

Fatores Diferenciadores de Centros de Ensaios Clínicos em Portugal

Differentiating Factors of Clinical Trial Sites in Portugal

Brandão I.¹, Oliveiros B.², Pimentel L.³, Silva S.⁴

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

A investigação clínica encontra-se em evolução exponencial em Portugal. Esta possibilita o acesso precoce a moléculas inovadoras, por parte dos doentes, contribuindo para melhorar a prestação de cuidados de saúde e favorecer a esperança e qualidade de vida da população portuguesa. No entanto, constata-se que a realização de ensaios clínicos em Portugal é significativamente inferior à de outros países de dimensão semelhante, não tendo sido alcançado todo o potencial nacional. Portugal tem perdido competitividade nesta área, sendo necessário investir em Investigação e Desenvolvimento (I&D).

Através da resposta a questionários desenvolvidos para o efeito, os profissionais das equipas de investigação, promotores e organizações de investigação contratadas sediadas em Portugal, classificaram em termos de relevância, numa escala de Likert, diversos aspetos que, sob a sua perspetiva, podem contribuir para um centro de ensaios clínicos de excelência, identificando-se igualmente os fatores que constituem barreiras ao desenvolvimento dos mesmos.

Os fatores que constituem um impedimento à seleção de centros nacionais incluem a alocação insuficiente de recursos humanos, a inadequação de instalações e equipamentos, constrangimentos no recrutamento de participantes e a fraca dedicação à qualidade dos procedimentos. No entanto, Portugal possui uma grande capacidade de aperfeiçoamento, apresentando equipas com crescente grau de formação académica e tempo de dedicação.

É fundamental a futura monitorização dos fatores que poderão decidir a seleção dos centros de ensaios clínicos portugueses para que o nosso país se torne competitivo e uma referência a nível internacional na área da investigação clínica.

Palavras-chave: centros de ensaios clínicos, equipa de investigação, recrutamento de participantes, instalações e equipamento, qualidade de procedimentos.

ABSTRACT

Clinical research is developing exponentially in Portugal. It provides patients with early access to innovative molecules, helping to improve healthcare provision, the life expectancy and quality of life of the Portuguese population. However, the number of clinical trials carried out in Portugal is significantly lower than in other countries of a similar size, and the full potential of the country has not yet been achieved. Portugal has lost competitiveness in this area, and it is therefore necessary to invest in Research and Development (R&D).

By answering questionnaires developed for this purpose, professionals from research teams, promoters and contracted research organizations based in Portugal rated in terms of relevance, on a Likert scale, different aspects that, from their perspective, can contribute to a clinical trial site of excellence, also identified the factors that constitute barriers to their development.

The factors that are an impediment to the selection of national sites include insufficient allocation of human resources, inadequate facilities and equipment, constraints in recruiting participants and poor dedication to the quality of procedures. However, Portugal has a great capacity for improvement, with teams with an increasing level of academic qualifications and time commitment.

It is essential to monitor the factors that may decide the selection of Portuguese clinical trial sites so that our country becomes competitive and an international reference in clinical research.

Keywords: clinical trial sites, research team, patient recruitment, facilities and equipment, quality of procedures.

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

² Laboratório de Bioestatística e Informática Médica e Instituto de Investigação Clínica e Biomédica (iCIBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

³ BlueClinical Ltd, Matosinhos, Portugal.

⁴ Grupo de Farmacologia e Cuidados Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra e Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCIBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Autor para correspondência: Inês Brandão, inesbrandao98@outlook.pt. Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal. Universidade de Coimbra, Polo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Comba, 3000-548, Portugal.

Submetido/Submitted: 29 de junho de 2024 | Aceite/Accepted: 16 de julho de 2024

INTRODUÇÃO

A investigação clínica é uma atividade que desempenha um papel incontornável na melhoria dos resultados em saúde, sendo que a perceção do potencial dos ensaios clínicos e da importância que o investimento nesta área pode representar para o país, possibilitará o reforço da competitividade de Portugal num quadro internacional¹.

De acordo com um estudo relativo ao valor económico da atividade de ensaios clínicos em Portugal, constatou-se que o impacto que esta gerou na economia atingiu cerca de 87 milhões de euros no ano de 2017, sendo que, com cada euro investido, foi criado um retorno de aproximadamente 1,99 euros para a economia portuguesa¹.

Consultando diversas bases de dados e publicações de entidades nacionais pertencentes ao âmbito dos ensaios clínicos, entre as quais, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED), Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA), Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e a Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica (PtCRIN), verificou-se recentemente uma evolução positiva no número de ensaios clínicos em Portugal.

