

Perfil das pesquisas clínicas pediátricas no Brasil nos últimos três anos (2018–2021)

Profile of pediatric clinical research in Brazil
in the past three years (2018–2021)

Larissa Mango Rolim¹ , Luis Lopez Martinez² 

RESUMO

Introdução: De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), considera-se população pediátrica indivíduos na faixa etária de até 17 anos. Estima-se que a população pediátrica brasileira seja de 61,5 milhões, o que corresponde a 29% da população total do país, a qual foi estimada no ano de 2020 em cerca de 210 milhões de pessoas. De acordo com a Demografia Médica no Brasil, publicada em 2020, 10,1% dos médicos especialistas no Brasil são pediatras. Ao traçar o perfil de pacientes pediátricos para pesquisa clínica, encontramos uma escassez de estudos que contemplem essa população, impedindo, assim, a utilização de medicamentos seguros e eficazes em pediatria ou com formulações específicas baseadas em estudos clínicos e farmacoepidemiológicos adequados para esse público-alvo. Assim sendo, em suas diversas faixas etárias, crianças e adolescentes são expostos a medicamentos cujo benefício clínico só é conhecido em adultos. **Objetivo:** Com base nos desafios para o desenvolvimento de estudos clínicos pediátricos e na grande importância e necessidade de pesquisas clínicas para este público-alvo, este estudo buscou identificar o perfil das pesquisas clínicas pediátricas no Brasil nos últimos três anos (2018–2021) e discutir seus desafios e oportunidades. **Método:** A presente pesquisa consistiu em um estudo observacional, transversal e descritivo, e considerou-se pesquisas clínicas e acesso expandido exclusivamente em população pediátrica. Realizou-se um levantamento na base de dados no Clinical Trials.gov[®] das pesquisas clínicas pediátricas no Brasil, incluindo programas de acesso expandido, registradas de 06 de janeiro de 2018 a 01 de junho de 2021. Para esse levantamento, a base de dados Clinical Trials.gov[®] foi acessada em 30 de julho de 2021, às 19 horas e 22 minutos. Utilizou-se as seguintes palavras-chave como filtro de busca: “Brazil, Child (birth-17) and Study Start (MM/DD/YYYY): from 06/01/2018 to 01/06/2021”. Os dados extraídos da base de dados Clinical Trials.gov[®] foram registrados em uma planilha com uso do programa Microsoft Excel[®] 2010. Após a checagem da consistência dos dados, realizou-se a análise descritiva. **Resultados:** Triagem inicial reuniu 264 estudos relacionados a ensaios clínicos em pediatria no Brasil, porém apenas 107 destes enquadravam-se nos critérios de delineamento propostos. De acordo com os resultados entre os anos de 2018 e 2021, houve queda de mais de 34% no número total de estudos para pacientes pediátricos. Neste mesmo período, é possível afirmar que em mais de 97% dessas pesquisas não há diferenciação de gêneros, e a concentração da localização do centro de estudo foi na região Sudeste do Brasil, sendo a cidade de São Paulo responsável por abrigar 28% deles. Ainda, de acordo com dados obtidos, 41% desses estudos estão em fase de recrutamento e apenas 24% foram concluídos. A área de maior interesse das pesquisas pediátricas foi em Odontologia, enquanto a área de Doenças Raras não alcançou nem 1% dos temas estudados. No entanto, durante o período entre 2018 e 2021, houve uma mudança do tipo predominante de patrocínio desse tipo de pesquisa, passando a ser o patrocínio privado o mais frequente. **Conclusão:** Em decorrência da queda significativa de estudos clínicos em pediatria no Brasil nos últimos anos, conforme apresentado nos resultados, os prescritores e pacientes ficarão sem alternativas de tratamentos terapêuticos precisos e seguros para a população pediátrica brasileira. Considerando que 43% dos estudos clínicos pediátricos em fase de recrutamento no Brasil se concentram no ano 2019, a falta de novas pesquisas clínicas em pediatria nos últimos anos pode sugerir um aumento do uso off label de medicamentos em pediatria por causa da ausência de pesquisas com comprovação científica suficientes nessa área terapêutica. Quase a totalidade dos estudos clínicos em pediatria no Brasil se realizou com a participação de todos os gêneros, o que demonstra que doenças específicas de cada sexo não fazem parte do escopo desses estudos pediátricos, assim como doenças raras que não estavam nos principais temas pesquisados. Com relação à distribuição geográfica dos estudos clínicos em pediatria no Brasil, observou-se que mais de 60,7% dessas pesquisas clínicas foram conduzidas na região Sudeste, principalmente em São Paulo, seguida pela região Sul, com 27% da concentração dessas pesquisas. Esses resultados reafirmam dados do IBGE sobre a desigualdade regional que se reflete na concentração de investimentos, centros de pesquisas e investigadores nessas regiões do país.

Palavras-chave: Pesquisa clínica, Estudo clínico, Pediatria, Brasil

¹Faculdade de Ciências Médicas Santa Casa de São Paulo, Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs – São Paulo (SP), Brasil.

²Faculdade de Ciências Médicas Santa Casa de São Paulo. Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs e EPECLIN – Escritório de Pesquisa Clínica – Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Larissa Mango Rolim. Alameda Van Gogh, 430 – Alphaville, 06539-310 – Santana de Parnaíba (SP), Brasil.

E-mail: larissamango@hotmail.com

Trabalho recebido: 11/03/2022. Trabalho aprovado: 28/08/2022. Trabalho publicado: 31/10/2022

Editor Responsável: Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor-Chefe).

