



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# “Centros de Ensaio Clínicos- Realidade ou Ficção em Portugal”

João Gonçalo Saraiva Torrão

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Biomédicas**  
(2º ciclo de estudos)

Orientador: Prof. Doutora Anabela Almeida  
Co-orientador: Dra. Ana Ramalhinho

Covilhã, Outubro de 2013



## Dedicatória

Aos meus pais e avó por todo o apoio, dedicação, compreensão e amor que sempre tiveram e demonstraram em todos os momentos, por estarem sempre presentes.

A ti, por seres a pessoa mais importante da minha vida, por todo o amor, carinho e compreensão que sempre tiveste comigo por me acompanhares em todos os momentos por estares sempre comigo em tudo, és e serás sempre a minha força és e serás sempre o meu exemplo. Por tudo o que me ensinaste, sempre com tanto amor, e por me fazeres tão feliz.

*“Quem passou pela vida em branca nuvem  
E em plácido repouso adormeceu  
Quem não sentiu o frio da desgraça,  
Quem passou pela vida e não sofreu,  
Foi espectro de homem - não foi homem,  
Só passou pela vida - não viveu”*

**Francisco Otaviano**



# Agradecimentos

À Prof. Doutora Anabela Almeida, minha orientadora, por desde a primeira hora ter dado força e motivação na realização deste trabalho. Todo o seu saber partilhado tornou possível o desenvolvimento deste trabalho. Obrigada pela simpatia, disponibilidade, apoio e profissionalismo com que sempre me acolheu, orientou e acompanhou.

À Dra. Ana Ramalinho, minha co-orientadora, por ser uma eterna entusiasta em todos os momentos deste trabalho, mesmo nos mais difíceis, pela alegria, simpatia, disponibilidade e amizade. Obrigada por todo o profissionalismo demonstrado, por todo o acompanhamento e dedicação refletidos ao longo do trabalho.

À Faculdade de Ciências da Saúde e Universidade da Beira Interior por todo o ensino, formação e aprendizagem que me proporcionaram, qualificando-me e permitindo que realizasse este Mestrado.

Ao Centro Hospitalar Cova da Beira e ao seu Gabinete de Ensaios Clínicos pela parceria e ajuda na realização do meu trabalho de investigação.

À Raquel e ao Tiago, por toda a ajuda, motivação, empenho e dedicação em prol do meu trabalho, sempre com palavras de força e ânimo em todos os momentos que jamais esquecerei.

Aos meus pais, família e amigos por estarem sempre presentes e terem acreditado desde o primeiro dia que era possível chegar até ao fim.



## Resumo

A investigação clínica é uma atividade fundamental para o desenvolvimento do conhecimento e inovação na área da saúde, que resulta do trabalho articulado entre várias entidades e pode incidir sobre indivíduos saudáveis, doentes, ou apenas utilizar registos clínicos e pessoais.

São diversas e complexas as questões associadas à problemática dos ensaios clínicos, o contexto jurídico-legal, as instituições com competência para a sua execução, onde e como são realizados, qual a sua eficácia.

Portugal encontra-se na cauda da Europa em termos de realização de ensaios clínicos, quando comparado com países com áreas e populações semelhantes, como a Bélgica e a Holanda. Importa pois, por isso, elucidar acerca do panorama nacional nesta área.

Este trabalho pretende dar resposta à pergunta “Centros de Ensaio Clínicos: Realidade ou Ficção em Portugal?”. Ao longo da dissertação faz-se uma caracterização nacional atual em termos de participação das unidades hospitalares públicas e de universidades em ensaios clínicos. Analisa-se também a atividade de promoção de ensaios clínicos por parte da indústria farmacêutica.

Ao longo do trabalho poder-se-á verificar alguns resultados, como: as áreas terapêuticas da Cardiologia e da Oncologia são as mais estudadas em vários centros de ensaios clínicos, o IPO do Porto é a instituição com maior número de doentes incluídos em ensaios clínicos e em estudos observacionais e o financiamento dos ensaios clínicos é frequentemente originário de fontes privadas.

Pode-se concluir que existe, no campo da investigação, algum caminho a percorrer no panorama nacional, pois Portugal tem capacidade e qualidade, não só a nível de profissionais, bem como das suas organizações para realizar mais e melhor no campo da investigação clínica.

**Palavras-chave:** Centros de ensaios clínicos, Ensaio clínicos, Ética, Regulamentação.





# Abstract

Clinical research is a fundamental activity for the development of knowledge and innovation in health care, which results from joint work between various entities and may focus on healthy, sick, or just use medical records and personal.

The issues related to the problematic of clinical trials, the legal institutions responsible for their implementation, where and how they are performed and how effective they have been prove to be various and complex. Portugal is in the tail of Europe in terms of clinical trials, compared to countries with similar populations to areas such as Belgium and the Netherlands. It is therefore important, therefore, to elucidate on the national scene in this area.

This paper aims to answer the question " Centers Clinical Trials: "Reality or Fiction in Portugal? ". Throughout the dissertation was a characterization in terms of current national participation of public hospitals and universities in clinical trials. It also analyzes the activity of promoting clinical trials for the pharmaceutical industry.

Throughout the work will be able to see some results, such as the therapeutic areas of cardiology and oncology are the most studied in several clinical centers, the IPO Porto is the institution with the largest number of patients included in clinical trials and observational studies and funding of clinical trials is often originating from private sources.

Can conclude that in the field of research, there is some way to go on the national scene, as Portugal has the capacity and quality, not only at professionals and their organizations to do more and better in the field of clinical research.

**Keywords:** Clinical Trials Centers, Clinical Trials, Ethics, Regulatory.



# Índice

Dedicatória.....	III
Agradecimentos.....	V
Resumo.....	VII
Abstract.....	IX
Lista de Gráficos.....	XIII
Lista de Tabelas.....	XV
Lista de Acrónimos.....	XVII
Capítulo 1.....	1
1.1 Ensaio Clínicos: O Conceito.....	1
1.2 Fases da Investigação Clínica.....	4
1.3 Da ética de Investigação à prática dos Ensaio Clínicos.....	6
1.4 Ensaio Clínicos em Portugal.....	7
1.5 Stakeholders envolvidos em Ensaio Clínicos.....	9
1.6 Ensaio Clínicos a nível Internacional.....	11
1.7 Dificuldades na realização de Ensaio Clínicos.....	13
Capítulo 2.....	17
Objetivos.....	17
Capítulo 3.....	19
Metodologia.....	19
3.1. Caracterização do estudo.....	19
3.2. Caracterização da amostra.....	21
3.3. Questionário.....	21
3.4. Método de recolha de dados.....	23
3.5. Pesquisa da literatura de referência.....	24
3.6. Tratamento estatístico dos dados.....	24

Capítulo 4.....	25
4.1. Centros Hospitalares de Portugal Continental e Ilhas.....	25
4.2. Promotores Farmacêuticos.....	41
4.3. Centros de Ensaio Académicos.....	45
Capítulo 5.....	47
Conclusões.....	47
Capítulo 6.....	53
Limitações e Perspetivas Futuras.....	53
Capítulo 7.....	55
Bibliografia.....	55
Capítulo 8.....	59
Anexos.....	59

## Lista de Gráficos

Gráfico 1. Representação do total de respostas obtidas.....	25
Gráfico 2. Áreas terapêuticas estudadas nos vários centros de ensaios clínicos.....	26
Gráfico 3. Área terapêutica mais estudada nos centros de ensaios clínicos.....	27
Gráfico 4. Profissionais que desempenham funções no centro de ensaio clínico.....	29
Gráfico 5. Número de profissionais que desempenham funções em cada centro de ensaio clínico.....	30
Gráfico 6. Existência de protocolos com universidades ou politécnicos para investigação.....	31
Gráfico 7. Número de doentes incluídos em ensaios clínicos.....	32
Gráfico 8. Número de doentes inseridos em estudos observacionais.....	33
Gráfico 9. Financiamento público e privado dos centros de ensaios clínicos.....	34
Gráfico 10. Número de ensaios intervencionais e ensaios observacionais realizados pelos centros de ensaios clínicos.....	35
Gráfico 11. Número de ensaios de iniciativa académica realizados pelos centros de ensaios clínicos.....	26
Gráfico 12. Percentagem de doentes que aceita participar nos ensaios clínicos.....	37
Gráfico 13. Número de ensaios multicêntricos e ensaios unicêntricos realizados pelos centros de ensaios clínicos.....	38
Gráfico 14. Tempo de aprovação de um ensaio clínico pelo conselho de administração.....	39
Gráfico 15. Serviços que os centros de ensaios clínicos disponibilizam.....	40
Gráfico 16. Ensaios intervencionais promovidos por cada promotor farmacêutico (Média/Ano).....	42
Gráfico 17. Estudos observacionais promovidos por cada promotor farmacêutico (Média/Ano).....	42
Gráfico 18. Número de participantes nos ensaios clínicos realizados por cada promotor farmacêutico (Média/Ano) .....	43
Gráfico 19. Doentes incluídos nos ensaios clínicos realizados por cada promotor farmacêutico (Média nº de doentes/nº ensaio) .....	44



## Lista de Tabelas

Tabela 1. Vantagens e Desvantagens dos ensaios clínicos.....	2
Tabela 2. Fases de estudo dos ensaios clínicos.....	6
Tabela 3. Áreas terapêuticas mais estudadas por centro de ensaio.....	28
Tabela 4. Promotores farmacêuticos e suas áreas terapêuticas de estudo mais relevantes.....	41
Tabela 5. Dados apresentados pelo centro clínico académico de Braga.....	45





## Lista de Acrónimos

**AIM** - Autorização de Introdução no Mercado

**APIFARMA** - Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

**CEIC** - Comissão Nacional de Ética para a Investigação Clínica

**CHBV** - Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E. - Aveiro **CGH** - Centro Garcia

**CHLP** - Centro Hospitalar Leiria Pombal, E.P.E

**CNPD** - Comissão Nacional para a Proteção de Dados

**CROs** - Contract Research Organizations

**DIC-CHLO** - Departamento de Investigação Clínica Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental E.P.E da Horta

**ECRIN/ERIC** - European Research Infrastructures Consortium

**EPE** - Entidade Pública Empresarial

**GEC-CHCB** - Gabinete de Ensaio Clínicos do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E

**HF** - Hospital de Faro, E.P.E

**ICH** - Internacional Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

**I&D** - Investigação e Desenvolvimento

**INFARMED** - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento

**IOGP** - Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

**IPO** - Instituto Português de Oncologia

**LPD** - Lei da Proteção de Dados Pessoais

**PtCRIN** - Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica

**PNEC** - Plataforma Nacional de Ensaio Clínicos

**PwC** - Price Waterhouse Coopers

**SIDA**- Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

**SPSS** - Statistical Package for the Social Sciences

**UIC- IPO** - Unidade de Investigação Clínica - Instituto Português de Oncologia Porto



# Capítulo 1

## 1.1 Ensaio Clínicos: O Conceito

Os ensaios clínicos constituem a metodologia universalmente aceite como essencial para conduzir investigação em saúde humana, sendo assim o principal pilar da investigação de natureza clínica (Oliveira & Parente, 2010).