A CEIC verificou um crescimento inconsistente no número de pedidos de parecer para a realização de ensaios clínicos, de acordo com os relatórios de dados estatísticos globais dos anos de 2006 a 2020². Em conformidade, o INFARMED observou igualmente uma evolução inconsistente no número de pedidos de autorização de ensaios clínicos; após um período de estagnação entre 2009 e

2013, observou-se um crescendo, com um máximo de 230 pedidos em 2022, e um máximo de 155 ensaios autorizados em 2020³.

Comparativamente com outros países europeus, de dimensão semelhante a Portugal, o nosso país apresenta um número de ensaios clínicos submetidos por milhão de habitante 3,7 vezes inferior aos restantes, revelador da perda de competitividade do nosso país¹.

No que diz respeito às fases dos ensaios clínicos submetidos em Portugal, há uma predominância dos ensaios clínicos de fase III (correspondente a 55% do total em 2022), apesar do crescimento significativo no número de ensaios de fase I nos últimos 10 anos. Relativamente às áreas terapêuticas, há um claro predomínio das áreas da Oncologia, Sistema Nervoso Central e Sistema Cardiovascular, representando estas três áreas mais de metade do total de ensaios clínicos realizados em Portugal⁴.

Analisando a evolução dos ensaios clínicos submetidos a nível nacional de acordo com o seu promotor, em 2017 a percentagem de ensaios clínicos promovidos por instituições académicas foi apenas de 4%, contrastando com a realidade de outros países (entre 18% e 45% do número total de ensaios submetidos)¹. No ano de 2022, a percentagem de ensaios clínicos académicos representou apenas 8%, indiciando igualmente o baixo investimento português³. Este contraste poderá dever-se a diversos fatores, nomeadamente o reduzido número de programas 10 anos³ de financiamento dedicados a estudos não-comerciais, a falta de infraestruturas de suporte para estes estudos e os escassos recursos humanos dedicados⁵.

Mais ainda, de acordo com o INFARMED, em 2014 existiam 59 instituições nacionais que se dedicavam aos ensaios clínicos, incluindo hospitais, unidades de saúde, clínicas, associações e fundações. Em 2015 esse número diminuiu para 48 instituições e, em 2016 apenas 26 se mantiveram em atividade³. Assim é possível identificar barreiras ao progresso da investigação clínica, resultantes da sua crescente exigência, financiamento insuficiente, grande complexidade regulamentar e inadequação de infraestruturas⁶.

O seu crescimento é também limitado por constrangimentos políticos e estratégicos nacionais, com destaque para a desvalorização da investigação clínica pelas administrações hospitalares, com consequentes atrasos na aprovação de projetos, a manifesta falta de profissionais nas equipas de investigação, somados à iliteracia dos portugueses relativamente a esta atividade, que por vezes atribuem aos ensaios clínicos uma conotação negativa¹.

O reduzido impacto da atividade de investigação na carreira dos profissionais, assim como a fraca aposta na criação de equipas qualificadas e a sobrecarga horária das mesmas na atividade assistencial, representam obstáculos à formação e carreira destes profissionais¹.

Assim, é determinante ter uma perspetiva sobre a atividade de ensaios clínicos a nível nacional e o seu potencial, através da identificação dos fatores diferenciadores de centros de ensaios clínicos em Portugal. Com este objetivo foram desenvolvidos e implementados questionários dirigidos às equipas de investigação, aos promotores de ensaios clínicos e às organizações de investigação

contratadas (ou em inglês, *Contract Research Organization*, CROs) para perceber junto dos profissionais envolvidos, quais os aspetos que consideram mais relevantes para a formação de centros de ensaios clínicos de excelência, o que ajudará a definir estratégias que permitam recuperar a competitividade nacional.

Material e Métodos

Para a identificação dos fatores diferenciadores de centros de ensaios clínicos em Portugal, foram elaborados dois questionários que abordam diversos fatores potencialmente relevantes para a seleção de centros, com base nas conclusões de estudos multicêntricos descritas na literatura⁷⁻⁹. Uma primeira versão do questionário foi direcionada para os membros das equipas de investigação, incluindo médicos, enfermeiros e coordenadores de ensaios clínicos, tendo sido divulgada entre as equipas de investigação dos centros nacionais. Uma segunda versão foi dirigida para a indústria farmacêutica, incluindo empresas farmacêuticas promotoras de ensaios clínicos em Portugal e CROs, tendo esta sido disponibilizada a um membro representante de cada entidade.