ABSTRACT

Introduction: According to data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), pediatric population is considered to be individuals aged up to 17 years, and the Brazilian pediatric population is estimated to be 61.5 million, which corresponds to 29% of the country's total population, which was estimated in the year 2020 to be about 210 million people; according to the Medical Demography in Brazil published in 2020, 10.1% of specialist physicians in Brazil are pediatricians. When profiling pediatric patients for clinical research, we found a shortage of studies that address this population, thus preventing the use of safe and effective drugs in pediatrics with specific formulations based on clinical and pharmacoepidemiological studies that are suitable for this target audience. Therefore, in their different age groups, children and adolescents are exposed to drugs whose clinical benefit is known only in adults. **Objective:** Based on the challenges for the development of pediatric clinical studies and the great importance and need for clinical research for this target audience, this study sought to identify the profile of pediatric clinical research in Brazil in the past 3 years (2018–2021) and discuss its challenges and opportunities. **Method:** This is an observational, cross-sectional, and descriptive study and considered clinical trials and expanded access exclusively to the pediatric population. A survey was carried out in the ClinicalTrials.gov® database of pediatric clinical trials in Brazil, including expanded access programs, registered from January 6, 2018 to June 1, 2021. For this survey, the ClinicalTrials.gov® was accessed on July 30, 2021 at 7:22 p.m. The following keywords were used as a search filter: "Brazil, Child (birth–17) and Study Start (MM/DD/YYYY): from 01/06/2018 to 06/01/2021." Data extracted from the ClinicalTrials.gov® were recorded in a spreadsheet using the Microsoft Excel® 2010 program. After checking the consistency of the data, a descriptive analysis was performed. **Results:** The research gathered 264 studies related to clinical trials in pediatrics in Brazil, but only 107 of the studies met the proposed design criteria. According to the results between the years 2018 and 2021, there was a decrease of more than 34% in the total number of studies on pediatric patients. In this same period, it is possible to affirm that more than 97% of the studies do not have gender differentiation, and the concentration of the study centers is located in the southeast region of Brazil, with the city of São Paulo having 28% of them. In addition, according to the data obtained, 41% of the studies are still in the recruitment phase and only 24% have been completed. The area of greatest research interest is in dentistry, and research on rare diseases did not reach even 1% of the topics studied. However, during the period between 2018 and 2021, there was a shift in research sponsorship sectors, moving from public to private. **Conclusion:** As a result of the significant decrease in clinical studies in pediatrics in Brazil in recent years, as shown in the results, prescribers and patients will be left with no alternatives for accurate and safe therapeutic treatments for the Brazilian pediatric population. Considering that 43% of pediatric clinical studies in the "recruitment" phase in Brazil are concentrated in the year 2019, the lack of new clinical research in pediatrics in recent years may suggest an increase in the "off label" use of medicines in pediatrics due to the absence of research with sufficient scientific evidence in this therapeutic area. Almost all pediatric clinical studies in Brazil were carried out with the participation of all genders, which demonstrates that specific diseases of each gender are not part of the scope of these pediatric studies, as well as rare diseases that were not included in the research topics. Regarding the geographical distribution of clinical studies in pediatrics in Brazil, it was observed that more than 60.7% of these clinical studies were conducted in the southeast region, mainly in São Paulo, followed by the south region, with 27% of the concentration of these studies. These results reaffirm IBGE data on regional inequality which is reflected in the concentration of investments, research centers, and researchers in these regions of the country.

Keywords: Clinical Research, Clinical study, Pediatrics, Brazil

INTRODUÇÃO

De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), considera-se população pediátrica indivíduos na faixa etária de até 17 anos. Estima-se que a população pediátrica brasileira seja de 61,5 milhões, o que corresponde a 29% da população total do país, a qual foi estimada no ano de 2020 em cerca de 210 milhões de pessoas. Ao estratificarmos a população pediátrica, de acordo com a mesma fonte, os meninos são maioria (50,7%), diferentemente do que acontece na população brasileira em geral, na qual as mulheres correspondem a 51,7% (Figura 1). No entanto, embora haja maior nascimento de meninos, a maior taxa de mortalidade da juventude é do sexo masculino, o que contribui para que haja mais mulheres do que homens na fase adulta⁽¹⁾.

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, estima-se que ocorrerá contínua redução da TMI no país, indicando futura queda de aproximadamente 60% no número de mortes de crianças entre 0 e 12 meses de vida por mil habitantes. Também neste período, existe a perspectiva de que o número de anos vividos pela população brasileira passará de 73,84 para 81,04, aumentando cerca de 10%⁽²⁾.

Sabendo-se que muitas patologias divergem quanto a prevalência, apresentação, tratamento e desfecho diante dos diferentes grupos étnicos, etários, sociais e de gênero⁽³⁾, ao traçar o perfil de pacientes pediátricos para Pesquisa Clínica (PC), encontramos uma escassez de estudos que contemplem essa população, impedindo, assim, a utilização de medicamentos seguros e eficazes em pediatria com formulações específicas baseadas em estudos clínicos e pharmacoepidemiológicos que sejam adequados⁽⁴⁾. Assim sendo, em suas diversas faixas etárias, crianças e adolescentes são expostos a medicamentos cujo benefício clínico só é conhecido em adultos. Nessa condição, o risco da farmacoterapia é maior, sobretudo se considerarmos

as diferenças no processo fisiopatológico, nos aspectos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e excipientes de fármacos em organismos em constante desenvolvimento e em diferentes níveis de maturação, e que essas diferenças não são necessariamente graduais ou previsíveis⁽⁴⁾.

Sabe-se que o princípio de justiça determina que indivíduos, grupos ou comunidades não devem ser injustamente incluídos em projetos de pesquisa, mas também não devem ser injustamente excluídos de participar e de usufruir dos potenciais benefícios resultantes das pesquisas. Portanto, tal exclusão constitui omissão em tratá-los com justiça, e as considerações sobre equidade e justiça devem definir os critérios de inclusão ou exclusão⁽⁵⁾.

Assim sendo, pode-se afirmar que estudos clínicos em crianças resultaram em significativas melhorias em sua saúde e da participação em ensaios clínicos randomizados, derivam muitos benefícios, incluindo o acesso a novos tratamentos que podem não estar disponíveis rotineiramente⁽⁶⁾.



Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁽²⁾.
Figura 1 – População pediátrica no Brasil no ano de 2020.

Incidência e prevalência das principais doenças em pediatria no Brasil

As chamadas “doenças prevalentes na infância”, como, por exemplo, doenças diarreicas e respiratórias, persistem com importância como causas de adoecimento, em especial em regiões e populações de maior vulnerabilidade, como indígenas, quilombolas ou ribeirinhas, e quando associadas à desnutrição colocam em risco a vida⁽⁷⁾.

A Taxa de Mortalidade Infantil (TMI) é um dos indicadores frequentemente usados para avaliar as condições de vida de uma sociedade. Ela é, em geral, calculada pelo número de crianças que morrem antes de completar um ano de vida a cada mil nascidas vivas (NV)⁽⁷⁾. Conforme dados do boletim epidemiológico, de 2017 a 2019, a TMI no Brasil é de 13,3 óbitos por mil NV. De acordo com esse estudo, os três estados com maiores índices de mortalidade infantil são Amapá, Roraima e Acre, com valores acima de 16 óbitos por cada mil nascidos vivos. Por outro lado, os 9 estados que apresentam média inferior à média nacional, estão localizados na região Sul e Sudeste⁽²⁾. Em países desenvolvidos, essa média seria de apenas 3 óbitos, de acordo com dados da UNICEF⁽⁸⁾.

Aproximadamente 10 milhões de crianças morrem a cada ano no mundo antes de completarem cinco anos de idade, estando entre as causas mais comuns pneumonia, diarreia, malária, sarampo e associadas ou não à desnutrição⁽⁹⁾. Esse é um número alto, quando consideramos que são doenças infantis negligenciadas que acometem cerca 90% das pessoas com enfermidades no planeta, porém tais áreas terapêuticas recebem menos de 10% de todos os recursos investidos em pesquisa⁽¹⁰⁾.

De acordo com Scheffer et al.⁽¹¹⁾, a oferta de pediatras de um país é medida tendo como denominador a população de 0 a 18 anos. No entanto, para esta pesquisa, optou-se por indicar o percentual de médicos especialistas em Pediatria em relação ao total de médicos especialistas de cada país⁽¹¹⁾. Assim sendo, e de acordo com esse indicador, em 2019, o Brasil alcançou o percentual de 8,6% pediatras em relação ao total de especialistas. Países como Israel, Estados Unidos e Eslovênia apresentam percentuais superiores a 9%, enquanto Austrália, Áustria, Islândia, Irlanda e Países Baixos apresentam percentuais menores de 3%. Coreia do Sul, Coreia do Sul, Suíça e Reino Unido têm indicadores próximos a 5%. Alguns países tiveram decréscimo importante no percentual de médicos pediatras entre 2000 e 2019, caso de Lituânia e da Estônia⁽¹²⁾.

Diante disso, na última década, a Organização Mundial de Saúde (OMS), em conjunto com a UNICEF, desenvolveu a estratégia Atenção Integrada às Doenças Prevalentes da Infância (AIDPI). Ela tem por finalidade promover rápida queda da mortalidade em crianças menores de cinco anos, caracterizando-se pela avaliação simultânea e integrada do conjunto de doenças

de maior prevalência na infância, ao invés do enfoque tradicional que busca abordar cada doença isoladamente⁽¹³⁾.

Embora o Brasil tenha feito grandes progressos em relação à sua população mais jovem, esses avanços não atingiram todas as crianças e todos os adolescentes brasileiros da mesma forma⁽¹⁴⁾. Quando analisamos os dados de mortalidade infantil do ano de 2020 referentes aos estados da federação, surge um alerta: uma visível desigualdade regional (Tabela 1).

Aspectos regulatórios para pesquisas clínicas pediátricas no Brasil

No Brasil, desde o ano de 1988, a realização de pesquisas em seres humanos, incluindo os ensaios clínicos, está sujeita à regulamentação do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e da Agência

Tabela 1 - Número de óbitos para cada mil nascidos vivos no ano de 2020.

| Óbitos para cada mil nascidos vivos | |
|-------------------------------------|------|
| Brasil | 11,5 |
| Norte | 14,5 |
| Nordeste | 13 |
| Sudeste | 10,5 |
| Sul | 9,1 |
| Centro-Oeste | 11,2 |
| Rondônia | 13 |
| Acre | 16,5 |
| Amazonas | 13,8 |
| Roraima | 18,4 |
| Pará | 14,9 |
| Amapá | 18,3 |
| Tocantins | 10,6 |
| Maranhão | 13,8 |
| Piauí | 13,8 |
| Ceará | 11,6 |
| Rio Grande do Norte | 11,3 |
| Paraíba | 12,8 |
| Pernambuco | 11,6 |
| Alagoas | 11,9 |
| Sergipe | 15,9 |
| Bahia | 14,3 |
| Minas Gerais | 10,5 |
| Espírito Santo | 9,7 |
| Rio de Janeiro | 12,5 |
| São Paulo | 9,8 |
| Paraná | 9,3 |
| Santa Catarina | 9,3 |
| Rio Grande do Sul | 8,6 |
| Mato Grosso do Sul | 10,9 |
| Mato Grosso | 12 |
| Goiás | 11,4 |
| Distrito Federal | 9,7 |
| Rondônia | 13 |

Fonte: Ministério da Saúde⁽¹⁴⁾.

Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A principal norma regulamentadora é a Resolução CNS nº 466/2012, que estabelece o sistema nacional de análise ética, Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), as normas e o fluxo de tramitação dos protocolos de pesquisa⁽¹⁵⁾.

Por meio da Resolução nº 466/2012, estabelece-se que, em pesquisas cujos convidados sejam crianças, deverá haver justificativa clara de sua escolha, especificada no protocolo e aprovada pelo CEP, e pela CONEP, quando pertinente. Nesses casos, deverão ser cumpridas as etapas do esclarecimento e do consentimento livre e esclarecido, por meio dos representantes legais dos convidados a participar da pesquisa, preservado o direito de informação desses, no limite de sua capacidade⁽¹⁶⁾.

