

Investigação Clínica da Iniciativa do Investigador em Portugal: Identificação de Problemas e Propostas para Melhoria

Investigator-Led Clinical Research in Portugal: Problem Identification and Proposals for Improvement

João Pedro FERREIRA¹, Adelino LEITE-MOREIRA^{1,2,3}, Altamiro da COSTA-PEREIRA^{2,4}, António José SOARES^{4,5}, Carlos ROBALO-CORDEIRO⁶, Cármen JERÓNIMO⁷, Cristina GAVINA^{8,9}, Fausto J. PINTO^{10,11}, Fernando SCHMITT¹², Francisca SARAIVA¹, Francisco VASQUES-NÓVOA¹, Helena CANHÃO^{13,14}, Henrique CYRNE-CARVALHO¹⁵, Isabel PALMEIRIM¹⁶, Joana PIMENTA^{1,17}, João Eurico CABRAL DA FONSECA^{18,19}, João FIRMINO-MACHADO²⁰, Jorge CORREIA PINTO^{21,22}, Lino GONÇALVES^{6,23}, Miguel CASTELO BRANCO²⁴, Nuno SOUSA^{25,26}, Ricardo FONTES DE CARVALHO^{1,27}, Teresa MACHADO LUCIANO²⁸, Tiago GIL OLIVEIRA²⁵, Catarina RESENDE OLIVEIRA²⁸
Acta Med Port (In Press) ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.19333>

Palavras-chave: Ensaios Clínicos; Investigadores; Portugal
Keywords: Clinical Trials as Topic; Portugal; Research Personnel

Portugal tem um problema crónico de subfinanciamento da investigação científica. Apesar do investimento nacional ter vindo a aumentar nos últimos anos, este ainda é manifestamente insuficiente.¹ A Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) financia anualmente projetos de investigação em todas as áreas científicas, limitando o valor máximo a €250 000 por projeto. Todavia, a área científica na qual a investigação clínica está incluída – “*Clinical Medicine, Immunology and Infection*” – financia maioritariamente projetos de matriz translacional e não tem por norma apoiar ensaios clínicos (EC) ou estudos multicêntricos epidemiológicos e de coorte da iniciativa do investigador, área onde o financiamento é hoje em dia praticamente inexistente, mesmo para estudos clínicos exploratórios e *proof-of-concept*. É importante salientar que o potencial de retorno do investimento em ensaios clínicos é enorme. Em Portugal, por cada €1 investido em ensaios clínicos obtém-se em média um retorno de €1,99, isto é, um retorno de praticamente 200%.¹

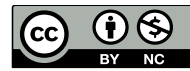
Um relatório da APIFARMA publicado em 2019¹ retrata o panorama geral dos EC em Portugal. O relatório conclui que 1) o reconhecimento do papel estratégico da investigação clínica na melhoria dos cuidados de saúde e na economia nacional é baixo; 2) a investigação clínica não é considerada como prioridade no Plano Nacional de Saúde; e 3) a atividade de EC da iniciativa do investigador é subfinanciada. O presente documento foca-se no último ponto (i.e., subfinanciamento

1. UNIC@RISE. Departamento de Cirurgia e Fisiologia. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
2. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
3. Departamento de Cirurgia Cardiorádica. Centro Hospitalar Universitário São João. Porto. Portugal.
4. CINTESIS@RISE. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
5. Unidade de Gestão do Conhecimento. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
6. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.
7. Cancer Biology and Epigenetics Group. Instituto Português de Oncologia. Porto. Portugal.
8. Serviço de Cardiologia. Hospital Pedro Hispano. Unidade Local de Saúde de Matosinhos. Porto. Portugal.
9. UNIC@RISE. Departamento de Medicina. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
10. Serviço de Cardiologia. Departamento de Coração e Vasos. Hospital Santa Maria. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.
11. CCUL@RISE. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
12. Laboratório Associado RISE. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
13. Faculdade de Ciências Médicas & Comprehensive Health Research Centre. NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.
14. Unidade de Reumatologia. Hospital de Santo António dos Capuchos. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisboa. Portugal.
15. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
16. Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas. Universidade do Algarve. Algarve. Portugal.
17. Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar Gaia-Espinho. Porto. Portugal.
18. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
19. Serviço de Reumatologia. Hospital Santa Maria. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.
20. Departamento de Ciências Médicas. Universidade de Aveiro. Aveiro. Portugal.
21. Escola de Medicina. Universidade do Minho. Braga. Portugal.
22. Serviço de Cirurgia Pediátrica. Hospital de Braga. Braga. Portugal.
23. Serviço de Cardiologia. Centro Hospitalar Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.
24. Faculdade de Ciências de Saúde. Universidade da Beira Interior. Covilhã. Portugal.
25. ICVS/3B's. Escola de Medicina. Universidade do Minho. Braga. Portugal.
26. Centro Clínico Académico (2CA). Hospital de Braga. Braga. Portugal.
27. Serviço de Cardiologia. Centro Hospitalar Gaia-Espinho. Porto. Portugal.
28. Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica (AICIB). Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** João Pedro Ferreira. jferreira@med.up.pt