Previamente à divulgação dos respetivos questionários, foi realizado um estudo-piloto com um painel de avaliadores selecionados, incluindo um investigador principal (ou em inglês, *Principal Investigator*, PI), um coordenador de ensaios clínicos e um técnico, com o objetivo de avaliar a compreensibilidade e clareza de linguagem dos mesmos. O formato final das duas versões destes questionários foi desenvolvido recorrendo à ferramenta digital Formulários Google, e após a sua implementação foram aceites res-

postas entre janeiro e abril de 2021. Relativamente ao questionário dirigido às equipas de investigação, este foi enviado a diversas instituições, entre as quais: Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE, Hospitalar Universitário de Lisboa Central, EPE, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE, Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE, Centro Clínico Académico de Braga, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, EPE, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE, Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães, EPE, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE, Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, EPE, Centro Hospitalar Baixo Vouga, EPE, Centro Hospitalar de Leiria, EPE, Hospital da Luz Lisboa, Instituto Português Reumatologia, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, EPE, Hospital de Vila Franca de Xira, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, EPE, Hospital Distrital de Santarém, EPE, Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Hospital Santa Maria Maior, EPE, Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão, Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais, AIBILI - Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem e, por fim, Espaço Médico de Coimbra. Em algumas instituições, a implementação do questionário apenas foi possível após permissão por parte das entidades responsáveis, tendo sido necessária a submissão à respetiva Comissão de Ética, ao Conselho de Administração e ao Departamento de Proteção de Dados. Quanto ao seu conteúdo, estes ques-

tionários incluíram uma secção inicial que visava recolher informações sobre os elementos das equipas de investigação. Da mesma forma, no questionário dirigido aos promotores de ensaios clínicos e CROs, foi requerida informação sobre as áreas terapêuticas mais relevantes de estudo e as fases dos ensaios clínicos em que estavam envolvidos. Após a secção inicial, os questionários incluíam diversas afirmações agrupadas em 6 secções – fatores estruturantes, desafios e constrangimentos, recursos humanos, instalações e equipamentos, procedimentos clínicos e recrutamento de participantes^{7,8} – a serem classificadas pelo profissional de saúde ou membro representante da empresa, com o grau de relevância que lhe atribuía de acordo com uma escala Likert de cinco níveis de resposta: não revelante > pouco revelante > relevante > muito relevante > extremamente relevante.

As respostas requeridas nos questionários diziam respeito à opinião ou perceção que o profissional teria da relevância dos diversos aspetos da condução de ensaios clínicos, não envolvendo qualquer informação detalhada ou confidencial relativa ao profissional de saúde ou à instituição empregadora.

Os dados anonimizados recolhidos em ambos os questionários foram reunidos numa base de dados e foi feita uma análise estatística no programa IBM SPSS Statistics® versão 19 para o Windows que incluiu a análise das relações de dependência entre as classificações realizadas pelas duas amostras, tendo-se recorrido a testes não-paramétricos (Teste do Qui-Quadrado) e tendo sido utilizadas Tabelas de Contingência (*Crosstabs*).

A análise estatística exploratória possibilitou ainda comparar a visão das entidades que selecionam os centros de ensaios clínicos com a visão das equipas de investigação integrantes dos centros, ao ordenar por relevância decrescente os diversos fatores identificados por ambas as amostras como determinantes para um centro de excelência.

Resultados

Caracterização demográfica das amostras

Através do questionário dirigido às equipas de investigação conseguiram-se 117 respostas, mais de metade obtidas de Investigadores Principais e Sub-Investigadores (43,6%) e coordenadores de ensaios (23,08%). Grande parte dos inquiridos possui já um grau significativo de experiência nesta área, com mais de 60% dos inquiridos integrados em equipas de investigação há mais de 5 anos, valor que contrasta com o baixo tempo de trabalho semanal alocado a esta atividade, inferior a 25% para 77 profissionais. A maioria dos profissionais inquiridos é licenciada (54,7%), tendo 36,8% um mestrado e 6,8% um doutoramento.

Com o segundo grupo, formado pela indústria farmacêutica em Portugal, foi possível obter 13 respostas. A BIAL, Boehringer Ingelheim, Novartis, Roche Farmacêutica Química, Pfizer Portugal, Novo Nordisk, Janssen-Cilag Farmacêutica, Bluepharma e Lilly Portugal, responderam enquanto empresas promotoras de ensaios clínicos e a Blue-Clinical, ICON Clinical Research, IQVIA e Covance, enquanto CROs.

Com as respostas destas foi possível reconhecer a predominância dos ensaios clínicos de fase II e III (10 e 12 empresas

em 13, respetivamente), sendo a fase I a menos desenvolvida, e ainda o grande investimento dedicado à área da Neurologia, Sistema Cardiovascular e Doenças Raras, com a predominância clara da Oncologia, alvo de investigação em 10 das empresas inquiridas.