Os aspectos éticos e legais relativos à participação de pacientes em estudos clínicos são assegurados, pela aprovação da pesquisa clínica pelo CEP e pelo processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que detalha a natureza do estudo e descreve os potenciais benefícios, riscos e prejuízos ao paciente que podem ocorrer durante a sua condução⁽¹⁷⁾. No entanto, quando se trata de participantes pediátricos, o processo de consentimento se torna mais complexo.

Como as crianças caracterizam uma população mais vulnerável, há necessidade do consentimento dos pais ou cuidadores, que são os seus responsáveis legais, por meio de um TCLE destinado a eles, e com a assinatura desse documento, é possível a participação do menor de idade no estudo. Mesmo assim, o participante pediátrico deve ter o direito de autonomia assegurado, assim como qualquer pessoa, o que leva ao surgimento do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)⁽¹⁸⁾.

O TALE é um documento fundamental que respeita a autonomia da criança e do adolescente. Ele é construído em uma linguagem bem mais acessível para os menores, utilizando imagens ou ilustrações, para informá-los sobre os aspectos do estudo e o que acontecerá durante a pesquisa, tudo de uma maneira bem clara e de fácil entendimento. Por meio do TALE, o participante exprime a sua vontade de participar ou não do estudo⁽¹⁹⁾.

Nas Diretrizes Internacionais do *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS), de 1993, a diretriz de número 5 é dedicada à pesquisa em crianças e adolescentes e contém as seguintes orientações a esse respeito⁽²⁰⁾:

- “Crianças não devem ser envolvidas em pesquisas que possam ser desenvolvidas igualmente em adultos;
- O objetivo da pesquisa deve ser o de gerar conhecimentos relevantes para a saúde das crianças; os pais ou representantes legais devem dar um consentimento por procuração; o consentimento de cada criança deve ser obtido na medida da sua capacidade.
- A recusa da criança em participar na pesquisa deve sempre ser respeitada, a menos que, de acordo com o

protocolo de pesquisa, a terapia que a criança receberá não tenha qualquer alternativa médica aceitável;

- O risco apresentado pelas intervenções que não beneficiem individualmente a criança sujeito da pesquisa seja baixo e proporcional com a importância do conhecimento a ser obtido. O termo ‘criança sujeito da pesquisa’ é hoje denominado ‘criança convidada a participar da pesquisa’.

Assim sendo, as intervenções que propiciarão benefícios terapêuticos devem ser, pelo menos, tão vantajosas para a criança convidada a participar da pesquisa quanto qualquer alternativa disponível. Cabe ressaltar que, pela Resolução 466 de 2012 (CNS, MS), o consentimento em pesquisas clínicas pediátricas no Brasil deve ser chamado Assentimento livre e esclarecido⁽²¹⁾.

Com base nas informações apresentadas, em que, apesar dos desafios para o desenvolvimento de estudos clínicos pediátricos, existe uma grande importância e necessidade para a realização de ensaios pediátricos, este trabalho teve o objetivo de analisar o cenário do perfil da pesquisa clínica em pediatria no Brasil.

OBJETIVO

Este estudo buscou identificar o perfil das pesquisas clínicas pediátricas no Brasil nos últimos três anos (2018–2021) e discutir seus desafios e oportunidades.

MÉTODO

A presente pesquisa consistiu em um estudo observacional, transversal e descritivo. Foram consideradas pesquisas clínicas e acesso expandido exclusivamente em população pediátrica.

Considerou-se como pesquisa clínica a “pesquisa que, individual ou coletivamente, tenha como participante o ser humano, em sua totalidade ou partes dele, e o envolva de forma direta ou indireta, incluindo o manejo de seus dados, informações ou materiais biológicos”⁽¹⁶⁾.

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC Anvisa) nº 38 de 2013, o programa de acesso expandido é um programa de disponibilização de medicamento novo, promissor, ainda sem registro na Anvisa ou não disponível comercialmente no país, que esteja em estudo de Fase III em desenvolvimento ou concluído, destinado a um grupo de pacientes portadores de

doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados⁽²²⁾.

Realizou-se um levantamento na base de dados Clinical Trials.gov[®] das pesquisas clínicas pediátricas no Brasil, incluindo programas de acesso expandido, registradas de 06 de janeiro de 2018 a 01 de junho de 2021. Para esse levantamento, a base de dados Clinical Trials.gov[®] foi acessada em 30 de julho de 2021, às 19 horas e 22 minutos. Utilizou-se as seguintes palavra-chave como filtro de busca: “Brazil, Child (birth–17) and Study Start (MM/DD/YYYY): from 06/01/2018 to 01/06/2021”⁽²³⁾.

O Clinical Trials.gov[®] é uma base de dados pública mantida pela *National Library of Medicine* (NLM) no *National Institutes of Health* (NIH), na qual registram-se estudos clínicos desenvolvidos em seres humanos de iniciativa pública e privada. As informações são atualizadas pelos patrocinadores dos estudos ou pelo investigador principal. Além disso, optou-se por essa base de dados uma vez que este diretório é contemplado na RDC Anvisa nº 9 de 2015 no Art 3º, item IV “d) comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados de registro da International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO) ou outras reconhecidas pelo International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE)”.

Os dados extraídos da base de dados Clinical Trials.gov[®] foram registrados em uma planilha com uso do programa Microsoft Excel[®] 2010. Após a checagem da consistência dos dados, realizou-se a análise descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 264 estudos relacionados às pesquisas clínicas em pediatria no Brasil e registrados no Clinical Trials.gov[®], apenas 107 estudos estavam de acordo com os critérios de delineamento propostos nesta pesquisa, ou seja, utilizando uma população exclusivamente pediátrica. Todos os 157 estudos descartados na primeira triagem corresponderam a pesquisas clínicas realizadas em diversas faixas etárias (crianças, adultos e idosos), portanto, não se enquadravam no objetivo proposto de analisar pesquisas clínicas exclusivamente em indivíduos na faixa etária de até 17 anos.