Designa-se por *ensaio clínico* qualquer estudo que implique intervenção clínica envolvendo seres humanos, doentes ou voluntários saudáveis, realizada de acordo com um protocolo destinado a gerar conhecimento científico. Os princípios básicos do desenho e análise de um ensaio clínico estão definidos na *guideline* E9-ICH- “*Statistical Principles for Clinical* (Karlberg & Speers, 2010).

Os ensaios clínicos são indiscutivelmente a vertente mais expressiva no processo de investigação de novos medicamentos, nomeadamente em termos de investimento necessário. Por esta razão a indústria farmacêutica é cada vez mais selectiva e rigorosa na escolha de realização de ensaios clínicos, privilegiando países que oferecem as melhores condições a nível de infraestruturas e profissionais habilitados para o serviço (APIFARMA/PwC, 2013).

A investigação envolvendo seres humanos pode utilizar a intervenção física, química, psicológica ou apenas a observação. Pode originar registos ou utilizar os existentes contendo informação biomédica acerca dos indivíduos (Sackett, Haynes & Tugwell, 1991).

O primeiro ensaio clínico, nos moldes que hoje conhecemos, foi publicado no final da década de 40, quando o estatístico Sir Austin Bradford Hill alocou aleatoriamente pacientes com tuberculose pulmonar em dois grupos: os que receberiam estreptomicina e os que não receberiam o medicamento. Desta forma, ele pode avaliar, de maneira não-viesada, a eficácia deste medicamento (Coutinho & Cunha, 2005). O ensaio clínico realizado representou o ponto de viragem das metodologias usadas na investigação com medicamento (Medical Research Council, 1948).

A primeira tentativa de encontrar novos métodos para os ensaios clínicos está historicamente ligada a James Flind que, em 1747, agrupou dois a dois, doze marinheiros com escorbuto e administrou, a cada grupo, um dos seis tratamentos então aconselhados: cidra, ácido sulfúrico, vinagre, água do mar, nós-moscada e duas laranjas e um limão. Desta forma conseguiu demonstrar a superioridade terapêutica dos citrinos e contribuir para o desaparecimento da doença quando, alguns anos mais tarde, a Royal Navy decidiu incluir o sumo de limão no abastecimento dos seus navios (Veloso, 2008).

<u>Vantagens</u>	<u>Desvantagens</u>
Gold-Standard para o estabelecimento de uma relação causal entre uma intervenção e um resultado (outcome)	Muito dispendioso
Protecção contra viéses	Leva muito tempo a concluir
Eliminação da influência dos factores de confundimento	Aplicabilidade dos resultados a outros doentes, que não os da amostra (validade externa), por vezes é escassa

Tabela 1 - Vantagens e Desvantagens dos Ensaio Clínicos

Adaptado de Carneiro, António Vaz. (2005). *Tipo de Estudos Clínicos*. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa. Portugal. Rev Port Cardiol. 24(6):897-903.

Segundo A Lei nº 46/2004, de 19 de Agosto, um ensaio clínico é "qualquer investigação em seres humanos voltada para descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou farmacodinâmicos de um produto sob investigação, e/ou identificar quaisquer reacções adversas a um produto sob investigação, e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um produto sob investigação com o objectivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia".

Nesta linha foram definidas vantagens e desvantagens dos ensaios clínicos como podemos concluir na tabela acima referenciada. No entanto é de salientar o generalismo em torno do próprio conceito.

Nesta investigação importa ressaltar as linhas que traçam dois tipos de ensaios clínicos que serão analisados à posteriori - os ensaios clínicos intervencionais e os ensaios clínicos observacionais.

A Lei nº 46/2004, de 19 de Agosto, transpõe para a ordem jurídica nacional a Diretiva 2001/20/CE45, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril, a regulamentação dos ensaios clínicos e aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano em Portugal.

Ao abrigo desta lei define-se ensaio clínico intervencional como: “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”.

De acordo com o mesmo decreto, os ensaios clínicos observacionais também designados de não intervencionais têm a seguinte definição: “O estudo no âmbito do qual os medicamentos são prescritos de acordo com as condições previstas na autorização de introdução no mercado desde que a inclusão do participante numa determinada estratégia terapêutica não seja previamente fixada por um protocolo de ensaio, mas dependa da prática corrente; a decisão de prescrever o medicamento esteja claramente dissociada da decisão de incluir ou não o participante no estudo, não seja aplicado aos participantes qualquer outro procedimento complementar de diagnóstico ou de avaliação, e sejam utilizados métodos epidemiológicos para analisar os dados recolhidos (Lei nº 46/2004, de 19 de Agosto).”

Importa também considerar a designação proposta, segundo o mesmo decreto, de ensaios clínicos multicêntricos: “estudo realizado de acordo com um único protocolo em mais de um centro de ensaio e conseqüentemente por mais de um investigador principal. Quando um ensaio é realizado segundo um único

estudo clínico e em mais do que um país podemos considera-lo com um ensaio multicêntrico multinacional” (Lei nº 46/2004, de 19 de Agosto).

Independentemente do tipo de Ensaio Clínico de que estejamos a tratar, estes seguem sempre regras explicita integradas na Lei da Proteção de Dados Pessoais (LPD) e carecem sempre de uma avaliação por parte da Comissão Nacional para a Proteção de Dados (CNPD). Grande parte dos requisitos é transversal aos Ensaio Clínico intervencionais e aos observacionais (Lei nº 46/2004, de 19 de Agosto).

## **1.2. Fase da Investigação Clínica**

Os ensaios clínicos que envolvem novas moléculas são normalmente desenvolvidos em quatro fases. Cada fase de aprovação da molécula corresponde a um ou mais ensaios. Estas fases não incluem o processo de investigação e desenvolvimento da nova droga, que são precedentes (Karlberg & Speers, 2010).

**Ensaio Clínico de Fase I:** Os primeiros estudos a serem conduzidos em seres humanos, normalmente num número reduzido de voluntários saudáveis (50-100) (Temple, 2000). Têm por objectivo proceder a uma avaliação inicial da segurança e tolerabilidade do novo medicamento, bem como do perfil farmacocinético e farmacodinâmico. Embora possam ser recolhidos alguns dados de eficácia durante esta fase, a avaliação da eficácia não é um objectivo principal desta fase de avaliação de novos medicamentos (AIDS Foundation, 2005). Normalmente são realizados em voluntários saudáveis, no entanto podem ser conduzidos em doentes com patologias graves sem esperança de cura e nos quais se considera que os benefícios que podem advir do tratamento compensam largamente os riscos (Spilker, 1984).

**Ensaio Clínico de Fase II:** Ensaio Clínico que têm por objectivo avaliar a eficácia terapêutica de um novo medicamento em doentes com a doença em estudo, avaliando simultaneamente a sua segurança (Kestenbaum, 2009). São de

um modo geral realizados num número limitado de doentes (100-300), seleccionando, através de critérios rigorosos, uma população relativamente homogénea sujeita a uma monitorização cuidada. Através destes ensaios confirma-se se o novo medicamento tem um efeito terapêutico e avalia-se a toxicidade permitindo seleccionar o regime terapêutico (a dose e a frequência de administração do novo medicamento) para os ensaios de Fase III (AIDS Foundation, 2005).

**Ensaio Clínico de Fase III:** Estudos comparativos, geralmente multicêntricos, necessários para demonstrar a segurança, eficácia e benefício terapêutico de um novo medicamento por comparação com um medicamento padrão e/ou placebo (Spilker,1984). Estes estudos são necessários para a submissão às Autoridades Regulamentares do pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Nestes ensaios são envolvidos entre centenas e milhares de doentes. Os ensaios clínicos de fase I a III são essenciais para a aprovação do novo medicamento pelas autoridades competentes (AIDS Foundation, 2005).

**Ensaio Clínico de Fase IV:** Estudos realizados após a obtenção da Autorização de Introdução no Mercado e relacionados com a indicação aprovada (AIDS Foundation; 2005). São importantes para a optimização do uso do medicamento, ou seja, para aprofundar conhecimentos sobre a sua utilização que incluem a avaliação de interacções medicamentosas adicionais, avaliação de dose-resposta, detecção de reacções adversas previamente desconhecidas ou inadequadamente quantificadas, entre outros (Kestenbaum, 2009).