Resultados dos Questionários

Através da análise das relações de dependência entre as classificações realizadas pelas duas amostras da relevância atribuída aos diversos fatores decisivos para um centro de ensaios clínicos de excelência, foi possível identificar apenas cinco fatores, ou variáveis, cuja relevância, ou distribuição, foi significativamente diferente ($p < 0,05$), isto é, o grau de relevância atribuído foi diferente entre as equipas de investigação e os promotores e CROs.

Fatores estruturantes decisivos para um centro de ensaios clínicos de excelência

Em aspetos estruturais não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre a classificação realizada pelas duas amostras, sendo a distribuição das suas respostas semelhante, no entanto, a grande capacidade de recrutamento de participantes pelo centro foi o fator de maior relevo para a indústria farmacêutica (Tabela 1). Ambas as amostras consideraram relevante o interesse, compromisso e disponibilidade das equipas de investigação e ainda a sua competência e experiência. O histórico de realização de ensaios clínicos semelhantes e os baixos custos associados à condução do ensaio clínico no centro, são aspetos desvalorizados igualmente por ambos os grupos.

Tabela 1. Fatores estruturantes decisivos para um centro de ensaios clínicos de excelência, por ordem decrescente de relevância.

Equipas de Investigação	Promotores e CROs
1. Interesse, compromisso e disponibilidade da equipa de investigação;	1. Grande capacidade de recrutamento de participantes;
2. Competência e experiência da equipa de investigação;	2. Competência e experiência da equipa de investigação/Interesse, compromisso e disponibilidade da equipa de investigação;
3. Capacidade de registo, reporte de dados atempada e resolução de queries;	3. Rapidez na aprovação do projeto por parte da administração hospitalar/Capacidade de registo, reporte de dados atempada e resolução de queries;
4. Rapidez na aprovação do projeto por parte da administração hospitalar;	4. Equipamentos e instalações adequados;
5. Grande capacidade de recrutamento de participantes;	5. Presença de um investigador principal com experiência e formação em investigação clínica;
6. Equipamentos e instalações adequados;	6. Existência de bases de dados que permitam uma identificação rápida de potenciais participantes;
7. Presença de um investigador principal com experiência e formação em investigação clínica.	7. Histórico de realização de ensaios clínicos semelhantes;
8. Existência de bases de dados que permitam uma identificação rápida de potenciais participantes;	8. Baixos custos associados à condução do ensaio clínico.
9. Histórico de realização de ensaios clínicos semelhantes;	
10. Baixos custos associados à condução do ensaio clínico.	

Desafios e constrangimentos identificados na atividade de ensaios clínicos em Portugal

Ao analisar-se a distribuição dos graus de relevância atribuídos por cada grupo aos diferentes desafios à atividade a nível nacional, verificou-se que existiam diferenças estatisticamente significativas nas variáveis “falta de unidades de saúde orientadas para a investigação clínica” e “ausência de condições para a promoção e implementação de investigação de iniciativa do investigador” ($p=0,009$ e $p=0,001$, respetivamente, Teste do Qui-Quadrado), com 38,5% e 22,2% das respostas das equipas de investigação a considerar o primeiro constrangimento

muito relevante e o segundo extremamente relevante, quando nenhum dos Promotores e CROs atribuíram o mesmo grau de relevância a ambos os constrangimentos. No entanto, ambos os grupos atribuíram elevada relevância aos extensos prazos de aprovação dos ensaios clínicos, ao baixo reconhecimento da relevância da investigação clínica pelas administrações e à reduzida valorização da investigação na carreira dos profissionais (Tabela 2). Contrariamente, a falta de informação sobre ensaios clínicos pela comunidade portuguesa e a existência de restrições à divulgação pública de ensaios clínicos são aspetos menos valorizados.

Tabela 2. Desafios e constrangimentos identificados na atividade de ensaios clínicos em Portugal, por ordem decrescente de relevância.

Equipas de Investigação	Promotores e CROs
1. Extensos prazos de aprovação de ensaios clínicos;	1. Extensos prazos de aprovação de ensaios clínicos;
2. Reduzida valorização da investigação na carreira dos profissionais;	2. Falta de unidades de saúde orientadas para a investigação clínica;
3. Falta de unidades de saúde orientadas para a investigação clínica;	3. Baixo reconhecimento da relevância da investigação clínica pelas administrações hospitalares;
4. Baixo reconhecimento da relevância da investigação clínica pelas administrações hospitalares;	4. Reduzida valorização da investigação na carreira dos profissionais
5. Ausência de condições para a promoção e implementação de investigação de iniciativa do investigador;	5. Remuneração inadequada dos membros da equipa de investigação / Formação académica em investigação clínica insuficiente;
6. Remuneração inadequada dos membros da equipa de investigação;	6. Falta de informação sobre ensaios clínicos pela comunidade portuguesa;
7. Formação académica em investigação clínica insuficiente;	7. Existência de restrições à divulgação pública de ensaios clínicos;
8. Falta de informação sobre ensaios clínicos pela comunidade portuguesa;	8. Ausência de condições para a promoção e implementação de investigação de iniciativa do investigador.
9. Existência de restrições à divulgação pública de ensaios clínicos.	

