novos casos de câncer no país, para cada ano⁽⁴¹⁾. Os tipos de neoplasias de maior incidência previstos são os de próstata, pulmão, mama feminina e cólon-retal, apesar de o país ainda apresentar altas taxas para os cânceres de colo de útero, estômago e esôfago⁽⁴¹⁾.

De acordo com a PNS de 2013, os tipos de câncer mais relatados entre os homens foi o de próstata (36,9%), seguido pelo de pele (18,7%) e de intestino (10,4%). Já entre as mulheres, os mais prevalentes foram o de mama (39,1%), pele (14,4%) e colo de útero (11,8%)⁽³⁸⁾.

A PNS também registrou que 1,8% das pessoas de 18 anos ou mais referiram diagnóstico de câncer em 2013, correspondendo a 2,7 milhões de adultos (Figura 6)⁽³⁸⁾. A região Sul mostrou um percentual relativamente mais alto do que a média nacional (3,2%), seguida pelo Sudeste (2,1%) e Centro-Oeste (1,6%). O Nordeste e Norte, por sua vez, apresentaram índices de 0,9% (Figura 5)⁽³⁸⁾.

Ainda segundo esta pesquisa, não houve diferença estatisticamente significativa de prevalência de câncer entre os sexos, sendo de 1,6% entre os homens e 2,0% entre as mulheres. Porém, as neoplasias apresentaram maior taxa de prevalência em indivíduos de raça/cor branca (2,6%) quando comparados aos pretos (1,4%) e pardos (1,0%) (Figura 4)⁽³⁸⁾. Quanto aos grupos de idade, conforme maior a faixa etária, maior a proporção de pessoas que já tiveram algum diagnóstico médico de câncer, sendo este valor estatisticamente equivalente para as pessoas de 60 a 64 anos (3,7%) e de 65 a 74 anos de idade (5,7%), e maior para os indivíduos com 75 anos ou mais (7,7%) (Figura 6)⁽³⁸⁾. Por nível de instrução, o indicador apresentou maiores proporções entre pessoas sem instrução e fundamental incompleto (2,3%) e com o ensino superior completo (3,0%). Este dado foi equivalente para os brasileiros com ensino fundamental completo e médio incompleto (1,1%) e médio completo e superior incompleto (1,2%)⁽³⁸⁾.

Discussão

Características da População Brasileira

• Tamanho, Gênero e Crescimento Populacional

O caminho atual de crescimento da população é explicado, majoritariamente, pelas características de evolução da taxa de mortalidade infantil e da expectativa de vida ao nascer. Sabe-se que o tamanho amostral requerido nas PC tem sido cada vez maior. Em 1999, 2,8 milhões de indivíduos foram recrutados para estudos clínicos financiados pela indústria. Esse índice subiu para 19,8 milhões em 2005, crescendo mais 40% entre 2006 e 2008⁽⁴²⁾. Considerando este quadro, uma vantagem em internacionalizar a PC é a menor chance de competição no recrutamento desses indivíduos comparando-se aos centros majoritariamente saturados dos EUA e Europa⁽⁴⁾.

Um exemplo da vantagem da internacionalização no recrutamento da população alvo se vê na oncologia. Nos EUA, somente 3 a 5% dos pacientes com câncer participam de estudos clínicos. Caso todo o recrutamento de pesquisas oncológicas fosse realizado apenas neste país, seriam necessários ao menos 5,8 anos para atingir o número amostral previsto em um estudo Fase III. Porém, incluindo países em desenvolvimento, a população alvo poderia ser atingida em 1,9 anos⁽⁴²⁾.

• Envelhecimento Populacional e Principais DCNT

O Brasil apresenta tendência ao envelhecimento populacional, com a previsão de que a expectativa de vida da população atinja os 81 anos em 2060. Acompanhando este cenário, nota-se também uma mudança no perfil epidemiológico do país ao longo dos anos, caracterizado cada vez mais pela maior prevalência de DCNT, peculiares das faixas etárias mais avançadas⁽³¹⁾. Tais patologias também são o principal alvo dos estudos clínicos, existindo atualmente 16.645 protocolos para doenças cardíacas cadastrados na plataforma eletrônica *Clinicaltrials.gov*, 7.065 de hipertensão arterial, 13.800 de diabetes e 65.307 estudos de câncer⁽²⁰⁾.