Os ensaios clínicos de fase IV permitem estudar os riscos e os benefícios de um determinado medicamento ao longo de um maior período de tempo e num maior número de doentes do que em fases anteriores do desenvolvimento clínico. Geralmente são estudos observacionais, ou seja, sem intervenção além da prática clínica habitual do doente (Spilker,1984).

<b>Fases do Estudo</b>	<b>Objectivos</b>	<b>População Alvo</b>	<b>Número de participantes</b>	<b>Duração expectável (média anos)</b>
<b>Fase I</b>	Aplicar a molécula a Humanos	Voluntários Saudáveis	50-100	1
<b>Fase II</b>	Avaliação da eficácia e segurança; Definição das doses e frequências da administração	Doentes	100-300	2
<b>Fase III</b>	Avaliação da eficácia e segurança	População Definida	1000-5000	3
<b>Fase IV</b>	Avaliação do medicamento após introdução no mercado	Doentes	Variável	Variável

Tabela 2 - Fases de Estudo dos Ensaio Clínicos

Adaptado de Vale, M. (s/d). *Ética da Investigação*, Lisboa. CEIC.

### 1.3. Da ética de Investigação à prática dos Ensaio Clínicos

A designação de investigação é aplicável a todo um conjunto de actividades destinadas a desenvolver ou contribuir para o conhecimento geral. Consiste na elaboração de teorias, princípios, relações ou acumulação de informação que pode ser confirmada por métodos científicos idóneos, de observação e inferência (CIOMS, 2002).

A investigação médica com seres humanos tem como finalidade a melhoria dos procedimentos profilácticos, diagnósticos e terapêuticos e o conhecimento da etiologia e patogénese da doença. Mesmo as metodologias mais conceituadas devem ser continuamente aprimoradas do ponto de vista de eficácia, eficiência, acessibilidade e qualidade (CIOMS, 2002).

A investigação fundamenta-se na incerteza relativamente a uma questão científica, integra a medicina enquanto ciência e é parte do conhecimento disciplinado dos profissionais de saúde (CIOMS, 2002).

De acordo com Vale (s/d), a ética da investigação deve respeitar várias condições:



- A prossecução do conhecimento;
- A presunção de que a investigação vai gerar conhecimento;
- Relação favorável benefícios-riscos para o sujeito da investigação;
- Selecção imparcial dos sujeitos;
- Imprescindibilidade da utilização de sujeitos humanos;

A experimentação humana invoca a polaridade indivíduo-sociedade, ou seja, a tensão entre o bem individual e o bem público, entre o interesse privado e o público, entre os interesses a longo prazo da sociedade, da ciência e do progresso, por um lado, e os direitos do indivíduo, por outro: trata-se na essência dos direitos do indivíduo, face à sociedade (Jonsen, Siegler & Winslade, 2005).

Assim sendo, os princípios universais subjacentes à investigação biomédica contêm o respeito pelas pessoas (princípio da autonomia e consentimento informado, protecção das pessoas com autonomia diminuída ou sem autonomia, populações vulneráveis), exigência de razoabilidade dos riscos envolvidos, sendo que os benefícios têm sempre de ser superiores aos riscos (princípio da beneficência e não maleficência), equidade na distribuição dos riscos e benefícios da investigação, bem como na carga económica que acarreta (princípio da justiça) e a responsabilidade que o acto clínico e de investigação acarretam (princípio da responsabilidade). Assim, a investigação clínica deve ser metodologicamente adequada, justificada, equilibrada nas suas consequências e justificada ao pretender responder a uma questão científica genuína (Vale, s/d).

Dada a complexidade e interesses envolvidos (investigador, clínico, promotor interesses económicos) a investigação com seres humanos gera desassossegos e preocupações éticas relativamente aos participantes, face aos potenciais riscos e eventual desequilíbrio na relação custos-benefícios (Beauchamp & Childress, 2001).

As Comissões de Ética devem preocupar-se prioritariamente com a protecção dos sujeitos de investigação, para estes não correrem riscos desnecessários em pesquisas sem justificação científica, privilegiando a equidade, anulando discriminações ou enviesamentos e devem considerar os critérios de transparência em vigor na investigação, designadamente no referente às contrapartidas a acordar entre promotor, centro de investigação e investigador (Vale, s/d).

## 1.4. Ensaio Clínicos em Portugal

Portugal possui uma excelente capacidade científica nas suas instituições de saúde e investigação bem como profissionais competentes, no entanto tem vindo a ter uma redução no número de ensaios clínicos realizados o que constitui um dado revelador de uma perda competitiva, progressiva e preocupante de potencial de investigação clínica (APIFARMA/PwC, 2013).

A grande maioria dos ensaios clínicos realizados em Portugal é promovida por empresas farmacêuticas multinacionais que apostam em Investigação e Desenvolvimento (I&D) (APIFARMA/PwC, 2013).

No ano de 2013, foi realizado um estudo solicitado pela Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA) e em parceria com a Price Waterhouse Coopers (PwC), em que se conclui que o investimento realizado por estas empresas na actividade de ensaios clínicos atingiu o valor de 36 milhões de euros contribuindo adicionalmente para uma poupança de despesa pública em medicamentos e meios complementares de diagnóstico no valor de 3.5 milhões de euros. No entanto o número de ensaios clínicos submetidos em Portugal entre 2006 e 2012 caiu 33%, de 160 para 118 estudos (ver anexo 1).

Neste contexto a indústria farmacêutica tem procurado obter ganhos de eficiência nas diversas fases da cadeia de valor, pelo que os ensaios clínicos, etapa fundamental no processo de desenvolvimento de novos medicamentos, merecem um esforço particular (APIFARMA/PwC, 2013).

Sabe-se que a maioria dos estudos em Portugal são efectuados com produtos biológicos. Além disso, a maioria deles são de Fase III, e os ensaios de fase I praticamente inexistentes. As principais áreas terapêuticas são o cancro e as doenças raras; pediatria, neurociência e áreas cardiovasculares também são comuns. A maioria dos estudos são internacionais e de financiamento privado ( in World Wide Web - portal INFARMED).

Quando se trata de recursos humanos em investigação clínica, uma evidência particularmente importante é que os investigadores encontram-se envolvidos na pesquisa clínica a tempo parcial. A outra é que a proporção de médicos face a outros investigadores/ trabalhadores de apoio aos ensaios clínicos (enfermeiras, farmacêuticos, coordenadores de ensaios, estatísticos, administradores de

dados, monitores) é muito alta, que é de 736 médicos para 400 outros profissionais. Isso indica que os médicos parecem não poder contar com fortes equipas multidisciplinares para apoiá-los na realização de investigação clínica. Além disso, a proporção de médico por ensaio é de cerca de 1 (736 médicos para 701 ensaios). O cenário revelado mostra que há muito a ser feito em Portugal sobre a produtividade e recursos (Monteiro, Caetano & Pais, 2013).

## **1.5. Stakeholders envolvidos em Ensaio Clínicos**

De acordo com APIFARMA/PwC (2013), a grande exigência e complexidade associadas ao processo de investigação e desenvolvimento de novos medicamentos implicam um confronto diversificado de intervenientes: os promotores, os centros de ensaios, as Contract Research Organizations (CROs), a Equipa de Investigação, as Autoridades Regulamentadoras, os Doentes e a Administração Hospitalar.

De acordo com Karlberg e Speers (2010), os promotores desempenham um papel fundamental pois são essas empresas farmacêuticas ou instituições académicas responsáveis pela concepção, realização, gestão e financiamento dos ensaios clínicos. No entanto para a realização de um ensaio clínico é necessário um centro de ensaio, que pode ser uma organização de saúde pública ou privada, um laboratório, ou outra entidade que reúna os meios técnicos adequados e indispensáveis a sua realização. Não podemos nunca esquecer o papel dos CROs em assegurar todas as actividades de desenvolvimento, nomeadamente no que diz respeito as actividades regulamentares, de monitorização, gestão de dados ou farmacovigilância.

A equipa de investigação e os doentes representam dois dos elementos fundamentais quando se fala de ensaios clínicos, o primeiro sendo responsável pela realização dos ensaios clínicos no centro de ensaio e pela coordenação da equipa técnica envolvida, já os segundos, da forma voluntária com que aceitam participar nos ensaios clínicos, visto que é sempre importante realçar que os doentes são a peça essencial nos ensaios clínicos, pois sem doentes não existem ensaios clínicos, e sem ensaios clínicos não temos acessos a novos medicamentos (Karlberg & Speers, 2010).

Para além do Estado que define a política para o sector, neste caso para o sector da saúde, existem Autoridades regulamentadoras responsáveis pela regulamentação do sector, que têm a seguinte designação:

- **INFARMED** (Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento) - Entidade reguladora nacional que avalia, autoriza, regula e controla medicamentos de uso humano, bem como produtos para a saúde nomeadamente dispositivos médicos, produtos homeopáticos e cosméticos.

- **CEIC** (Comissão Nacional de Ética para a Investigação Clínica) - Órgão independente constituído por indivíduos ligados à saúde e outras áreas de actividade cuja missão é proteger os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos através da emissão de um parecer sobre protocolos éticos e de pesquisa que são submetidos.

- **CNPD** (Comissão Nacional de Protecção de Dados) - É uma entidade independente com poderes de autoridade em todo o território nacional. É dotado com o poder de supervisionar e fiscalizar o cumprimento das leis e regulamentos em matéria de protecção de dados pessoais em rigoroso respeito pelos direitos humanos e pelas liberdades e garantias consagradas na constituição.

Este conjunto de stakeholders desempenham um papel vital nos ensaios clínicos e na sua dinamização e divulgação a nível nacional. As relações bem estabelecidas entre os diferentes stakeholders envolvidos na realização dos ensaios clínicos, visa um funcionamento eficaz e competente à sua realização.

Em Portugal, a Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica (PtCRIN) é a representante e entidade responsável em promover e facilitar a implementação de ensaios clínicos multinacionais na Europa, através da cooperação de uma rede de Correspondentes Europeus, distribuída por 26 países.