Recursos Humanos

Relativamente ao domínio dos recursos humanos, a distribuição da relevância atribuída pelas duas amostras às barreiras que se colocam à constituição das equipas é significativamente diferente (Tabela 3). Em relação à “falta de experiência em investigação clínica e na área terapêutica em estudo” observou-se uma menor atribuição de muita relevância pela indústria farmacêuti-

ca (7,7% das respostas) comparativamente àquela atribuída pelas equipas de investigação (32,5% das respostas) ($p=0,044$, Teste do Qui-Quadrado). Destacam-se como importantes barreiras a ausência de um coordenador de ensaios clínicos qualificado, a indisponibilidade de recursos humanos com formação adequada e conseqüente incumprimento das orientações e protocolo aplicáveis.

Tabela 3. Barreiras existentes na formação de equipas de investigação de excelência, por ordem decrescente de relevância.

Equipas de Investigação	Promotores e CROs
1. Falta de disponibilidade dos recursos humanos para a investigação clínica;	1. Ausência de um coordenador de ensaios clínicos com treino e competências adequadas;
2. Ausência de um coordenador de ensaios clínicos com treino e competências adequadas;	2. Falta de disponibilidade dos recursos humanos para a investigação clínica;
3. Falta de experiência em investigação clínica e na área terapêutica em estudo/Fraca adesão (compliance) com as Boas Práticas Clínicas, legislação aplicável e protocolo do ensaio clínico;	3. Fraca adesão (compliance) com as Boas Práticas Clínicas, legislação aplicável e protocolo do ensaio clínico;
4. Falta de comunicação e cooperação entre os membros da equipa envolvidos.	4. Falta de comunicação e cooperação entre os membros da equipa envolvidos;
	5. Falta de experiência em investigação clínica e na área terapêutica em estudo.

2.2.2 Recrutamento de Participantes

Relativamente à identificação de constrangimentos ao recrutamento de participantes em ensaios clínicos nacionais, a hierarquização dos fatores (Tabela 4) indicia diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, nomeadamente nas respostas obtidas quanto à “existência de ensaios clínicos competitivos” ($p=0,021$, Teste do Qui-Quadrado). Analisando a distribuição dos graus de relevância atribuídos por cada grupo, constata-

se que contrariamente à indústria farmacêutica que atribuiu relevância (100% das respostas), 17% das respostas das equipas de investigação, consideram não relevante ou pouco relevante. No entanto é reconhecido pelos dois grupos inquiridos o grande impacto que a falta da comunicação entre os elementos das equipas terá para o recrutamento eficaz de participantes. Pelos profissionais é destacada ainda a inexistência de bases de dados com possíveis participantes elegíveis.

Tabela 4. Constrangimentos associados ao recrutamento de participantes, por ordem decrescente de relevância.

Equipas de Investigação	Promotores e CROs
1. Ausência de bases de dados com possíveis participantes elegíveis;	1. Falta de partilha de informação entre os membros da equipa de investigação, dificultando a identificação de possíveis participantes;
2. Falta de partilha de informação entre os membros da equipa de investigação, dificultando a identificação de possíveis participantes;	2. Existência de ensaios clínicos competitivos;
3. Valor desadequado definido pelo investigador principal para o número de participantes a recrutar;	3. Valor desadequado definido pelo investigador principal para o número de participantes a recrutar;
4. Existência de ensaios clínicos competitivos.	4. Ausência de bases de dados com possíveis participantes elegíveis.

Equipamentos e Instalações

Relativamente às instalações e equipamentos requeridos para a condução de ensaios clínicos é salientada por ambos os grupos a importância de instalações de farmácia e laboratório adequados (Tabela 5). As equipas de investigação priorizam também a falta de espaços dedicados a outras atividades, sendo a

escassez de equipamento médico adequado um dos aspetos mais significativos para a indústria farmacêutica. Contrariamente, são desvalorizadas a limpeza e organização das instalações, a correta separação do lixo produzido ou a inexistência de locais próprios onde os participantes possam aguardar.

Tabela 5. Dificuldades na condução de ensaios clínicos associadas às instalações e equipamentos, por ordem decrescente de relevância.