Recebido/Received: 11/11/2022 - **Aceite/Accepted:** 31/01/2023 - **Publicado Online/Published Online:** 28/02/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023



de ensaios clínicos da iniciativa do investigador) e na falta de estrutura de coordenação e apoio aos investigadores, incluindo a impossibilidade de os investigadores clínicos terem tempo dedicado para a realização dos projetos.

Em consequência desta situação, Portugal conduz uma percentagem residual de ensaios clínicos da iniciativa do investigador (cerca de 7% do total), um valor muito inferior comparativamente a outros países Europeus (entre 18% a 45% do total).¹

Ao contrário dos EC da iniciativa da indústria farmacêutica, onde o investigador apenas executa o protocolo definido pela indústria, nos EC da iniciativa do investigador os investigadores (e as instituições académicas ou unidades de investigação que integram) são responsáveis pelo desenho, submissão às autoridades competentes, execução e conclusão do ensaio, sendo-lhes atribuída a propriedade dos dados e os direitos de propriedade intelectual.

Apesar de estarem sujeitos às mesmas normas de exigência (e.g., cumprimento de boas práticas clínicas, legislação nacional e legislação europeia), os EC da iniciativa do investigador têm habitualmente financiamento e recursos humanos muito inferiores aos EC da iniciativa da indústria farmacêutica, o que os coloca em profunda desigualdade e desvantagem.

Os EC da iniciativa do investigador são essenciais porque visam responder a questões relevantes para a prática clínica sem interesse comercial da indústria farmacêutica, desenvolvem equipas de investigação, criam redes de contacto nacionais e internacionais, melhoram a evidência clínica permitindo uma melhor prestação de cuidados à população incluindo acesso a medicamentos e dispositivos médicos e geram novo conhecimento, conduzindo a comunicações científicas e publicações em revistas de grande impacto científico, essenciais para que os centros possam ser considerados de referência.

Existem três vias possíveis para obter financiamento para a criação e realização de EC da iniciativa do investigador ou estudos multicêntricos epidemiológicos e de coorte: 1) financiamento público (atualmente inexistente); 2) mecenato ou sociedades científicas (financiamento residual e habitualmente para pequenos estudos de coorte observacionais); ou 3) financiamento através da indústria farmacêutica (na prática a única opção existente atualmente).

O investimento da indústria farmacêutica em estudos da iniciativa do investigador financia estudos que são promovidos pelas instituições públicas de ensino ou centros de investigação públicos, de forma independente da indústria, que pode constituir uma alternativa ao investimento público. Todavia, a indústria farmacêutica apenas financia projetos nos quais terá potencial interesse direto. Por exemplo, ensaios clínicos que visem reduzir o consumo de medicamentos ou a implantação de dispositivos médicos, ou que comparem estratégias ou intervenções não farmacológicas (e.g., prevenção primária e modificação de estilo de vida) dificilmente obterão financiamento, pois podem diminuir o lucro potencial da indústria farmacêutica; todavia, são obviamente estudos fulcrais para as populações e para os sistemas de saúde.