Portugal tornou-se membro fundador na constituição do estatuto legal do Consórcio ECRIN/ERIC - European Research Infrastructures Consortium - juntamente com a França, Alemanha, Itália e Espanha. Para tal contribuiu o

apoio da Fundação para a Ciência e a Tecnologia, que se comprometeu a financiar a entrada de Portugal, durante 3 anos. A Faculdade de Ciências Médicas, será o representante Científico, responsável pela construção e desenvolvimento da rede em consórcio de Portugal com outros países.

A participação da PtCRIN em investigação clínica vai permitir uma identificação específica das necessidades e constrangimentos a serem superados nesta área (Monteiro, Caetano & Pais, 2013).

A principal missão da PtCRIN é, assim, desenvolver e organizar infra-estruturas de investigação clínica, bem como capacitar um padrão crescente de atractividade e competitividade internacional em inovação e qualidade.

Para tal, a PtCRIN actua ao nível de :

- Infra-estruturas de apoio e ligação a nível nacional, com o intercâmbio entre essas infra-estruturas;
- Apoio a estudos multicêntricos nacionais e internacionais;
- Promoção de uma cultura de estudo de alta qualidade harmonizada a nível nacional, por exemplo, fornecendo educação e formação;
- Implementação de padrões de qualidade, ou seja, definição e implementação de padrões de qualidade reconhecidos internacionalmente para a realização de estudos;
- Promoção e envolvimento de pesquisa clínica Portuguesa em redes internacionais;
- Construção de pontes entre as unidades de saúde, academia, indústria e as autoridades, bem como em organizações comerciais e associações profissionais.

## **1.6. Ensaio Clínicos a nível Internacional**

Tendo em vista a captação e realização de ensaios clínicos em Portugal, devemos ter em conta por comparação, o que é feito nos outros países para podermos verificar em que patamar nos encontramos no presente, bem como projetar objetivos futuros. Fatores como a dimensão geográfica semelhante a Portugal, a proximidade geográfica, a evolução similar, e o reconhecimento no desenvolvimento nos ensaios clínicos são fatores a ter em conta quando se quer comparar Portugal com outros países (APIFARMA/PwC, 2013).

O Reino Unido, a Holanda, a Espanha, a Bélgica, a Áustria e a República Checa, enquadram-se nos parâmetros anteriormente mencionados (ver anexos 2). Todos estes países foram desenvolvendo uma série de iniciativas de melhoramento e inovação no sector dos ensaios clínicos. Cada um desses países assentou as suas ideias e iniciativas numa área de política e estratégia, através, por exemplo, da criação de parcerias entre os centros dos sistemas nacionais de saúde, as entidades reguladoras e as universidades, bem como através de iniciativas de promoção do envolvimento da sociedade (APIFARMA/PwC, 2013).

A Holanda optou por desenvolver um regulamento para a realização de ensaios clínicos multicêntricos. A Espanha, a República Checa e a Áustria, apostaram fundamentalmente em estruturas de apoio à investigação clínica, bem como na criação de centros de excelência especializados em áreas terapêuticas.

Em relação à regulamentação e legislação, o Reino Unido e a República Checa, focam-se principalmente na redução das barreiras à promoção de ensaios clínicos. Os restantes países têm como principais foco de interesse as melhorias das condições de ensaios clínicos, bem como na competitividade dos prazos de aprovação dos ensaios clínicos (APIFARMA/PwC, 2013).

A necessidade de organização e criação de infraestruturas e centros dedicados à investigação, bem como de grupos de investigação é unânime em todos estes países. O mesmo se passa quando abordamos a área da tecnologia e informação, visto que a criação de plataformas web para registo e divulgação de ensaios clínicos e a sua consulta, são temas abordados em vários países como a Bélgica, a Holanda, o Reino Unido, a Áustria e a República Checa, pois existe a necessidade de centralizar a informação com recurso a uma ferramenta que permita todos estes processos de uma forma simples e eficaz (APIFARMA/PwC, 2013).

Relativamente à América do Norte existe um maior número de publicações de ensaios clínicos comparado com a Europa. Isto resulta do menor número de sedes de companhias farmacêuticas na Europa e do seu inferior investimento em Investigação e Desenvolvimento (I&D) (Hiddo *et al.* 2008).

Dentro da Europa, os países que apresentam mais publicações são o Reino

Unido, a Alemanha e a Itália. Contudo, é na Dinamarca, Finlândia e Suécia onde se encontra um maior número de companhias farmacêuticas (Klingmann, 2009).

De acordo com Karlberg e Speers (2010), em 2009 cerca de 25% dos centros envolvidos em estudos clínicos patrocinados pela indústria, localizavam-se em países emergentes correspondendo a 12.500 centros anualmente. No entanto, o processo de globalização de estudos clínicos patrocinados pela indústria é contínuo. Muitos dos centros de estudos já estão localizados fora da América do Norte e Europa. As principais regiões emergentes são a Europa Oriental, Ásia e América Latina. Muitos destes países, devido ao trabalho neles desenvolvidos são hoje países já consagrados na área dos ensaios clínicos.

## **1.7. Dificuldades na realização de Ensaios Clínicos**

A perda de competitividade de Portugal no que respeita à atividade de Ensaios Clínicos tem subjacente um conjunto de barreiras a vários níveis.

O trabalho desenvolvido pelo estudo do APIFARMA/PwC em 2013 permitiu junto de diferentes stakeholders, abordar os diferentes constrangimentos na atividade neste sector.

### **Política e estratégia do sector:**

- Falta de reconhecimento da importância estratégica de investigação;
- Inexistência de uma estratégia de desenvolvimento para o sector;
- Reputação negativa dos ensaios clínicos.

Se por um lado as atividades de investigação clínica não são reconhecidas como fonte de estratégia para melhoria dos cuidados de saúde e economia, por outro a ineficiência dos sistemas de financiamento e a conotação negativa associada aos ensaios clínicos, também não ajuda.

### **Regulamentação e Legislação:**

- Prazos de aprovação dos ensaios clínicos pouco competitivos pelas

autoridades portuguesas competentes - prazos mais demorados quando comparados com outros países;

- Ineficiência e indefinição nos processos de pedidos de esclarecimento;
- Ausência de prazos legais para aprovação do contrato financeiro - existem apenas previsões do tempo que vai demorar;
- Obrigatoriedade da aprovação pela CNPD sem prazos estipulados de forma legal;
- Condições necessárias à realização de ensaios nos centros de saúde;
- Ausência de um quadro legal para a divulgação de ensaios clínicos;
- Contratos financeiros não seguem uma estrutura padronizada;
- Inexistência de legislação que regule e promova a investigação académica.

A falta de peritos especializados no setor, de infraestruturas primárias de saúde, a má publicitação de um ensaio clínico e a ausência de parcerias com entidades que apostam na investigação, como sendo o caso das universidades, são também exemplo das barreiras que se colocam ao nível da regulamentação e legislação do sector em estudo.

Em todos os aspetos apontados pelo estudo da APIFARMA/PwC (2013), conclui-se que a essência do problema a nível de regulamentação e legislação reside, grande parte das vezes na morosidade nos prazos de aprovação e incumprimento dos mesmos.

#### **Organização e Infraestruturas:**

- Potencial de investigação clínica desvalorizado pelas administrações hospitalares. Ensaios clínicos considerados a maior parte das vezes como uma atividade geradora de custos e não como uma fonte de receita e poupança;
- Unidades de saúde orientadas para um modelo assistencialista;
- Investigação realizada sem estruturas de suporte dedicadas - ausência de estruturas de coordenação e apoio que gera a ineficiência do centro e maior necessidade de acompanhamento por parte do promotor;
- Falta de cooperação para a investigação - entre as unidades de saúde, instituições académicas, como referido anteriormente, no sentido de promover o desenvolvimento na investigação.



### **Incentivos, Formação e Carreira:**

Há uma reduzida valorização profissional do investigador na progressão da sua carreira, desencorajando-o à participação nos ensaios clínicos, e por vezes assiste-se ao incumprimento ao nível dos incentivos financeiros no que respeita aos salários dos investigadores.

Por outro lado, a insuficiência de formação académica e a ausência de condições que fomentem a investigação, quer do ponto de vista regulamentar, quer por falta de financiamento, parcerias e estruturas de suporte qualificadas, constituem barreiras face à investigação clínica, nomeadamente aos ensaios clínicos.

### **Tecnologia e Informação:**

A necessidade de uma estrutura capaz de aproximar todas as entidades envolvidas na área dos Ensaios Clínicos - promotores, centros de ensaio, CROs e entidades reguladoras - no desenvolvimento de uma estratégia comum, foi desde o início assinalada como fundamental à alteração do paradigma da investigação clínica nacional.

É neste contexto que surge a Plataforma Nacional de Ensaios Clínicos (PNEC). A PNEC consiste numa parceria de várias entidades envolvidas na área dos Ensaios Clínicos, dinamizada pelo INFARMED e de adesão voluntária.

Esta plataforma tem como objetivos: i) Identificar e resolver os principais problemas e constrangimentos à realização de Ensaios Clínicos em Portugal, ii) promover a realização de investigação clínica de elevada qualidade, iii) aumentar o número de Ensaios Clínicos de fases mais precoces e iv) contribuir para o desenvolvimento de centros de excelência (in world wide web - INFARMED).

A Inexistência de uma plataforma de promoção e apoio à investigação clínica e a falha na integração dos sistemas das diferentes unidades de saúde é uma das traves impeditivas à competitividade de Portugal face ao sector dos ensaios clínicos a nível internacional. Reflexo desta situação é, segundo o estudo APIFARMA/PwC (2013), o facto da PNEC, não cumprir os seus objetivos, o que implica o acesso dificultado a informação de ensaios clínicos, que se faz de uma forma limitada, dificultando por sua vez a interação dos diferentes stakeholders.