De acordo com os resultados encontrados, o número absoluto de pesquisas em pediatria no Brasil diminuiu cerca de 29,8% entre 2018 e 2020, e mais de 34% entre 2018 e 01 de junho de 2021 (Tabela 2).

Tabela 2 - Número absoluto de pesquisas clínicas em pediatria realizados no Brasil e registrados no Clinical Trials.gov[®] no período de 06 de janeiro de 2018 a 01 de junho de 2021.

| Número absoluto de pesquisas em pediatria no Brasil registradas no Clinical Trials.gov [®] | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | Total geral |
|---|------|------|------|------|-------------|
| Número de estudos por ano | 46 | 38 | 14 | 9 | 107 |

Dentre as pesquisas clínicas em pediatria no Brasil registradas no Clinical Trials.gov® durante o período analisado, 104 envolveram a participação de todos os gêneros (Figura 2).

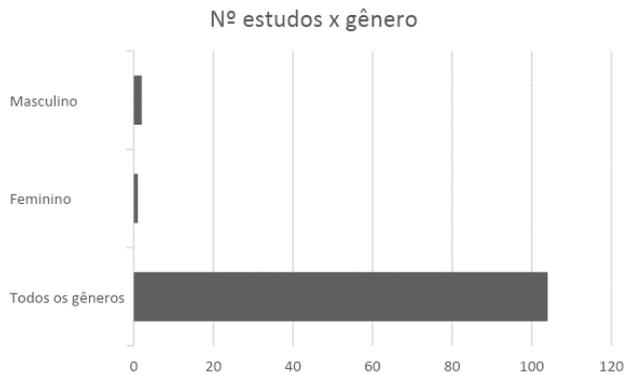


Figura 2 – Número de pesquisas clínicas em pediatria realizados no Brasil e registrados no Clinical Trials.gov® no período de 06 de janeiro de 2018 a 01 de junho de 2021, de acordo com o gênero da população estudada.

Conforme os resultados encontrados, observamos que as pesquisas clínicas em pediatria no Brasil registradas no Clinical Trials.gov® durante o período analisado concentraram-se na cidade de São Paulo (28%), Porto Alegre (14%), Curitiba (7,5%), Belo Horizonte (6,5%) e Ribeirão Preto (6,5%). Portanto, as regiões Sudeste e Sul concentraram os principais centros de pesquisas nessa área (Figura 3).

Nossos resultados demonstraram que, entre as pesquisas clínicas em pediatria no Brasil e registrados no Clinical Trials.gov® durante o período analisado, 97 estudos (91%) foram registrados como intervencionistas, ou seja, caracterizados por alguma intervenção estabelecida no delineamento do estudo, seja ela medicamento, dispositivo médico, procedimento ou tratamento, e apenas 10 estudos (9%) como observacionais, ou seja, caracterizados pela observação do participante, o seu progresso, a evolução da sua patologia para avaliar se existe associação entre um determinado fator e um desfecho sem a ocorrência de uma intervenção imposta pelo delineamento do estudo (Figura 4).