• Características Étnico-Raciais

Desde a colonização e ao longo de sua história, a formação da população brasileira foi influenciada por diferentes períodos de grande imigração de distintos povos. Como consequência, o Brasil apresenta uma grande miscigenação populacional, corroborada pela PCERP de 2008. Ela aponta que a autodeclaração de cor ou raça no país é influenciada por quesitos que vão além da cor da pele, englobando aspectos como origem familiar e razões culturais, além de questões socioeconômicas⁽³²⁾. Embora a classificação étnica seja um desafio para a população brasileira, a proporção de indivíduos autodeclarados pretos e pardos apresenta uma tendência de crescimento no país, possivelmente devido à emergência das políticas nacionais de afirmação de cor ou até mesmo das políticas de cotas raciais⁽⁴³⁾.

Particularmente na epidemiologia, o uso adequado das categorias étnico-raciais é de extrema importância, pois são frequentemente utilizadas como medida de variabilidade genética, como variáveis de exposição a agravos de saúde ou ainda como marcadores de posição social⁽⁴⁴⁾.

Contudo, a grande variedade étnico-racial da população brasileira é inegável, permitindo ao país atender às estratificações necessárias em determinados protocolos de pesquisa em que o fator genético for uma variável determinante ou um critério de inclusão específico. Ainda, essa miscigenação de etnias pode favorecer a obtenção de resultados quando uma amostra heterogênea for necessária⁽⁴⁵⁾.

• Características Socioeconômicas: Renda, Acesso à Saúde e Educação

Embora ainda distante da realidade dos países desenvolvidos e apesar da recente queda da economia observada no biênio 2015-16, há uma tendência geral de crescimento do PIB *per capita* do Brasil e da sustentação de saldos positivos na taxa de consumo das famílias brasileiras. Além disso, nota-se uma

contínua queda do Índice de Gini de desigualdade social, decorrente de um crescimento expressivo da classe média no país⁽³⁴⁻³⁷⁾. Esta realidade está intimamente relacionada ao grande potencial do mercado farmacêutico brasileiro, considerado o principal da América Latina⁽⁴⁶⁾.

Embora o Brasil possua um programa nacional de saúde gratuito, o Sistema Único de Saúde (SUS), aproximadamente 25% da população opta por contratar seguros de saúde privados para ter acesso a terapias de segunda ou terceira linha^(39,47). Isso indica que grande parte da população possui acesso apenas aos cuidados básicos de saúde, sendo potenciais participantes de pesquisa que, majoritariamente, não foram previamente expostos ao tratamento em estudo, chamados "treatment-naive"⁽⁴⁷⁾. Esta característica reforça a importância da participação do Brasil em PC multicêntricas.

Com relação à educação, a tendência de declínio das taxas de analfabetismo, o crescimento da escolarização do grupo etário de 6 a 14 anos e o aumento no número de estudantes no Ensino Superior favorece a inserção, no Brasil, de participantes de pesquisa menos vulneráveis, com maior capacidade de compreensão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, conseqüentemente, dos riscos e dos benefícios a que serão submetidos⁽⁴⁸⁾.

A Importância da Diversidade Genética na Amostra Populacional em Pesquisa Clínica

Embora a PC seja um meio extremamente necessário para gerar inovação na área médica, sendo os ensaios clínicos randomizados (ECR) atualmente considerados o mais alto nível de evidência científica disponível para guiar as práticas clínicas, ainda existem obstáculos a serem vencidos neste modelo de pesquisa⁽⁴⁹⁾. Uma questão é que os resultados obtidos podem não ser aplicáveis a toda população de pacientes do mundo, uma vez que podem existir perfis sub-representados nas amostras de participantes incluídos⁽⁵⁾.

Diversas patologias manifestam divergências em sua prevalência, apresentação, tratamento e desfecho entre os grupos étnicos, etários e de gênero⁽⁵⁾. Assim sendo, a realização de estudos epidemiológicos, observacionais e a caracterização de doenças e populações locais serão pré-requisitos fundamentais para a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos inovadores focados em farmacogenética, doenças crônicas e medicina personalizada⁽⁴⁵⁾.

O Diabetes Mellitus configura-se hoje como uma epidemia mundial, traduzindo-se como um grande desafio para os sistemas de saúde. O envelhecimento da população, a urbanização crescente e a adoção de

estilos de vida pouco saudáveis como sedentarismo, dieta inadequada e obesidade são os grandes responsáveis por esse cenário⁽⁵⁰⁾. Acredita-se, ainda, que aproximadamente 50,0% dos diabéticos desconheçam que têm a doença⁽⁵¹⁾. Tanto a etiologia do tipo I, relacionada a um processo auto-imune, quanto a tipo II, classicamente ligada a hábitos de vida, podem resultar de predisposições genéticas, além de existirem outros tipos específicos de diabetes menos frequentes resultantes diretamente de deformidades genéticas nas funções das células beta e/ou na ação da insulina⁽⁵⁰⁾.