## Capítulo 2

### Objetivos

Tendo em conta o que foi exposto definiu-se como objetivo principal deste trabalho:

- Analisar \ Caraterizar a situação nacional atual em termos de realização e participação em ensaios clínicos das unidades hospitalares públicas.

Tendo como objetivos específicos:

- Conhecer a área terapêutica a nível nacional em que se realizam maior número de ensaios clínicos.
- Definir o número de profissionais de saúde que exercem funções nos centros de ensaios clínicos em Portugal e respectivas funções.
- Identificar quantos doentes estão envolvidos nos ensaios clínicos em Portugal.
- Identificar a principal fonte de financiamento dos centros de ensaios clínicos.



# Capítulo 3

## Metodologia

A realidade a nível nacional leva-nos cada vez mais a colocar questões sobre o que é feito e estudado a nível da saúde em Portugal, como está organizado o modelo de gestão hospitalar e as suas mais diversas funções e actividades. Neste âmbito enquadram-se os Centros de Ensaio clínicos que existem a nível nacional.

A estratégia metodológica constitui uma importante fase no processo de consolidação de uma investigação. Ela, no essencial, traduz a escolha do rumo a seguir numa investigação científica. A adequação do método a adotar e a seleção dos instrumentos que permitem atingir os objetivos propostos traduzem as condições que irão ditar o rigor da investigação.

Tal como referem Silva e Pinto (2005), *“cada formação científica propõe, (...), um conjunto articulado de questões - a sua problemática teórica - que delimita zonas de visibilidade. Essa problemática, ponto de partida, em cada momento, das pesquisas que se efetivam, define e acolhe problemas de investigação, para os quais se buscam respostas”*.

Ao realizar um trabalho de investigação, é necessário delinear as actividades a efectuar de modo a poder executá-lo de forma correta, eficaz, fidedigna e bem-sucedida. Tendo em conta estes pressupostos, e os objetivos delineados, realizou-se o desenho deste estudo de investigação:

### 3.1. Caracterização do estudo

O presente estudo de investigação, atendendo aos objetivos propostos, caracteriza-se por ser um estudo observacional, transversal e de cariz descritivo, com uma componente analítica associada, que permite responder aos objetivos da investigação, sendo os dados recolhidos num só momento, sem existir intervenção.

Inicialmente pretendia-se que o estudo utiliza-se uma metodologia quantitativa, pois pretendia-se recolher e tratar os dados de forma sistemática e estatística, estabelecendo relações entre variáveis no intuito de responder aos objectivos da investigação, no entanto face a escassez de resultados, que iremos verificar nos pontos seguintes, teve de ser alterado para uma metodologia qualitativa, dado a amostra não ser representativa nem diversificada para uma boa análise quantitativa principalmente quando tratada a nível nacional.

Quando falamos em metodologia, falamos em estratégias adequadas para produzir o conhecimento.

Entendendo a metodologia como a “ (...) *organização crítica das práticas de investigação*” (Almeida, 1995) e considerando, portanto, que a utilização de determinada metodologia é um dos pontos-chave de qualquer pesquisa, a opção, deve ter em conta a natureza do problema em estudo, bem como os recursos de que se dispõe.

Assim, atendendo ao que se pretende estudar, conclui-se que a metodologia a utilizar passa por uma metodologia qualitativa ou lógico-indutiva. Tal como assume Guerra (2006), as metodologias compreensivas/qualitativas assentam em pressupostos como, a interpretação do social, perceber o papel do ator, estabelecer uma representatividade social e visar uma articulação entre o “objetivo” e o “subjeto”.

A abordagem empírica no âmbito de uma investigação de cariz qualitativa, levantará certamente novos problemas, que obrigarão a uma constante revisão das explicações teóricas, pelo que, quer a sustentação teórica, quer as estratégias de avaliação empírica, são objeto de uma constante reavaliação, podendo assim, ainda que mais ou menos pronunciadas, a dedução e a indução fazerem parte integrante de um trabalho de investigação (Ragin, 1994).

Procurou-se, pois, optar por procedimentos metodológicos que, afastados da preocupação em construir modelos abstratos de conhecimento, permitissem uma análise mais flexível do material recolhido, assim como a “compreensão das experiências e dos significados que os seres humanos constroem em interação”, afirmando-se, da mesma forma, que “não existe produção de conhecimento independentemente do sujeito conhecedor assumindo-se que o investigador deve

incorporar e assumir na sua produção científica a sua própria subjetividade (Fernandes & Maia, 2001).

De referenciar ainda, na ótica da escolha metodológica efetuada, algumas críticas. Primeiramente, poder-se-á referenciar a falha de rigor na fase analítica, uma vez que se torna necessário fazer apelo à capacidade integrativa do investigador, face à vastidão dos dados recolhidos. Por outro lado, a dificuldade de transmissão do conhecimento íntimo que o investigador possui acerca do fenómeno em estudo. Por último, a crítica prende-se com a impossibilidade de generalização e de representatividade dos resultados obtidos.

No entanto, como referem Strauss e Corbin (1990) o poder explicativo dos fenómenos significa também e nessa medida, capacidade preditiva e não generalização dos resultados. Isto reforça o facto de os investigadores desta metodologia estarem muito mais interessados em estudar padrões de ação e interação, em descobrir os processos de mudanças nesses padrões e não tanto em tanto em criar teorias sobre atores individuais enquanto tal.

### **3.2. Caraterização da amostra**

A amostra deste estudo foi o universo de 104 Centros Hospitalares distribuídos por Portugal Continental e Ilhas, informação obtida através do Ministério da saúde Português no Portal da Saúde, 10 promotores farmacêuticos independentes, e 9 Faculdades de Medicina distribuídas pelo país.

No total apenas oito Centros Hospitalares participaram no estudo, 14 indicaram não ter Centro de ensaio clínicos e um não disponibilizou informação para o estudo. Doss promotores farmacêuticos, seis deles participaram no estudo e um deles não disponibilizou informação. Das faculdades de Medicina apenas uma delas respondeu ao estudo.

### **3.3. Questionário**

Foram elaborados três questionários, um deles designado por questionário principal (ver anexo 3), foi remetido a todos os Centros Hospitalares de Portugal

Continental e Ilhas, constituído por 19 questões todas elas referentes ao Cento de ensaio clínico que o centro hospitalar poderia ou não possuir.

Das questões propostas englobavam-se aquelas que iriam responder aos objectivos inicialmente definidos como são exemplos disso as questões: “Qual a área terapêutica em que o centro tem mais ensaios”, “Número de profissionais que actualmente desempenham funções no centro”, “Qual o número de doentes que o centro tem actualmente incluído ensaios clínicos / estudos observacionais”, “Fonte de financiamento do Centro Público”. Ouve necessidade de englobar outros tipos de questões para poder dar uma verticalidade e transversalidade ao estudo onde se incorporavam questões relacionadas com o número de ensaios clínicos realizados, o tempo de aprovação de um ensaio clínico bem como a existência de uma comissão de ética.

Neste questionário abordaram-se ainda questões sobre o financiamento do centro hospitalar e a parceria com universidades e centros de investigação ligados ao setor académico, daí se ter achado necessidade de efetuar dois outros questionários, além deste questionário principal, um para alguns promotores farmacêuticos e outro para Faculdades de Medicina distribuídas pelo país no sentido de verificar o que estaria a ser feito e em que proporção a nível de ensaios clínicos.

Em termos de promotores farmacêuticos focamos o questionário (ver anexo 4) em 5 perguntas onde é pretendido saber quantos ensaios clínicos estão a decorrer em Portugal (Média\ Ano) Ensaios intervencionais\ Observacionais, quantos centros de ensaios clínicos participam nos ensaios (Média\ Ano), quais as áreas terapêuticas mais relevantes e qual o número de doentes incluídos (Média nº Doentes \ Ensaio).

Já relativamente ao questionário dirigido a Centros de Investigação Académicos (ver anexo 5), pretendia-se verificar quantos investigadores participavam em ensaios clínicos a nível académico, bem como o número de ensaios realizados, as áreas terapêuticas em que mais ensaios eram realizados e o número de doentes inseridos nesses ensaios.

Pretendia-se com estes dois últimos questionários, e não sendo o foco principal da investigação, poder dar um complemento válido ao estudo realizado no sentido de entender o volume de ensaios clínicos que a indústria farmacêutica



cativa para o país, e analisar a vertente académica da investigação clínica, que por vezes é negligenciada e não tida em conta maioritariamente por falta de financiamento.

Segundo Hunt et al. (1982), a realização de um pré-teste é a fase final da preparação de um questionário e consiste no preenchimento do mesmo por um pequeno grupo piloto de modo a verificar a sua percepção e a detectar possíveis alterações que devam ser efectuadas com o fim de o melhorar.

Devido ao número da amostra envolvida, o pré - teste foi apenas efetuado no Centro Hospitalar Cova da Beira, e após a recolha e análise dos resultados, verificou-se a necessidade de alteração de uma metodologia quantitativa para uma metodologia qualitativa e descritiva como já foi abordado no ponto 3.1, pelas razões descritas.

#### **3.4. Método de recolha de dados**

Os questionários foram enviados por e-mail para todos os centros hospitalares, promotores farmacêuticos e faculdades de medicina participantes do estudo.

Numa primeira fase o e-mail com o questionário foi enviado em Janeiro de 2013 e esteve disponível para resposta até dia 1 de Março de 2013.

Foi posteriormente enviado, para todas as entidades, uma carta com o respectivo questionário e um envelope RSF da Universidade da Beira Interior para reencaminho da resposta. Todas as cartas foram enviadas em envelopes do Centro Hospitalar Cova da Beira, com uma data de resposta para o mesmo até dia 15 de Março de 2013.