Equipas de Investigação	Promotores e CROs
1. Falta de espaços destinados ao armazenamento de documentação, instalação das equipas, entre outros;	1. Instalações de farmácia e/ou laboratório inadequadas;
2. Instalações de farmácia e/ou laboratório inadequadas;	2. Falta de equipamento médico adequado, incluindo sua manutenção regular e apropriada;
3. Inexistência de salas de trabalho para a realização de tarefas de apoio à investigação clínica, incluindo coordenação e monitorização;	3. Falta de espaços destinados ao armazenamento de documentação, instalação das equipas, entre outros;
4. Falta de equipamento médico adequado, incluindo sua manutenção regular e apropriada;	4. Inexistência de salas de trabalho para a realização de tarefas de apoio à investigação clínica, incluindo coordenação e monitorização;
5. Centro dependente de outras entidades/instituições para realizar procedimentos requeridos pelo protocolo;	5. Centro dependente de outras entidades/instituições para realizar procedimentos requeridos pelo protocolo;
6. Inexistência de instalações limpas, arrumadas e separação incorreta do lixo gerado;	6. Falta de salas de espera para os participantes;
7. Falta de salas de espera para os participantes.	7. Inexistência de instalações limpas, arrumadas e separação incorreta do lixo gerado.

Qualidade em Ensaios Clínicos

Relativamente aos fatores que se destacam na preservação da qualidade dos ensaios clínicos confirma-se que a adequada gestão e reporte de eventos adversos é crucial, tal como o cumprimento das boas práticas de documentação (ou em inglês, *Good Documentation Practices*, GDocP) e a formação das equipas (Tabela 6). De facto, observaram-se diferenças estatisticamente

significativas entre os dois grupos na atribuição dos graus de relevância relativamente à “adequada gestão e registo de eventos adversos” ($p=0,031$, Teste do Qui-Quadrado) com a indústria farmacêutica a considerar muito relevante e extremamente relevante (15,4% e 84,6%), enquanto as respostas das equipas de investigação, se enquadram maioritariamente nos graus relevante e muito relevante (52,13%).

Tabela 6. Qualidade dos procedimentos relevantes para a condução de ensaios clínicos, por ordem decrescente de relevância.

Equipas de Investigação	Promotores e CROs
1. Adequada gestão e registo de eventos adversos;	1. Adequada gestão e registo de eventos adversos;
2. Dossiês dos participantes organizados e mantidos de forma adequada;	2. Registo e reporte de dados de acordo com os Princípios ALCOA-C (atribuível, legível, contemporâneo, original, preciso, completo)/Cumprimento do treino mínimo requerido de todos os membros;
3. Cumprimento do treino mínimo requerido de todos os membros;	3. Dossiês dos participantes organizados e mantidos de forma adequada;
4. Registo e reporte de dados de acordo com os Princípios ALCOA-C (atribuível, legível, contemporâneo, original, preciso, completo);	4. Curriculum vitae assinado e datado para todos os profissionais envolvidos;
5. Existência de procedimentos (SOPs) aplicáveis à investigação clínica;	5. Existência de procedimentos (SOPs) aplicáveis à investigação clínica.
6. Curriculum vitae assinado e datado para todos os profissionais envolvidos.	

Discussão

A investigação clínica apresenta benefícios sociais e económicos indiscutíveis, com os ensaios clínicos a terem um lugar de destaque. Existe, no entanto, uma grande oportunidade de crescimento e diferenciação a nível internacional. Através de questionários dirigidos às equipas de investigação, aos promotores de ensaios clínicos e CROs foi possível a identificação de quatro fatores estruturantes decisivos na seleção dos centros de ensaios clínicos portugueses, de acordo com as respetivas perceções: presença de uma equipa de investigação dedicada e qualificada, eficiente capacidade de recrutamento de participantes, existência de instalações e equipamentos adequados e capacidade de registo e reporte atempados de eventos adversos. Foram igualmente identificados desafios a esta atividade, incluindo a desvalorização da investigação clínica pela gestão das instituições e o reduzido reconhe-

cimento desta atividade na carreira dos profissionais. A investigação não é uma prioridade para muitas instituições havendo, em alguns casos, incapacidade na avaliação atempada de projetos, resultando na extensão dos prazos de aprovação. As complexas formalidades são um entrave, confirmando a necessidade de harmonização dos requisitos de aprovação e organização de estruturas de suporte à investigação nas unidades de saúde⁴.

Neste sentido, é necessário um maior envolvimento das organizações nacionais e europeias que apoiam a investigação clínica, incluindo a PtCRIN e a Rede de Infraestruturas Europeias de Investigação Clínica (ECRIN), e a criação de infraestruturas de suporte que auxiliem e apoiem os centros¹⁰.