No Brasil, verifica-se maior prevalência desta patologia entre as mulheres, possivelmente ligado a fatores biológicos como menopausa e diabetes gestacional, e indivíduos com menor grau de escolaridade e instrução, provavelmente devido ao estilo de vida desta população⁽³⁸⁾.

O DM, juntamente com a HA, é responsável no país pela primeira causa de mortalidade, hospitalizações e amputações de membros inferiores. Ainda, representa 62,1% dos diagnósticos primários em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à diálise⁽⁵⁰⁾.

A hipertensão e o diabetes são fatores de risco para ocorrência de doenças cardiovasculares, existindo a evidência de que afro e hispano-americanos apresentam uma maior prevalência desses fatores ao se comparar com os norte-americanos brancos⁽⁹⁾. Estudos apontam que, nos EUA, a HA é tanto mais comum quanto mais agressiva nos afro-americanos quando comparado aos outros grupos étnico-raciais⁽⁵²⁾. A prevalência nesta população é de 39,1%, bem acima da taxa de 28,5% observada nos brancos não-hispânicos. Ademais, embora as taxas de conscientização e tratamento sejam semelhantes entre estas populações, o controle da pressão arterial entre os hipertensos é menor nos afro-americanos (28,9%) em relação aos indivíduos brancos (35,4%). Também se observa discrepância nas taxas de mortalidade, quase 3,3 vezes maior entre os homens e 2,7 maior entre as mulheres do grupo afro-americano⁽⁵²⁾.

Embora nem sempre as diferenças de prevalência entre os sexos ou raças têm o mesmo sinal para populações de diferentes regiões, é possível que também haja uma maior incidência de hipertensos na população negra brasileira, devido à "hipótese dos sobreviventes"⁽⁴⁵⁾. Segundo ela, o fato de ter havido altas taxas de mortalidade entre africanos escravizados devido à desidratação e diarreia durante a viagem entre os continentes, especula-se que a maioria dos sobreviventes possuía uma capacidade maior de retenção de cloreto de sódio. Com essa seleção, teria se gerado uma população negra brasileira com maior incidência de HA⁽⁴⁵⁾. Apesar de os dados divulgados na PNS de 2013 não relatarem diferença significativa de prevalência de

HA entre os negros e brancos no Brasil, pode haver uma lacuna de diagnóstico dessa população, devido às condições socioeconômicas relacionadas a este grupo e consequente dificuldade de acesso à saúde⁽⁵³⁾.

No que se refere a doenças oncológicas, existe evidência de que a sub-representação afro-americana em ensaios clínicos pode ser particularmente relevante para o desenvolvimento de novos tratamentos, pois alvos moleculares específicos podem ser sensíveis à distribuição sutil da variação genética em diferentes origens étnicas ou raciais⁽⁵⁵⁾.

As taxas de incidência e de mortalidade relacionadas a vários tipos de câncer, como de mama, colorretal, pulmão, pâncreas, estômago e próstata, são desproporcionalmente altas entre afro-americanos em relação à população americana no geral. O risco de homens afro-americanos desenvolverem câncer avançado de próstata é mais que o dobro quando comparado aos homens caucasianos, por exemplo⁽⁵⁵⁾.

No Brasil, o câncer de próstata é o mais frequente entre os homens, desconsiderando-se o câncer de pele não melanoma⁽⁴¹⁾. Além do avanço da idade, o histórico familiar em primeiro grau (pai, irmãos ou filhos) apresenta associação positiva para aumento no risco de desenvolvimento dessa neoplasia, assim como a cor de pele/etnia são relevantes em sua etiologia⁽⁴¹⁾.

Combinando-se todos os tipos de câncer, a taxa de mortalidade é aproximadamente 16% maior entre as mulheres afro-americanas em relação às brancas não-hispânicas americanas⁽⁸⁾. Embora o número de mortes decorrentes de câncer tenha diminuído tanto para indivíduos caucasianos como para negros nos EUA, os afro-americanos continuam a apresentar uma maior taxa de mortalidade para os tipos de neoplasias mais prevalentes neste país⁽⁸⁾.

Entre as mulheres brasileiras, o câncer de mama constitui-se no mais frequente e comum tumor maligno, também excluindo os cânceres de pele não melanoma⁽⁴⁷⁾. Múltiplos fatores estão envolvidos em sua etiologia, como idade da primeira menstruação e da menopausa, mas sabe-se que há uma predisposição genética pelas mutações em genes como os BRCA1 e BRCA2⁽⁴⁰⁾.