Estabeleceram-se contactos por telefone do Centro Hospitalar Cova da Beira com alguns promotores farmacêuticos que não disponibilizavam endereço de e-mail nem morada para envio de questionário.

Dado a escassez de resultados, sentimos necessidade de voltar a enviar o questionário por e-mail para todas as entidades, com uma data de resposta até dia 15 de Abril de 2013.

O questionário foi construído no software informático “Google Drive”, possibilitando um formato simples, de vários tipos de resposta sendo fácil para quem responde proceder ao envio do mesmo. Os dados foram automaticamente inseridos numa base de dados criada pelo próprio software que facilitou a análise e interpretação dos mesmos.

### **3.5. Pesquisa da literatura de referência**

A pesquisa foi realizada a partir de diversas bases de dados e entidades inseridas nos ensaios clínicos, entre as quais: PTCRIN , INFARMED, CNPD, PNEC, APIFARMA e o Ministério da Saúde com o seu portal da saúde.

Foram consultadas publicações das mais diversas áreas de ensaios clínicos bem como guias de ética, apropriados ao estudo efectuado, bem como endereços electrónicos das Faculdades de Medicina e dos Promotores Farmacêuticos que fizeram parte da amostra em estudo.

Foi ainda consultada toda a legislação em vigor.

### **3.6. Tratamento estatístico dos dados**

Todos os dados foram reunidos no programa Microsoft Excel® 2010 e posteriormente analisados no programa SPSS Statistics® versão 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences®), ambos para Windows. Inicialmente os dados foram analisados de acordo com a metodologia estatística descritiva usual (frequências, médias, desvios-padrão, número máximo e número mínimo).

## Capítulo 4

### 4.1. Centros Hospitalares de Portugal Continental e Ilhas

Com vista a facilitar a compreensão dos dados, esta parte do trabalho apresenta-se subdividida em três secções. A primeira secção faz referência aos resultados obtidos a partir das respostas dos Centros Hospitalares distribuídos por todo o Portugal Continental e Ilhas, a segunda secção refere-se aos dados fornecidos pelos dos promotores farmacêuticos e a terceira parte obtida através das Faculdades de Medicina distribuídas ao longo do país.

De forma a iniciar o tratamento dos dados é importante analisar informação geral acerca da amostra em estudo.

Na primeira fase de questionários foi distribuído um total de 104 questionários para todos os Centros Hospitalares de Portugal Continental e Ilhas (gráfico 1). Verificamos que 77 % dos centros não responderam (80 questionários), 14 % dos centros não possuem centro de ensaios clínicos (15 questionários), 8% dos centros responderam aos questionários enviados (8 questionários) e que apenas 1% não disponibilizaram informação (1 questionário).

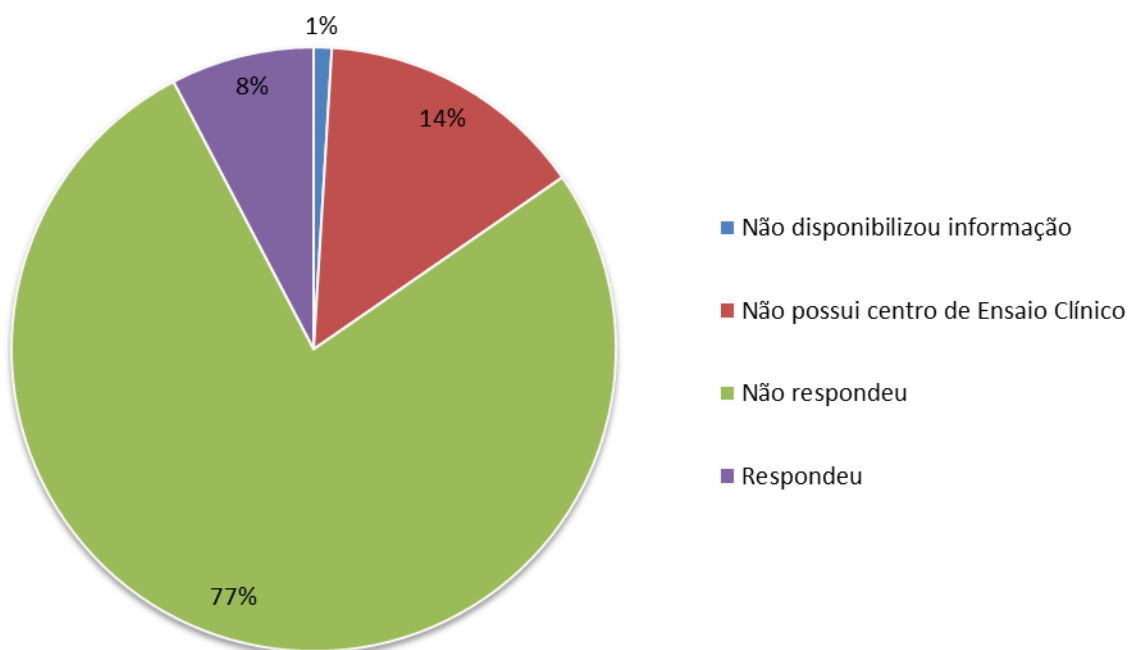


Gráfico 1 - Representação do total de respostas obtidas

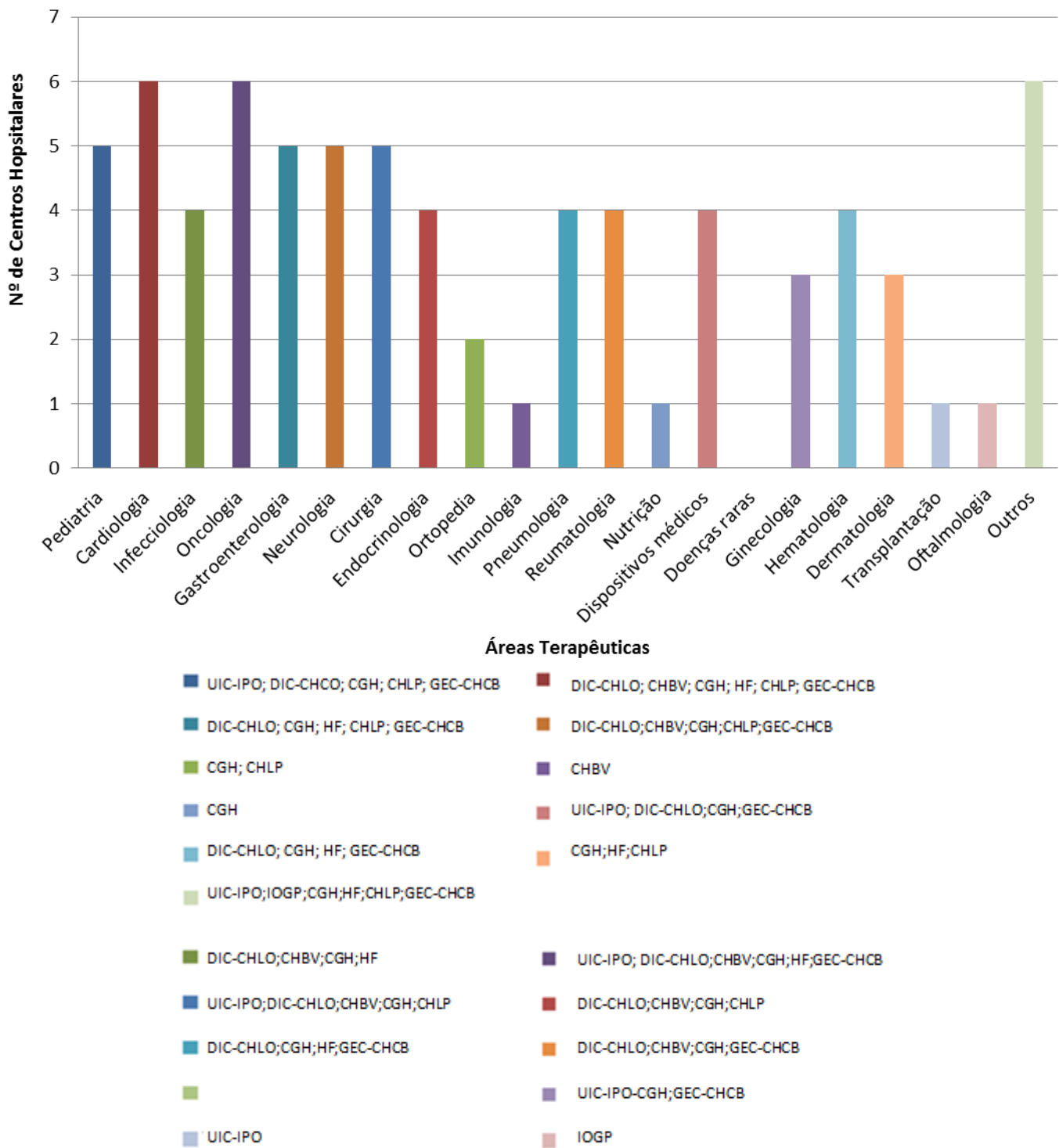


Gráfico 2- Áreas terapêuticas estudadas nos vários centros de ensaios clínicos

O gráfico 2 representa a distribuição dos ensaios clínicos em cada centro por área terapêutica do estudo. Tendo em conta o gráfico apresentado podemos constatar que a área terapêutica mais estudada nos vários centros de ensaios clínicos é a Cardiologia e a Oncologia com 6 centros a estudar estas áreas. As áreas de Gastroenterologia e Neurologia também se apresentam como áreas bastante estudadas em vários centros de ensaios clínicos . O Centro Hospitalar Cova da Beira e o Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, bem como a Unidade de Investigação Clínico do IPO do Porto, apresentam-se como centros de ensaios clínicos com uma grande diversidade de áreas terapêuticas em estudo.