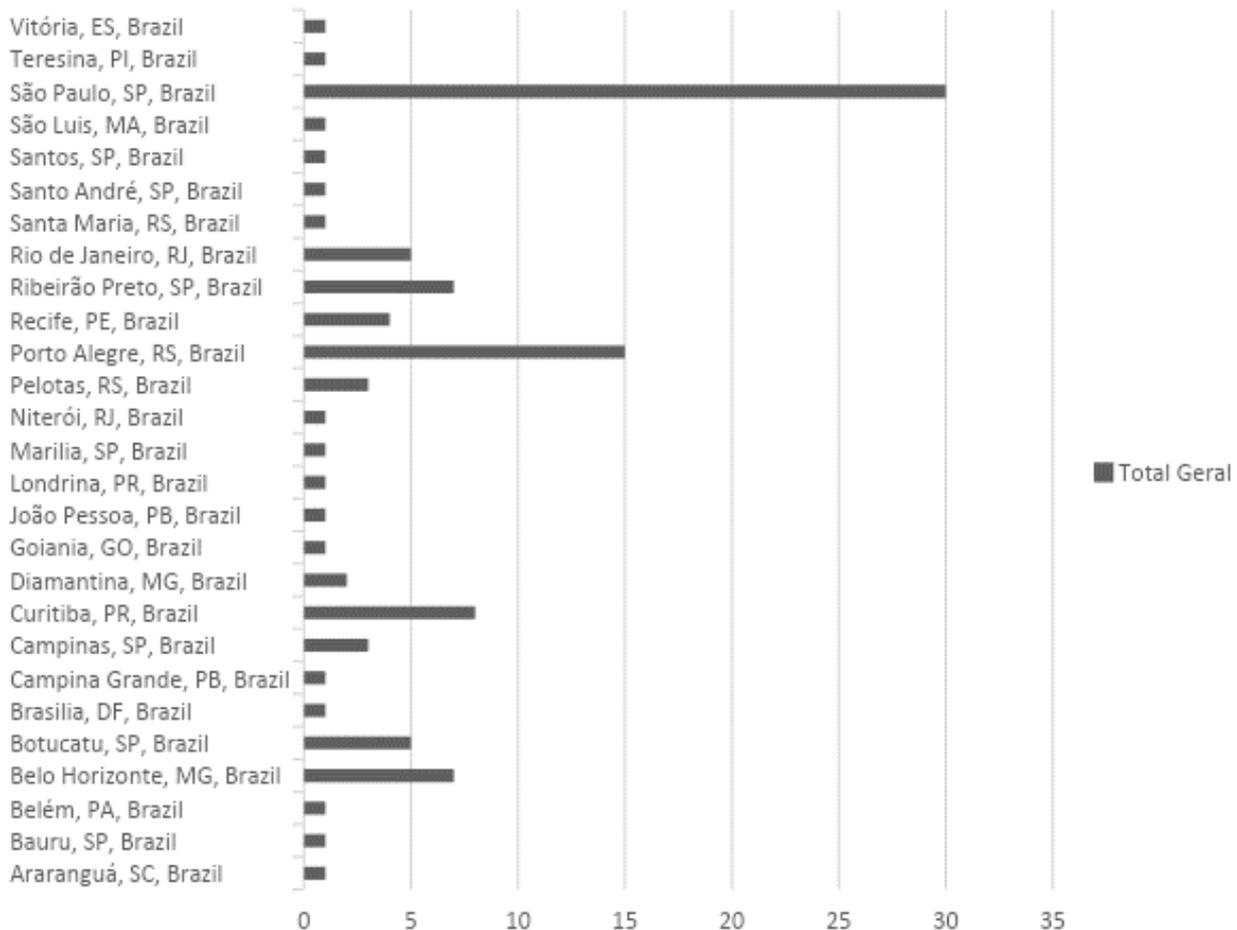


Figura 3 – Número de pesquisas clínicas em pediatria realizados no Brasil e registrados no Clinical Trials.gov® no período de 06 de janeiro de 2018 a 01 de junho de 2021, de acordo com a localização do centro de pesquisa.

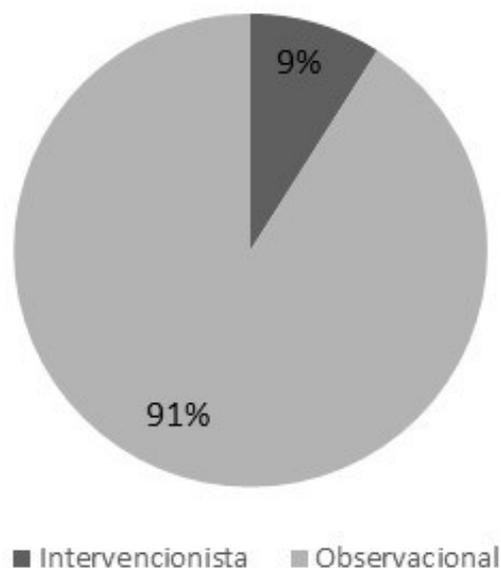


Figura 4 - Número de pesquisas clínicas em pediatria realizadas no Brasil e registradas no Clinical Trials.gov® no período de 06 de janeiro de 2018 a 01 de junho de 2021, de acordo com o tipo de delineamento do estudo.

Foi observado que as pesquisas clínicas em pediatria no Brasil e registradas no Clinical Trials.gov® durante o período analisado concentraram-se em quatro principais áreas terapêuticas: Odontologia (n = 23), Infecção Viral (n = 8), Condições Respiratórias (n = 7) e Neurologia (n = 7) (Figura 5).

Segundo os resultados do “status” das pesquisas clínicas encontradas durante o período de 2018 a 2021, 41% ainda estavam em fase de “RECRUTAMENTO” e apenas 24% estavam “CONCLUÍDAS”, e ao somar o status das pesquisas que se encontravam como “ENCERRADAS”, “RETIRADAS” ou “SUSPENSAS”, encontramos 6% do total de estudos, sendo que 15% foram registradas como “STATUS DESCONHECIDO” (Figura 6).

Ampliando a análise do status dos estudos por ano (Figura 7 e Tabela 3), o ano de 2018 concentrava 18,6% dos estudos que foram “CONCLUÍDOS” e 8,4% dos estudos em fase de “RECRUTAMENTO”. Já no ano de 2019, encontrou-se em fase de “RECRUTAMENTO” cerca de 17,7%, 3,7% de estudos “ATIVOS SEM RECRUTAMENTO” e apenas 4,5% dos estudos “CONCLUÍDOS”.