Ainda em oncologia, suscetibilidades genéticas podem estar ligadas a um curso da doença mais agressivo e desfechos mais desfavoráveis, porém, fatores psicossociais, dieta, exercício, educação, alfabetização, aceitação de recomendações de tratamento e desconfiância do sistema de saúde, por exemplo, também podem influenciar a incidência e o desfecho do câncer nestes indivíduos⁽⁵⁵⁾.

Sabe-se que, mesmo em especialidades com disparidades conhecidas entre gêneros e etnias, há uma persistente subnotificação de dados demográficos completos em PC. Este fato foi evidenciado em uma

análise dos 156 ECR citados em 2007 pela *American Heart Association* nas diretrizes de prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres⁽¹⁰⁾. Este estudo concluiu que apenas 35% das pesquisas reportou alguma informação sobre o recrutamento por diferentes grupos étnico-raciais. Em uma análise das publicações que foram patrocinadas pelo NIH, os autores observaram que 52% destas pesquisas relataram dados étnico-raciais dos participantes, sendo que este índice aumentou para 67% após o *Revitalization Act* de 1993, documento que especificou que mulheres, grupos minoritários e suas sub-populações deveriam ser incluídos nas amostras das pesquisas, a menos que um raciocínio claro e convincente estabeleça que a inclusão seja inadequada^(10,14).

Positivamente, observa-se, no mundo, um aumento no relato de dados demográficos nas últimas décadas. Nos anos 70, apenas 12,5% dos estudos reportaram alguma informação a respeito da etnia dos participantes, índice que subiu para 25% na década seguinte, 30,5% nos anos 90 e 46,2% nos anos 2000⁽¹⁰⁾.

No entanto, um entrave existente na notificação de etnias e raças consiste no fato de que diferentes terminologias e métodos classificatórios são utilizados pelos pesquisadores mundialmente, o que pode gerar confusão e má interpretação dos dados obtidos. A fim de evitar tais problemas, foram lançadas, por órgãos norte-americanos, como o National Institute of Health (NIH), o Office of Management and Budget - OMB e a agência sanitária deste país (U.S. Food & Drug Administration - FDA), diretrizes que recomendam um método adequado de caracterização étnico-racial da população⁽⁵⁶⁾.

Além disso, pesquisadores têm proposto a utilização de marcadores genéticos como alternativa para obter uma classificação étnico-racial mais precisa, podendo evidenciar inclusive casos de miscigenação. Porém, essa metodologia possui seus desafios, visto que ainda não é um método economicamente viável a ser aplicado em populações numerosas e não existem marcadores pré-definidos padronizados mundialmente⁽⁵⁶⁾.

Outra questão relevante na inclusão de minorias na PC é decorrente da cultura e da situação socioeconômica desses grupos. Muitos acreditam que receberão tratamento inadequado ou serão diagnosticados erroneamente devido à discriminação, negando participar de estudos clínicos. Afro-americanos, por exemplo, carregam a memória cultural de abusos sofridos no passado, como nas pesquisas de sífilis de Tuskegee⁽¹¹⁾.

Ainda, divergências linguísticas, como entre imigrantes e nativos, podem dificultar a comunicação entre pacientes e profissionais da saúde, afastando esses indivíduos dos centros de pesquisa. Ademais, grupos minoritários são geralmente mais desfavoreci-

dos socioeconomicamente, e as condições de trabalho ou os cuidados da casa e da família pode também impossibilitar a participação em ensaios clínicos⁽¹¹⁾.

Por outro lado, sabe-se que existe uma crença entre pesquisadores de que essas minorias podem não ser bons participantes de pesquisa, gerando uma tendência de que estes grupos sejam menos convidados. Os argumentos levantados são de que esses indivíduos apresentariam maior chances de abandonar o estudo prematuramente, seriam incapazes de seguir instruções corretamente e falhariam ao seguir as regras do protocolo. Porém, estudos apontam que essas afirmações não se mostram verdadeiras na prática⁽¹¹⁾.

Assim sendo, embora existam alguns entraves, a inclusão de populações diversificadas em estudos clínicos é de extrema importância para validação dos resultados obtidos, além de ser um caminho para fornecer acesso a terapias experimentais potencialmente promissoras para pacientes com mau prognóstico e cujas opções de tratamento são limitadas⁽³⁾.

Portanto, entre os benefícios da participação do Brasil na realização de estudos clínicos multicêntricos está a geração de dados importantes sobre a ação de novos medicamentos, tratamentos e tecnologias nessa população. A ausência de estudos realizados com uma amostra da população brasileira torna a PC refém da utilização de informações baseadas unicamente em amostras que podem não corresponder em sua totalidade às características e variáveis genéticas, climáticas, nutricionais, sociais e culturais do Brasil⁽⁴⁵⁾.