O financiamento público é pois absolutamente essencial na realização de EC independentes da indústria farmacêutica. Neste contexto, os EC da iniciativa do investigador com financiamento público são de enorme importância, pois usam uma abordagem centrada nos doentes, não tendo como objetivo o lucro ou a proteção de interesses de uma entidade comercial.

Apesar da sua elevada relevância, os EC da iniciativa do investigador enfrentam diversas dificuldades devido à falta de recursos, às restrições financeiras, à falta de infraestruturas de suporte locais, à inadequada formação em investigação clínica e translacional e à complexa e estrita regulamentação.

Igualmente importantes e sujeitos ao mesmo tipo de bloqueios estão os estudos multicêntricos epidemiológicos e de coorte (i.e., a única forma de obter uma caracterização representativa da população portuguesa) e os ensaios clínicos pragmáticos que visam a otimização de estratégias ou de recursos que já podem estar a ser usados na rotina clínica (e.g., comparação de intervenções com evidência não conclusiva em ensaios randomizados). Por estes motivos, os pontos abaixo descritos aplicam-se também a este tipo de estudos.

É assim consensual a importância da investigação clínica, capaz de criar valor não só para o indivíduo doente, como também valor científico e económico. São igualmente evidentes as dificuldades que a realização deste tipo de investigação enfrenta entre nós.

De modo a permitir uma discussão objetiva visando promover os EC da iniciativa do investigador, assim como os estudos multicêntricos epidemiológicos e de coorte em Portugal, identificaram-se sete pontos ("Problema" e potencial "Solução") que consideramos serem essenciais como pontos orientadores desta discussão e que são descritos em detalhe no **Apêndice 1** (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/19333/15084>).

Para contornar os problemas acima expostos propomos um modelo de financiamento integrado com abertura de um concurso anual dedicado apenas à investigação clínica, favorecendo projetos multicêntricos da iniciativa do investigador que visem mudar e melhorar a prática clínica, coincidindo com os pilares estratégicos definidos no Plano Nacional de Saúde 2021 - 2030.²

Como acima mencionado, os projetos de investigação clínica podem incluir EC randomizados (*double-blinded, open-label*, e/ou pragmáticos), estudos quasi-experimentais, EC *single-arm*, estudos observacionais prospetivos e de coorte multicêntricos.

Em termos práticos propomos:

- A Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica (AICIB) em conjunto com a FCT/Ministério da Saúde anunciarão uma *call* anual dedicada à investigação clínica com um orçamento próprio, idealmente entre €20 a €40 000 000/ano.
- O número de projetos a financiar deveria ser limitado entre cinco a 10 por ano.
- A *call* de Oncologia deveria ser separada das restantes áreas da Medicina. Por exemplo, atribuindo-se 10% da verba alocada a projetos da área Oncológica e os restantes 90% às outras áreas da Medicina. Esta separação é importante, pois a Oncologia é, de longe, a área da Medicina com maior investimento em ensaios clínicos e se não for colocado um limite de verba alocada à Oncologia, a *call* arrisca-se a ser 'onco-cêntrica' e a não dar oportunidade a outras áreas da Medicina.
- Cada projeto poderia obter um financiamento máximo de €5 000 000, sabendo-se de antemão que os projetos multicêntricos envolvendo múltiplas instituições nacionais visando a mudança da prática clínica e/ou a melhoria e eficiência do Serviço Nacional de Saúde serão valorizados.
- O financiamento poderia incluir projetos internacionais da iniciativa do investigador nos quais uma verba alocada a Portugal seja necessária para a implementação do estudo em território nacional, sendo para isso necessário incluir centros e investigadores portugueses no projeto.
- Os projetos seriam revistos por três revisores independentes (com experiência em investigação clínica na área médica em questão) designados pela AICIB/FCT/Ministério da Saúde, incluindo um metodologista (ver Apêndice 2: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/19333/15085>).
- A avaliação deveria ser feita em duas fases: a primeira com um *abstract* (300 palavras) e *short (draft) proposal* incluindo um orçamento sumário e um pré-acordo dos centros participantes (três a quatro páginas), e uma segunda fase onde apenas os projetos que passarem a primeira fase são convidados a submeterem a *full proposal* detalhada (10 a 15 páginas e um orçamento detalhado).
- A Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica (PtCRIN) em conjunto com a AICIB, apoiariam a submissão dos projetos às entidades competentes, já previamente informadas sobre este tipo de projetos e sobre a necessidade de lhes fornecer uma resposta célere (dois meses no máximo).
- Os vencedores de cada projeto poderiam selecionar elementos cujo salário seria parcialmente pago com verbas próprias, a quem seria atribuída redução correspondente do tempo de trabalho hospitalar; um mínimo de 12 horas semanais (i.e., 30% de um horário de 40 horas) é recomendado para a condução de um projeto de investigação clínica de larga envergadura.
- Os centros académicos clínicos e centros de investigação clínica teriam autonomia gestonária de verbas e contratação de pessoal necessário à implementação de cada projeto, seguindo um modelo de contratação transparente.
- Existiria monitorização regular de cada projeto e os resultados obtidos teriam de ser concluídos e publicados em revistas de referência.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