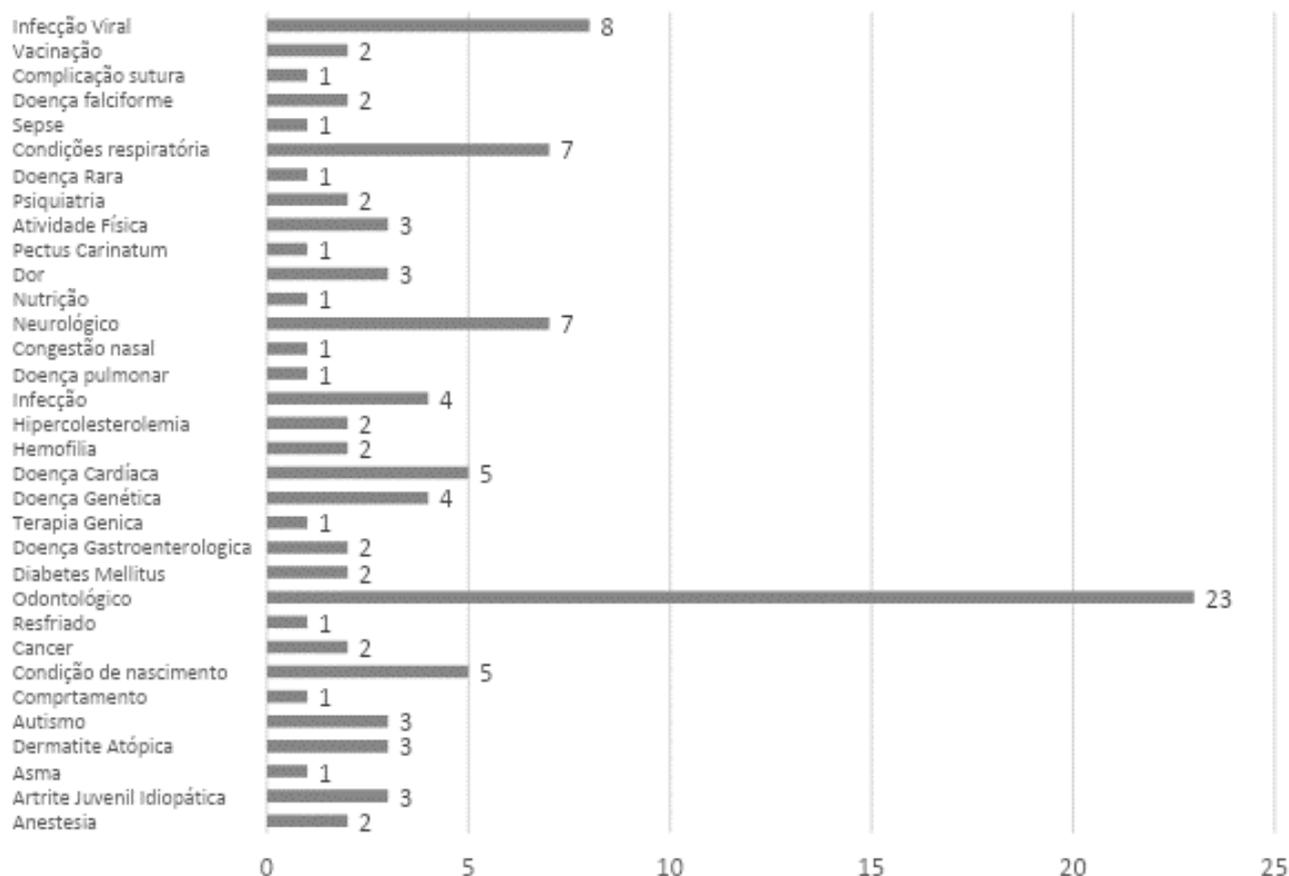


Figura 5 - Número de pesquisas clínicas em pediatria realizadas no Brasil e registradas no Clinical Trials.gov® no período de 06 de janeiro de 2018 a 01 de junho de 2021, de acordo com a área terapêutica.

De acordo com os resultados encontrados, entre as pesquisas clínicas em pediatria no Brasil e registradas no Clinical Trials.gov® durante o período analisado, ao compararmos o investimento do setor público (por exemplo: universidades,

agências de fomento e hospitais públicos), com o setor privado (por exemplo: pesquisas patrocinadas por indústrias), observou-se que em 2018 ocorreu uma diferença entre ambos de 3,7%, em que o investimento maior foi realizado pelo setor público. No entanto, a diferença entre esses dois setores se iguala em 2020 e se inverte em 2021, em que os patrocínios do setor privado ultrapassam os do setor público em aproximadamente 50% (Figura 8).

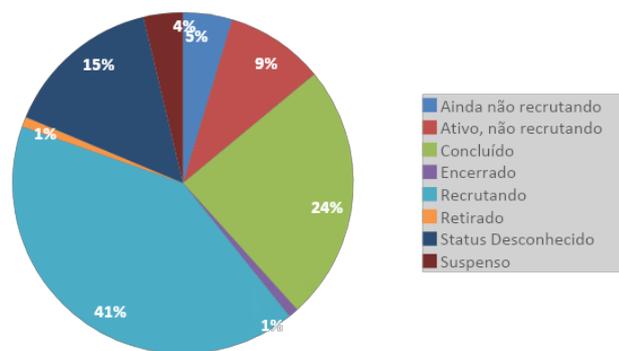


Figura 6 – Número de pesquisas clínicas em pediatria realizadas no Brasil e registradas no Clinical Trials.gov® no período de 06 de janeiro de 2018 a 01 de junho de 2021, de acordo com o *status* da pesquisa.

CONCLUSÃO

Em decorrência da queda significativa de estudos clínicos em pediatria no Brasil nos últimos anos, conforme apresentado nos resultados, os prescritores e pacientes ficarão sem alternativas de tratamentos terapêuticos precisos e seguros para a população pediátrica brasileira. Considerando que 43% dos estudos clínicos pediátricos em fase de “recrutamento” no Brasil se concentram no ano 2019, a falta de novas pesquisas clínicas em pediatria nos últimos anos pode sugerir o aumento do uso

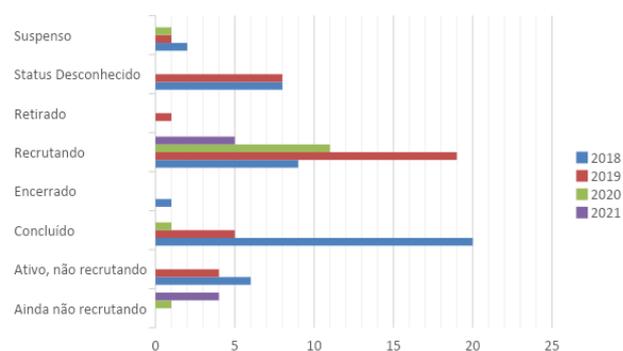


Figura 7 – Número de pesquisas clínicas em pediatria realizadas no Brasil e registradas no Clinical Trials.gov® no período de 06 de janeiro de 2018 a 01 de junho de 2021, de acordo com o recrutamento da pesquisa.

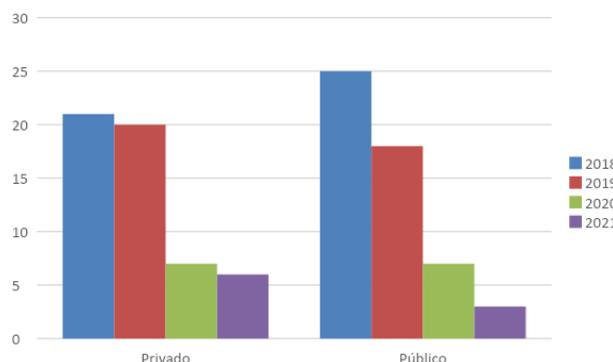


Figura 8 – Número de pesquisas clínicas em pediatria realizadas no Brasil e registradas no Clinical Trials.gov® no período de 06 de janeiro de 2018 a 01 de junho de 2021, de acordo com o tipo de patrocínio ou fomento.