Competividade do Brasil no Cenário Internacional da Pesquisa Clínica

Entre os principais critérios utilizados pelos patrocinadores para selecionar países participantes de estudos clínicos multicêntricos internacionais estão a disponibilidade de captação de sujeitos de pesquisa, a adesão aos princípios de *Good Clinical Practice* (GCP), a qualidade dos investigadores e do sistema de revisão ética, a agilidade sistema regulatório local e o potencial do mercado local^(42, 57).

Atualmente, grande parte dos ensaios clínicos são multicêntricos e internacionais, justificado por aspectos econômicos, regulatórios e/ou científicos⁽³⁾.

Sabe-se que os gastos envolvidos na PC são extremamente altos e vêm crescendo, pois os estudos estão mais extensos do que no passado⁽³⁾. No entanto, na América Latina e Ásia estes custos são menores em comparação com os EUA e Europa⁽³⁾. Como exemplo, um estudo clínico na Índia pode custar um décimo do preço quando comparado aos EUA devido a menores salários dos profissionais e menores custos de implementação das regulamentações envolvidas⁽³⁻⁴⁾. Quanto ao Brasil, a realização de estudos clínicos em território

nacional pode gerar uma economia de 20 a 30% em comparação com outros mercados ocidentais⁽⁴⁷⁾. Por tanto, apesar da qualidade ser o fator determinante, o custo destes recursos humanos também influencia na decisão do local onde a pesquisa será realizada.

No que se refere ao potencial do mercado local, o Brasil vem subindo posições no ranking global, tornando-se o sexto maior mercado farmacêutico do mundo e com previsão de avançar mais uma posição até 2022⁽⁵⁸⁾. Se considerarmos somente a América Latina, o país é o principal mercado consumidor, tendo movimentado R\$56,80 bilhões ou US\$ 17,79 bilhões em 2017⁽⁴⁶⁾. Dentre os laboratórios farmacêuticos que compõem o mercado farmacêutico brasileiro, 40% possui capital de origem internacional, enfatizando a atratividade para a realização de PC ao se considerar o retorno do investimento⁽⁴⁶⁾. Portanto, ter um mercado consumidor atrativo para a futura comercialização do medicamento ou produto resultante da pesquisa também é um fator determinante na escolha do país que receberá este investimento.

Outro ponto a favor da globalização da PC é a emergência de agências regulatórias em países em desenvolvimento, garantindo melhor supervisão ética e maior confiabilidade das indústrias advindas de países desenvolvidos⁽³⁾. Nesse contexto, em 2016 a Anvisa foi aceita como novo membro do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), grupo que reúne autoridades reguladoras e associações de indústrias farmacêuticas para discutir registro de medicamentos, recebendo recomendação positiva do comitê gestor⁽⁵⁹⁾.

A realização de PC multicêntricas internacionais requer condições estruturais e recursos humanos especializados. Primeiramente, é necessário que o país participante apresente uma quantidade suficiente de profissionais capacitados, além de centros de pesquisa qualificados⁽⁶⁰⁾. Neste aspecto, a América Latina apresentou, entre 1996 e 2006, um crescimento de 27,3% no número de pesquisadores locais registrados em estudos regulados pelo FDA⁽⁴²⁾. Aproximadamente 1500 novos centros de pesquisa são abertos por ano nesta região⁽⁴²⁾. São Paulo, por exemplo, é a nona cidade no mundo em números de centros de pesquisa clínica, frente a metrópoles como Paris e Londres⁽⁶¹⁾.

Embora o prazo regulatório no Brasil ainda seja o maior da América Latina, podendo atingir até 12 meses, e o sistema de aprovação de projetos seja complexo, o país tem buscado melhorias, facilitando o processo burocrático envolvido⁽⁴⁷⁾. Um exemplo deste avanço é o fato da avaliação nas instâncias regionais e nacional de comitês de ética ocorrer hoje de maneira simultânea e não mais sequencial, reduzindo algumas semanas no prazo de aprovação⁽⁴²⁾. A atual tramitação do Projeto de Lei do Senado (PLS) 200/2015, que

dispõe sobre PC, pretende contribuir para uma melhora futura no sistema regulatório local¹. Tal cenário favorece o alinhamento da legislação nacional sobre medicamentos às melhores práticas internacionais vigentes⁽⁵⁹⁾.