Relativamente aos recursos humanos ambos os grupos atribuíram grande relevância à existência de profissionais

qualificados e comprometidos, que é influenciada negativamente pelo excesso de trabalho na atividade assistencial e pelo reduzido investimento na sua formação, indicativos da fraca competitividade nacional¹. A sua experiência é um atributo valioso, mas não imperativo para a indústria farmacêutica, podendo ser compensada através de uma maior formação das equipas, um acompanhamento mais próximo ou alocação adicional de recursos¹¹.

Assim, numa fase preliminar, será importante a criação de oportunidades de carreira dedicada à investigação clínica, assim como a integração dessa atividade nos cursos académicos, incentivando jovens estudantes a ingressar na área¹⁰. E, numa fase posterior, a promoção da sua formação e a criação de incentivos, tais como a alocação de espaços dedicados exclusivamente à investigação clínica nos horários de trabalho, o investimento na formação avançada das equipas ou revisão da sua progressão profissional⁴. O recrutamento de uma amostra de participantes adequada é um fator de extrema importância para a indústria, sendo distinguida pelos dois grupos a necessidade de colaboração dentro das equipas e mesmo de cooperação entre os centros de ensaios clínicos nacionais e os diversos *stakeholders* envolvidos¹. Adicionalmente, as equipas destacaram a importância da presença de sistemas de informação em cada centro, incluindo bases de dados, para facilitar a identificação de potenciais participantes e a centralização de informação dos diferentes centros de uma região⁴. A indústria farmacêutica destacou ainda o impacto negativo da existência de ensaios clínicos competitivos, sobretu-

do com critérios de elegibilidade sobreponíveis, ou ainda a baixa prevalência da patologia em estudo na população¹². A indústria farmacêutica tem uma grande importância no sucesso desta fase, através da definição de períodos de recrutamento exequíveis, da definição de critérios de elegibilidade ponderados e do incentivo aos profissionais¹³.

No que diz respeito às instalações farmacêuticas, laboratório e equipamentos adequados, estes foram igualmente considerados cruciais para o cumprimento de todas as exigências estabelecidas pelo promotor, com as equipas de investigação a valorizarem a necessidade da existência de diversos espaços, nomeadamente áreas de natureza administrativa, de coordenação e supervisão. A seleção de um centro pelos promotores e CROs é ainda condicionada pela existência de equipamentos que cumpram as exigências legais e de qualidade, garantindo a prestação dos melhores cuidados médicos⁴.

Por fim, foi confirmado por ambos os grupos a importância do cumprimento de todas as orientações durante a condução de ensaios clínicos contribuindo para a qualidade dos dados obtidos e para a salvaguarda dos participantes. Para ambos os grupos, a gestão e reporte de eventos adversos são especialmente importantes, incluindo o seu adequado registo, o acompanhamento e a notificação atempada ao promotor. As equipas destacaram a relevância da manutenção de registos clínicos adequados e, por sua vez, a indústria farmacêutica realçou a importância das GdocP, de forma a assegurar a consistência e conformidade dos procedimentos. Contrariamente, a

existência de procedimentos operativos normalizados (ou em inglês, *Standard Operating Procedure*, SOPs) foi desvalorizada por ambas as amostras, possivelmente por ser uma prática pouco comum nos centros nacionais¹⁴. A qualidade em ensaios clínicos é uma exigência fundamental, sendo otimizada com recurso a uma monitorização próxima, promoção de ações de formação ou ainda recorrendo ao desenvolvimento de sistemas de qualidade pelos centros¹⁵.

Em conclusão, os ensaios clínicos têm um impacto inquestionável no nosso país, confirmando-se que Portugal apresenta condições excecionais para a sua realização, em especial pela existência de centros de ensaios clínicos de grande qualidade, compostos por equipas de investigação qualificadas e competentes. Existe ainda um grande potencial de evolução nesta área, sendo necessário promover o investimento na qualificação e projeção dos centros nacionais, captando o investimento da indústria farmacêutica.

A identificação dos fatores diferenciadores de centros de ensaios clínicos nacionais, de acordo com as equipas de investigação e com a indústria farmacêutica presente em Portugal, representa um ponto de partida para a capacitação dos centros. A reunião das suas perspetivas, identificando a relevância da qualificação e dedicação das equipas, da grande capacidade de recrutamento de participantes, da adequação das instalações e equipamentos presentes nos centros e da dedicação à qualidade de todos os procedimentos, é uma importante contribuição para a dinamização desta atividade.