JPF: Escrita do artigo original e revisões subsequentes.

ALM, ACP, CRC, CJ, CG, FJP, FS, FS, FVN, HC, HCC, IP, JP, JECF, JCP, LG, NS, TGO: Revisão crítica

AJS: Conceptualização do trabalho, análise e interpretação de dados, revisão crítica e aprovação do manuscrito.

JFM: Conceptualização do projeto de investigação, redação do manuscrito, revisão das versões do documento, aprovação da sua versão final.

MCB: Revisão crítica e aprovação.

RFC: Elaboração do rascunho e revisão dos conteúdos.

TML: Análise e discussão do manuscrito contribuindo para a versão final do mesmo.

CRO: Análise e discussão do manuscrito contribuindo para a versão final do mesmo.

CONFLITOS DE INTERESSE

TGO recebeu bolsas ou contratos da Fundação BIAL e da Brain & Behavior Research Foundation, EUA; Tem as seguintes patentes planeadas, concedidas ou pendentes: modulação da Fosfolipase D para o tratamento dos efeitos

agudos e crónicos do etanol, Di Paolo G, Oliveira TG, Wenk M, Frere SG, Chan RB, Patente WIPO WO/2011/014622A1 e modulação da Fosfolipase D para o tratamento de distúrbios neurodegenerativos, Di Paolo G, Oliveira TG, Kim TW, Patente WIPO WO/2010/138869^{a1}; Participou em Conselhos de Monitoramento de Segurança de Dados ou Conselhos Consultivos e detém ações ou opções de ações da Ceracuity Therapeutics.

ALM recebeu honorários de consultoria da AstraZeneca.

JECF tem concessões ou contratos com MSD, Abbvie e Janssen; Recebeu pagamento ou honorários por palestras de Lilly, Janssen e Abbvie; Participou em Conselhos de Monitoração de Segurança de Dados ou Conselhos Consultivos da UCB.

CG recebeu pagamento ou honorários por palestras da AstraZeneca, Medtronic, Bayer, Novartis, Boehringer-Ingelheim/Lilly e Servier; Recebeu apoios para reuniões e/ou viagens da AstraZeneca, Bayer, Bial, Boehringer-Ingelheim, Novartis e Servier; Participou em Conselhos de Monitoramento de Segurança de Dados ou Conselhos Consultivos para AstraZeneca, Novonordisk, Bayer, Organon, Daiichi-Sanky.

FJP recebeu pagamento ou honorários por palestras da Novartis, Servier, Philips e Vifor; É ex-presidente imediato da World Heart Federation (WHF).

Os restantes autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

REFERÊNCIAS

1. APIFARMA. Ensaio clínico em Portugal. 2019. [consultado 2023 jan 24]. Disponível em: https://www.apifarma.pt/wp-content/uploads/2019/02/PwC_APIFARMA_Relatorio_Ensaio_Clinico_Fev2019.pdf.
2. Plano Nacional de Saúde 2021 a 2030. [consultado 2023 jan 24]. Disponível em: https://pns.dgs.pt/files/2022/12/PNS2021-2030_FINAL-para-Edicao.pdf.