Outro aspecto que beneficia a globalização da PC é a terceirização do setor de pesquisa pelas indústrias farmacêuticas às *Contract Research Organization (CRO)* ou Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPC) favorecendo o desenvolvimento de ensaios clínicos em regiões que antes não possuíam tradição na área, visto que essas empresas podem assumir algumas ou até mesmo todas as atividades que abrangem a relação entre patrocinador e centro de pesquisa^(2,4).

Portanto, a realização de estudos clínicos no Brasil é do interesse da sociedade, do governo, dos pacientes e de todos os setores envolvidos, sejam eles privados ou públicos⁴⁵, sendo estratégica para o sucesso do P&D de medicamentos inovadores influenciados pela farmacogenética e fundamental para a tomada de decisão por parte das agências regulatórias quanto à segurança e à eficácia necessárias para que o produto seja registrado⁽⁴⁵⁾.

Conclusão

Sabendo-se que muitas patologias, como as DCNT, divergem quanto à prevalência, apresentação, tratamento e desfecho frente aos diferentes grupos étnicos, etários, sociais e de gênero, órgãos como o FDA e o NIH vêm frisando a importância de se incluir populações historicamente sub-representadas por não participarem nas amostras de pesquisas clínicas^(14,45,38).

Logo, a abrangência de populações diversas na PC é essencial para que os resultados obtidos sejam passíveis de generalização, objetivando a crítica necessidade de produção de inovações científicas e, conseqüentemente, a prestação de assistência à saúde com alto nível de qualidade⁽⁵⁾.

Neste contexto, a grande variedade étnica da população brasileira permite atender às estratificações necessárias em determinados protocolos de pesquisa em que o fator genético for uma variável determinante. A miscigenação de etnias também pode favorecer a obtenção de resultados quando uma amostra heterogênea for necessária em atendimento à importância da diversidade da população estudada e sua representatividade frente aos indivíduos para qual o medicamento ou produto está sendo desenvolvido.

Conclui-se, ainda, que realizar estudos clínicos no Brasil proporciona a geração de dados relevantes sobre a ação de novos medicamentos, tratamentos e tecnologias, sendo que a exclusão dos brasileiros das amostras populacionais em PC pode ocultar ou ignorar variáveis genéticas, climáticas, nutricionais, sociais e

culturais presentes nesta sociedade que é um grande potencial de mercado⁽⁴⁵⁾.

Referências

1. Brasil. Congresso Nacional. Senado Federal. Projeto de Lei 7082/2017. Dispõe sobre a pesquisa clínica com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos. [Internet]. Brasília (DF). 2017. [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2125189>
2. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1). Current Step 4 version dated 10 June 1996. [Internet]. 59p. [cited 2019 Apr 22]. Available from: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf
3. Lang T, Siribaddana S. Clinical trials have gone global: is this a good thing?. *PLoS Med*. 2012; 9(6): e1001228.
4. Coronel E, Halstead D, Fregni F. Clinical research in Latin America: obstacles and opportunities. *Clin. Invest*. 2011; 1(7): 911-3.
5. U.S. Food & Drug Administration (FDA). FDA office of minority health and health equity research projects and publications. [Internet]. Content current as of: 09/14/2018. [cited 2019 Apr 22] Available from: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/MinorityHealth/default.htm>
6. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Diversity in clinical trial participation. [Internet]. Content current as of: 08/14/2018. [cited 2019 Apr 22] Available from <https://www.fda.gov/forpatients/clinicaltrials/ucm407817>
7. Lechleiter J. Closing The Diversity Gap In Clinical Trials. *Forbes* [Internet]. Apr 9, 2014 [cited 2019 Apr 22]. Available from: <https://www.forbes.com/sites/johnlechleiter/2014/04/09/closing-the-diversity-gap-in-clinical-trials/#3e3556bb55d4>
8. Rivers D, August EM, Lee Green B, Quinn GP. A systematic review of the factors influencing African Americans' participation in cancer clinical trials. *Contemp Clin Trials*. 2013; 35(2):13-32.
9. Hoel AW, Kayssi A, Brahmanandam S, Belkin M, Conte MS, Nguyen LL. Under-representation of women and ethnic minorities in vascular surgery randomized controlled trials. *J Vasc Surg*. 2009; 50(2):349-54.
10. Berger JS, Melloni C, Wang TY, Dolor RJ, Frazier CG, Samad Z, et al. Reporting and representation of race/ethnicity in published randomized trials. *Am Heart J*. 2009; 158(5):742-7.
11. Mendonza DB, Williams MT, Chapman LK, Powers M. Minority inclusion in randomized clinical trials of panic disorder. *J Anxiety Disord*. 2012; 26(5):574-82.
12. Zhang T, Tsang W, Wijeyesundera HC, Ko DT. Reporting and representation of ethnic minorities in cardiovascular trials: a systematic review. *Am Heart J*. 2013; 166(1):52-7.
13. Berkowitz SA, Sussman JB, Jonas DE, Basu S. Generalizing intensive blood pressure treatment to adults with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(11):1214-23.
14. U.S. National Institute of Health (NIH). NIH Policy and guidelines on the inclusion of women and minorities as subjects in clinical research. Issued November 28, 2017. [Internet]. Bethesda (MA): NIH; 2017. [cited 2019 Abr 22]. Available from: https://grants.nih.gov/grants/funding/women_min/guidelines.htm
15. Leite TKM. Variabilidade genética na população brasileira: ancestralidade genômica e fenótipos de capacidade cardiovascular. Tese (Doutorado). Brasília (DF): Universidade Católica de Brasília; 2012.