Nenhum dos centros em Portugal referiu realizar estudos na área terapêutica de doenças raras.

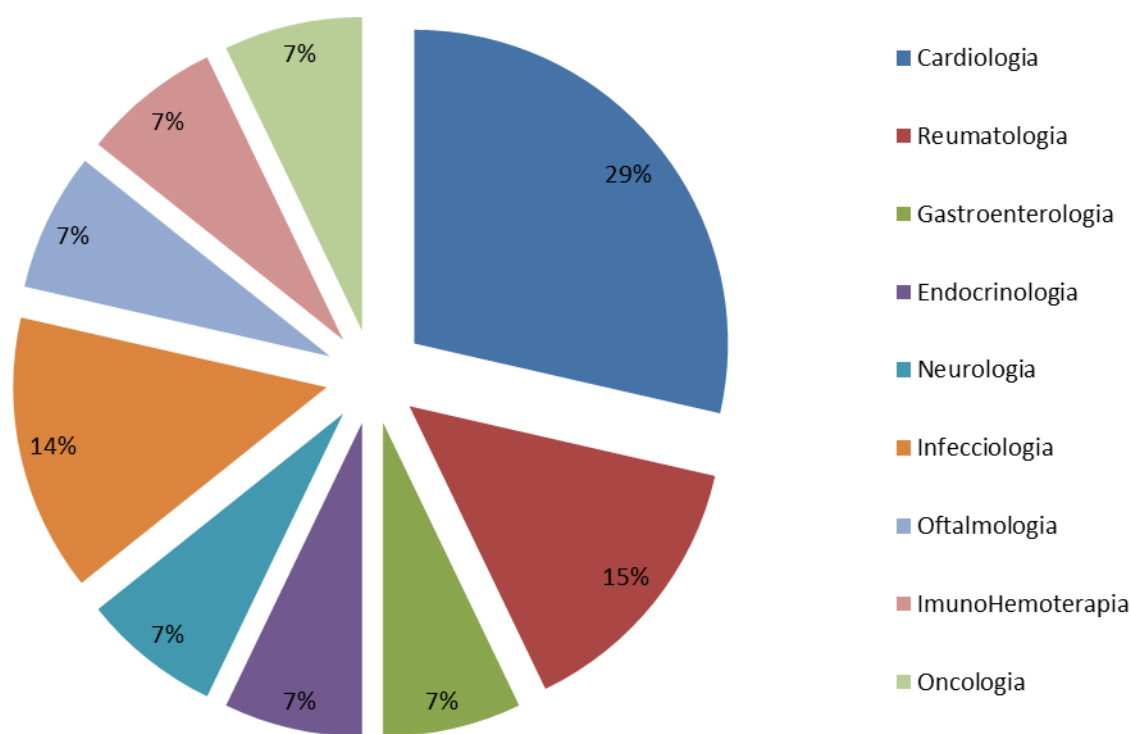


Gráfico 3- Área terapêutica mais estudada nos centros de ensaios clínicos

O gráfico 3 apresenta a área terapêutica mais estudada nos centros de ensaios clínicos portugueses, e verifica-se uma prevalência na área da cardiologia em termos de terapêutica mais estudada.

A maioria dos centros têm ensaios de várias áreas terapêuticas, no entanto constatamos que existem centros que não desempenham ensaios apenas em uma área. Na tabela 3 estão representadas as distribuições de áreas terapêuticas estudadas em cada centro de ensaio. O CHLO e o Hospital Garcia da Orta apresentam-se como os centros em que a diversidade de terapêuticas estudadas é maior.

<b>Nome do centro de Ensaio Clínico</b>	<b>Área terapêutica mais utilizada</b>
<b>Departamento de Investigação Clínica do CHLO</b>	Cardiologia, Reumatologia, Gastroenterologia, Endocrinologia, Neurologia
<b>Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E. Aveiro</b>	Infeciologia
<b>Centro Garcia de Orta</b>	Cardiologia, infecciologia, reumatologia, neurologia, gastroenterologia
<b>Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto</b>	Oftalmologia
<b>Hospital de Faro, EPE</b>	Cardiologia
<b>Centro Hospitalar Leiria Pombal, EPE</b>	Cardiologia
<b>Gabinete de Ensaios Clínicos do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E</b>	Imunohemoterapia
<b>Unidade de Investigação Clínica - IPO Porto</b>	Oncologia

Tabela 3 - Áreas terapêuticas mais estudadas por centro de ensaio

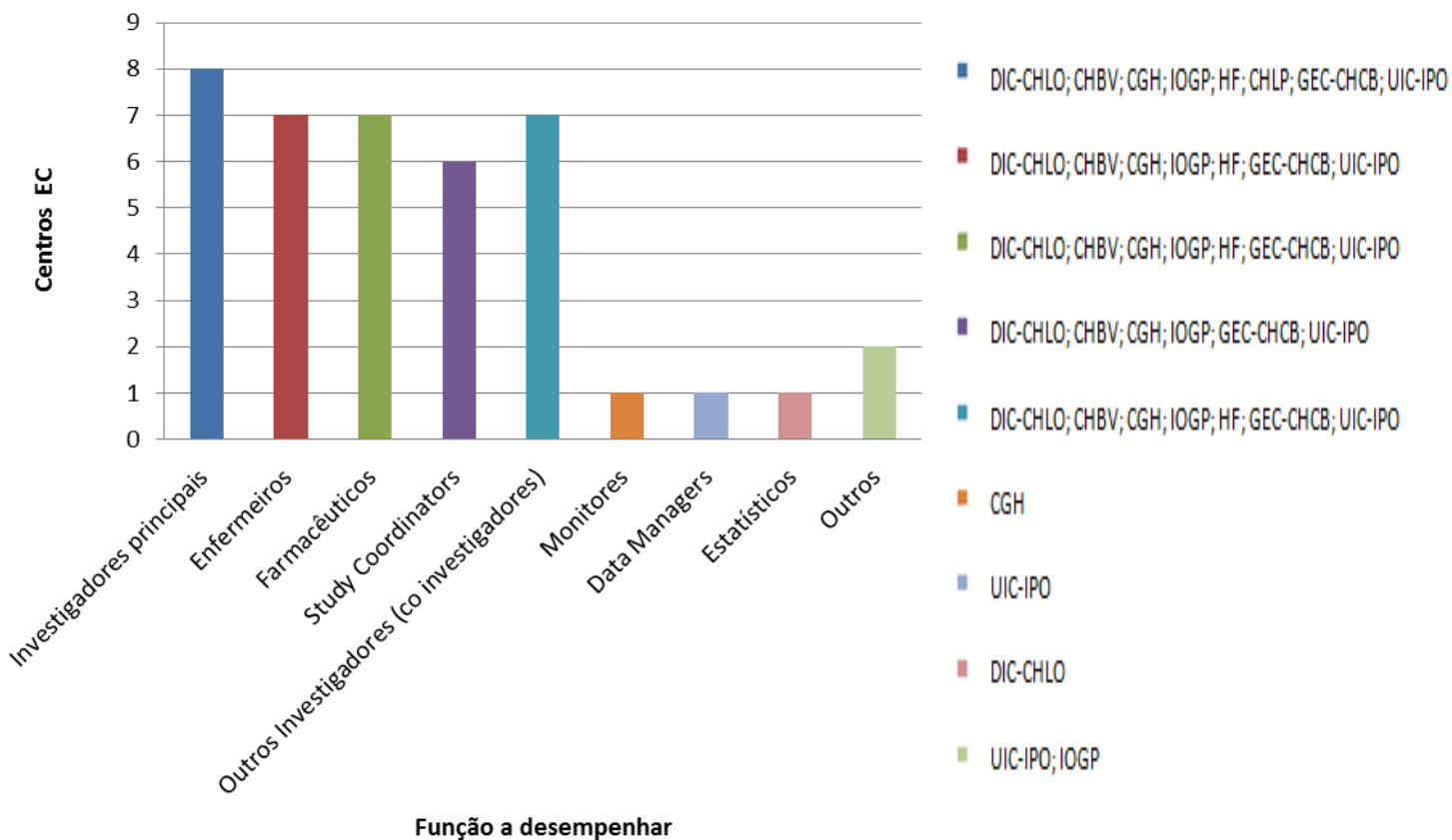


Gráfico 4- Profissionais que desempenham funções no centro de ensaios clínicos

A constituição de cada centro relativamente aos profissionais que nele trabalham também se verificou díspar entre eles (Gráfico 4). Verificamos que os investigadores principais, os enfermeiros e os farmacêuticos se apresentam como sendo os elementos dos centros de ensaios clínicos em maior número no desempenho de funções. De centro para centro verificamos que existem algumas alterações em termos das funções de determinados profissionais como demonstra o gráfico 4, sendo que a função de investigador principal é assegurada por todos os centros de ensaios clínicos, como seria expectável pela legislação.