Tabela 3 – Número de pesquisas clínicas em pediatria realizadas no Brasil e registradas no Clinical Trials.gov® no período de 06 de janeiro de 2018 a 01 de junho de 2021, de acordo com o *status* da pesquisa.

| Situação | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | Total geral |
|-----------------------|------|------|------|------|-------------|
| Ainda não recrutando | 0 | 0 | 1 | 4 | 5 |
| Ativo, não recrutando | 6 | 4 | 0 | 0 | 10 |
| Concluído | 20 | 5 | 1 | 0 | 26 |
| Encerrado | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Recrutando | 9 | 19 | 11 | 5 | 44 |
| Retirado | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Status Desconhecido | 8 | 8 | 0 | 0 | 16 |
| Suspensão | 2 | 1 | 1 | 0 | 4 |
| Total Geral | 46 | 38 | 14 | 9 | 107 |

off label de medicamentos em pediatria por conta da ausência de pesquisas com comprovação científica suficientes nessa área terapêutica.

Quase a totalidade dos estudos clínicos em pediatria no Brasil se realizou com a participação de todos os gêneros, o que demonstra que doenças específicas de cada sexo não fazem parte do escopo desses estudos pediátricos, assim como doenças raras que não estavam nos temas pesquisados.

Com relação à distribuição geográfica dos estudos clínicos em pediatria no Brasil, observou-se que mais de 60,7% dessas pesquisas clínicas foram conduzidas na região Sudeste, principalmente em São Paulo, seguida pela região Sul, com 27% da concentração desses estudos. Esses resultados reafirmam dados do IBGE sobre a desigualdade regional que se reflete na concentração de investimentos, centros de pesquisas e investigadores nessas regiões do país.

Financiamento: nenhum.

Conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse.

Contribuição dos autores: os autores contribuíram igualmente na elaboração do projeto, na redação e na revisão do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa nacional por amostra de domicílios continua [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2020 [citado 2022 Abr 18]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/habitacao/17270-pnad-continua.html?=&t=resultados>
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade para o Brasil [: análises e tabelas] [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2020 [citado 2022 Abr 18]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=73097>
3. Ferreira MCS, Martinez LL. Características epidemiológicas da população brasileira e implicações à condução de pesquisas clínicas. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2019; 64(2):142-56. <https://doi.org/10.26432/1809-3019.2019.64.2.142>
4. Vieira JM, Lima ED, Land MG, Ventura M, Coelho HL. Perfil dos ensaios clínicos envolvendo crianças brasileiras. *Cad Saúde Pública*. 2017; 33(5):e00169515. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00169515>
5. Kipper DJ. Ética em pesquisa com crianças e adolescentes: à procura de normas e diretrizes virtuosas. *Rev Bioét*. 2016; 24(1):37-48. <https://doi.org/10.1590/1983-80422016241104>
6. Chessells JM. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: present issues and future prospects. *Blood Rev*. 1992; 6(4):193-203. [https://doi.org/10.1016/0268-960x\(92\)90015-i](https://doi.org/10.1016/0268-960x(92)90015-i)
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Política nacional de atenção integral à saúde da criança: orientações para implementação. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018. 188 p.
8. França EB, Lansky S, Rego MA, Malta DC, França JS, Teixeira R, et al. Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de carga global de doença. *Rev Bras Epidemiol*. 2017; 20(Supl. 1):46-60. <https://doi.org/10.1590/1980-54972017000500005>
9. Alves R. Integralidade na assistência à criança: a estratégia de atenção integrada às doenças prevalentes da infância no programa de saúde da família. *Revista de Pediatria SOPERJ*. 2003; 4(2):18-24.
10. Cesar DJ, Meneguetti DUO, Martins FA, Silva REG, eds. Saúde da criança e adolescente: epidemiologia, doenças infecciosas e parasitárias. Rio Branco: *Stricto Sensu*; 2019. 269 p.
11. Scheffer M, ed. Demografia médica no Brasil 2020. São Paulo: Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da USP; 2020. 312 p.
12. Brasil. Ministério da Saúde. AIDPI Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância. 2ª ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2002.
13. UNICEF. Situação das crianças e dos adolescentes no Brasil [Internet]. [citado 2022 Abr 9]. Disponível em: <https://www.unicef.org/brazil/situacao-das-criancas-e-dos-adolescentes-no-brasil>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas. Sistema de Informações sobre Mortalidade. Sistema Nacional de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020 [citado 2022 Abr 18]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/fet10uf.def>
15. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 39, de 5 de junho de 2008. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. *Diário Oficial da União* [Internet]. 2008 [citado 2022 Abr 18]. Disponível em: https://bvms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0039_05_06_2008.html
16. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e

- normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União [Internet]. 2012 [citado 2022 Abr 18]. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
17. Gamboa ML, Gregianin LJ. Aspectos éticos e normativos de um estudo clínico multicêntrico de oncologia pediátrica. *Rev Bioét.* 2013; 21(1):126-35.
 18. Silva Filho CSM. O consentimento livre e esclarecido no paciente pediátrico. *Residência Pediátrica.* 2016; 6(3):167-8.
 19. Miranda JD, Santos DV, Camargo CL, Nascimento Sobrinho CL, Rosa DD, Souza GM. Construção e aplicação de um termo de assentimento: relato de experiência. *Texto & Contexto Enferm.* 2017; 26(3):e240016. <https://doi.org/10.1590/0104-07072017002460016>
 20. Foster CG. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. *J Med Ethics.* 1994; 20(2):123-4.
 21. Alves R. Ética em pesquisa em crianças e adolescentes. *Residência Pediátrica.* 2016; 6(Supl. 1):55-8.
 22. Hulley SB, Cumming SR, Browner WS, Grady DG, Hearst NB, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. Porto Alegre: Artmed; 2008. 384 p.
 23. U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; [2021] [citado 2022 Abr 18]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov>