16. Oliveira AT. O perfil geral dos imigrantes no Brasil a partir dos censos demográficos 2000 e 2010. *Cadernos Obmigra - Revista Migrações Internacionais*. 2015; 1(2): 48-73.
17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Brasil 500 anos. [Internet]. 2019. [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: <https://brasil500anos.ibge.gov.br/>
18. Velasco C, Mantovani F. Em 10 anos, número de imigrantes aumenta 160% no Brasil, diz PF. G1. [Internet]. São Paulo, 25 jun 2016 [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: <http://g1.globo.com/mundo/noticia/2016/06/em-10-anos-numero-de-imigrantes-aumenta-160-no-brasil-diz-pf.html>
19. Sala GA, Carvalho JAM. A presença de imigrantes de países do Cone Sul no Brasil: medidas e reflexões. *Rev Bras Estud Popul*. 2008; 25(2):287-304.
20. U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health (NIH). ClinicalTrials.gov U.S. National Library of Medicine. [Internet]. Bethesda (MA): NIH. [cited 2019 Apr 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
21. U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health (NIH). PubMed.gov. Bethesda (MA): NIH. [Internet]. [cited 2019 Apr 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
22. SciELO Scientific Electronic Library Online. SciELO. [Internet]. São Paulo: SciELO. [citado 2019 Abr 20]. Disponível em: <http://www.scielo.org/php/index.php>
23. U.S. Food & Drug Administration (FDA). [Internet]. [cited 2019 Apr 22]. Available from: <https://www.fda.gov/>
24. U.S. America. National Institute of Health (NIH). [Internet]. [cited 2019 Apr 22]. Available from: <https://grants.nih.gov/grants/oer.htm>
25. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [Internet]. [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>
26. Brasil. Ministério da Saúde. [Internet]. [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: <http://portalmms.saude.gov.br/>
27. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Brasil em síntese - conheça cidades e estados do Brasil. [Internet]. [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>
28. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População 2018: número de habitantes do país deve parar de crescer em 2047. [Internet]. Atualizado em 01/08/2018. [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/21837-projecao-da-populacao-2018-numero-de-habitantes-do-pais-deve-parar-de-crescer-em-2047>
29. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação. [Internet]. [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>
30. Oliveira AT, O'Neill MMV. Cenário sociodemográfico em 2022/2030 e distribuição territorial da população: uso e ocupação do solo. In: Fundação Oswaldo Cruz. A saúde no Brasil em 2030 - prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro: população e perfil sanitário. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2013. v.2, p.41-93.
31. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Indicadores sociodemográficos e de Saúde no Brasil - 2009. [Internet]. [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9336-indicadores-sociodemograficos-e-de-saude-no-brasil.html?=&t=o-que-e>
32. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Características étnico-raciais da população – Um estudo das categorias de classificação de cor ou raça 2008. Rio de Janeiro: IBGE; 2011. 99p.
33. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua - PNAD Contínua. Principais destaques da evolução do mercado de trabalho no Brasil. 2012-2017. Rio de Janeiro: IBGE; 2018. 14p.
34. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sistema IBGE de Recuperação Automática – SIDRA. Indicadores de Desenvolvimento Sustentável. 2004-2015. [Internet]. [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/5801>
35. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Fundação Getúlio Vargas – Série Histórica do PIB. Centro de Contas Nacionais - diversas publicações, período 1947 a 1989. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Contas Nacionais. [Internet]. [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/media/com_mediaibge/arquivos/7531a821326941965f1483c85caca11f.xls
36. Kopper M, Damo AS. A emergência e evanescência da nova classe média brasileira. *Horiz Antropol*. 2018; 24(50): 335-76.
37. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Síntese de Indicadores Sociais. Uma análise das condições de vida da população brasileira. Rio de Janeiro: IBGE; 2018. 149p. - (Estudos e pesquisas. Informação demográfica e socioeconômica; n. 39)
38. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde. 2013. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Rio de Janeiro: IBGE; 2014. 181p.
39. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Dados Gerais. 2008-2018. [Internet]. Rio de Janeiro: ANS. [citado em 2019 Abr 22]. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>
40. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Brasil em Síntese. [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2019. [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: <https://brasilemsintese.ibge.gov.br/educacao.html>
41. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa | 2018. Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro. 2018. 128p.
42. Homedes N, Ugalde A. *Clinical Trials in Latin America: where ethics and business clash*. Dordrecht (The Netherlands): Springer; 2014. 291p.
43. Silveira D. População que se declara preta mantém tendência de crescimento no país, aponta IBGE. [Internet]. G1, 26 abr 2018 [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: <https://g1.globo.com/economia/noticia/populacao-que-se-declara-preta-mantem-tendencia-de-crescimento-no-pais-aponta-ibge.ghtml>
44. Kabad JF, Bastos JL, Santos RV. Raça, cor e etnia em estudos epidemiológicos sobre populações brasileiras: revisão sistemática na base PubMed. *Physis*. 2012; 22(3):895-918.
45. Martinez LL. Farmacogenética: drogas inovadoras. *Biotec AHG*. [Internet]. São Paulo: Biotec AHG; 2014 [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: <http://www.biotec-ahg.com.br/index.php/pt/acervo-de-materias/saude/842-farmacogenetica-drogas-inovadoras>
46. Guia da Farmácia. Quanto vale o mercado farmacêutico brasileiro? [Internet]. 13 jul 2018. [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: <https://guiadafarmacia.com.br/quanto-vale-o-mercado-farmacaceutico-brasileiro/>
47. Nuskey B. *Overcoming clinical challenges in brick markets - a white paper*. Philadelphia: Thomson Reuters; 2014. 20p.
48. Locativa PGS, Szrajbman M, Silva DASM, Melazzi ACC, Gregório LH, Russo LAT. Perfil de sujeitos de pesquisa clínica em um centro ambulatorial independente. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008; 13(3): 1023-32.
49. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 128(1):305-10.

50. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2006. 64p. (Cadernos de Atenção Básica nº 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
51. Flor LS, Campos MR. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. *Rev Bras Epidemiol.* 2017; 20(1):16-29.
52. Nesbitt SD. Management of hypertension in African-Americans. *US Cardiology.* 2009; 6(2):59-62.
53. Werneck J. Racismo institucional e saúde da população negra. *Saúde Soc.* 2016; 25(3):535-49.
54. Estol CJ, Bath PMW, Gorelick PB, Cotton D, Martin RH. Differences in ischemic and hemorrhagic recurrence rates among race-ethnic groups in the PROFESS secondary stroke prevention trial. *Int J Stroke.* 2014; 9(Suppl. A 100):43-7.
55. Ahaghotu C, Tyler R, Sartor O. African American participation in oncology clinical trials—focus on prostate cancer: implications, barriers, and potential solutions. *Clin Genitourin Cancer.* 2016; 14(2): 105-16.
56. Kanakamedala P, Haga SB. Characterization of clinical study populations by race and ethnicity in the biomedical literature. *Ethn Dis.* 2012; 22(1):96–101.
57. Korieth K. Slow to negative growth in select emerging markets. Centerwatch. [Internet]. 01 mar 2016 [citado 2019 Abr 22]. Available from: <https://www.centerwatch.com/news-online/2016/03/01/slow-negative-growth-select-emerging-markets-latin-america-india-markets-contracting/>
58. FCE Pharma. Brasil é o sexto maior mercado farmacêutico do mundo. [Internet]. 25 jun 2018 [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: <https://www.fcepharma.com.br/pt/noticias/mercado-e-industria/brasil-e-o-sexto-maior-mercado-farmaceutico-do-mundo>
59. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Anvisa é novo membro do ICH. [Internet]. 09 nov 2016 [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/com-o-inicio-da-reforma-do-icha/219201?inheritRedirect=false
60. Sobral MC, Sbragia R. Estrutura de P&D Global: o caso Novartis. *Espacios.* 2007; 28(1):5-20.
61. Saúde Business. São Paulo é nona cidade em número de centros de pesquisa clínica. [Internet]. 22 julho 2013 [citado 2019 Abr 22]. Disponível em: <https://saudebusiness.com/noticias/sao-paulo-e-nona-cidade-em-numero-de-centros-de-pesquisa-clinica/>

Trabalho recebido: 22/04/2019

Trabalho aprovado: 30/07/2019

Trabalho publicado: 31/07/2019