Uma maior dedicação à qualificação das

equipas de investigação, o investimento na capacitação dos centros de ensaio e a promoção da sua colaboração com os diversos *stakeholders*, possibilitará a organização de centros competitivos, promovendo a recuperação e competitividade nacional.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram que não têm interesses financeiros concorrentes ou relações pessoais que possam ter influenciado o trabalho relatado neste artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - PWC PORTUGAL - Ensaios clínicos em Portugal. Portugal: PwC Portugal, fevereiro 2019. [Acedido a 25 de junho de 2020]. Disponível na Internet: https://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/PwC_APIFARMA_Relatorio_Ensaios_Clinicos_Fev2019.pdf.
- 2 - CEIC - COMISSÃO DE ÉTICA PARA A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA - Indicadores CEIC - Dados Estatísticos Globais dos anos de 2006 a 2020 [Em linha]. [Acedido a 27 de março de 2024]. Disponível na Internet: <https://www.ceic.pt/web/ceic/indicadores-ceic>
- 3 - Estatísticas de avaliação de ensaios clínicos pelo INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. - Evolução anual 2005 a 2022. (2022). [Acedido a 27 de março de 2024]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos/estatisticas>.
- 4 - PWC PORTUGAL E APIFARMA - Ensaios clínicos em Portugal. (2013). [Acedido a 25 de junho de 2020]. Disponível na Internet: https://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf.

- 5 - MADEIRA C, Pais A, Kubiak C, Demotes J, Monteiro EC. Investigator-initiated clinical trials conducted by the Portuguese Clinical Research Infrastructure Network (PtCRIN). *Contemp Clin Trials Commun.* 2016 Aug 20;4:141-148. doi: 10.1016/j.conctc.2016.08.002. PMID: 29736477; PMCID: PMC5935898.
- 6 - DJURISIC S, Rath A, Gaber S, Garrattini S, Bertele V, Ngwabyt SN, Hivert V, Neugebauer EAM, Laville M, Hiesmayr M, Demotes-Mainard J, Kubiak C, Jakobsen JC, Gluud C. Barriers to the conduct of randomised clinical trials within all disease areas. *Trials.* 2017 Aug 1;18(1):360. doi: 10.1186/s13063-017-2099-9. PMID: 28764809; PMCID: PMC5539637.
- 7 - DOMBERNOWSKY T, Haedersdal M, Lassen U, Thomsen S. Clinical trial allocation in multinational pharmaceutical companies – a qualitative study on influential factors. *Pharmacology Research & Perspectives.* June 2017 5(3): 317. doi: 10.1002/prp2.317.
- 8 - GEHRING M, Taylor RS, Melloody M, Casteels B, Piazzini A, Gensini G, Ambrosio G. Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study). *BMJ Open.* 2013 Nov 15;3(11):e002957. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002957. PMID: 24240138; PMCID: PMC3831096.
- 9 - BECHTEL J, Chuck T, Forrest A, Hildebrand C, Panhuis J, Pattee SR, Comic-Savic S, Swezey T. Improving the quality conduct and efficiency of clinical trials with training: Recommendations for preparedness and qualification of investigators and delegates. *Contemp Clin Trials.* 2020 Feb;89:105918. doi: 10.1016/j.cct.2019.105918. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31881391; PMCID: PMC8276623.
- 10 - MAGNIN A, Iversen VC, Calvo G et al. European survey on national training activities in clinical research. *Trials* 20, 616 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3702-z>
- 11 - SULLIVAN, Jean - Subject Recruitment and Retention: Barriers to Success [Em linha]. *Applied Clinical Trials.* (2004). Disponível na Internet: <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/subject-recruitment-and-retention-barriers-success>.
- 12 - HARPER, Beth D.; ZUCKERMAN, David - Critical Success Factors for Planning for Site Selection and Patient Recruitment Planning. *BioExecutive International.* 2006. Disponível na Internet: <http://nimict.com/wp-content/uploads/2014/04/Final-Site-Selection-and-Recruitment-Planning-Article.pdf>.
- 13 - DOMBERNOWSKY T, Haedersdal, M, Lassen U, et al. Criteria for site selection in industry-sponsored clinical trials: a survey among decision-makers in biopharmaceutical companies and clinical research organizations. *Trials* 20, 708 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3790-9>
- 14 - INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION – Integrated Addendum To ICH E6(R1): Guideline For Good Clinical Practice E6(R2). [Acedido a 25 de junho de 2020]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf.

15 - BHATT, Arun - Quality of clinical trials: A moving target. Perspectives in Clinical Research. 2:4 (2011) 124.

doi: 10.4103/2229-3485.86880.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3227329/>.