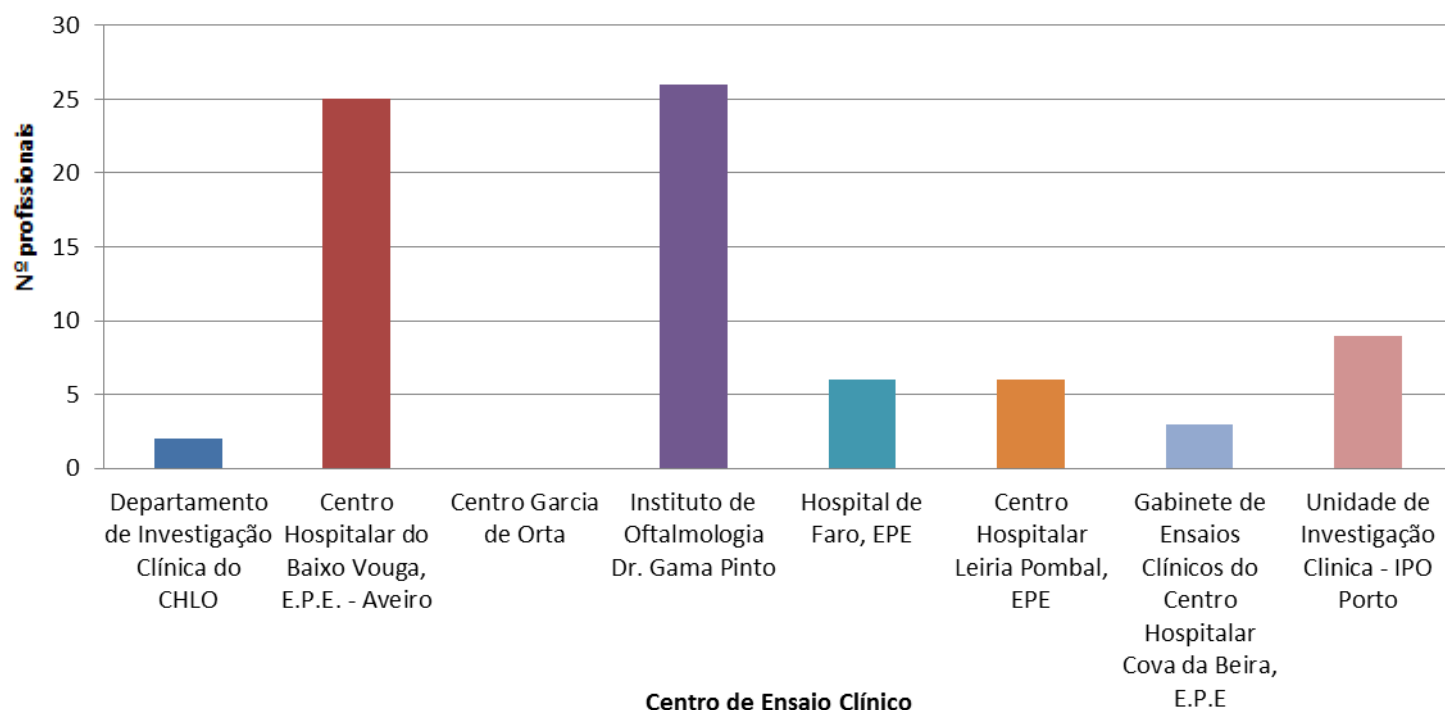


Gráfico 5- Numero de profissionais que desempenham funções em cada centro de ensaio clinico

No gráfico 5 está representada a distribuição de cada centro por número de profissionais. No gráfico apresentado constatamos que existem discrepâncias de centro para centro no que diz respeito ao número de profissionais que nele desempenham funções, sendo que existem centros a funcionar apenas com dois elementos enquanto outros englobam nos seus quadros mais de vinte funcionários nas mais diversas áreas. Isto pode dever-se ao facto de alguns centros terem incluído nos seus funcionários os médicos que desempenham funções como investigadores principais de ensaios, e outros centros apenas tenham respondido com o número de profissionais efectivamente e exclusivamente vinculados ao centro.



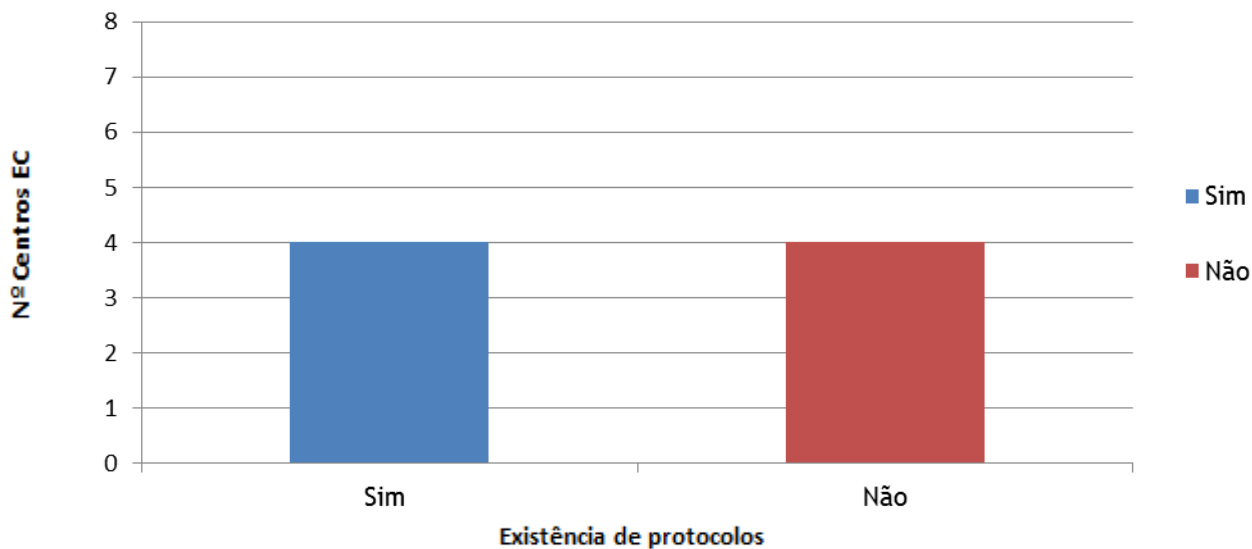


Gráfico 6- Existência de protocolos com Universidades ou Politécnicos para investigação

O gráfico 6 indica o número de centros que possuem protocolos com universidades ou politécnicos para albergarem investigação de iniciativa académica e podemos verificar que 4 dos centros de ensaios clínicos possuem esses protocolos e outros 4 não possuem qualquer tipo de protocolos com universidades ou politécnicos na área de investigação.

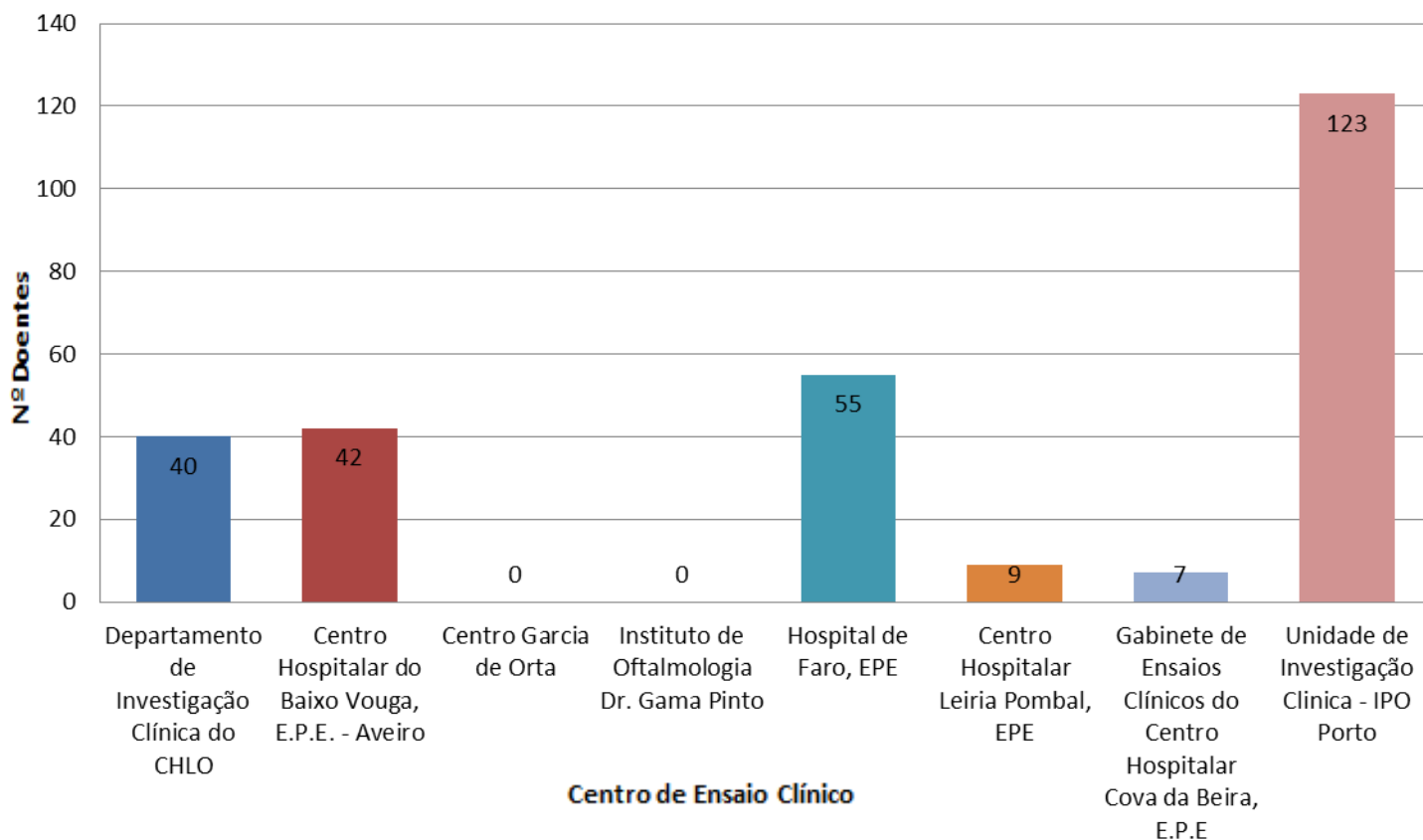


Gráfico 7- Numero de doentes incluídos em ensaios clínicos

Relativamente ao número de doentes que estão envolvidos em ensaios clínicos verifica-se que a maior prevalência é na Unidade de Investigação Clínica - IPO Porto com 123 doentes. Novamente se verifica uma discrepância em termos do número de doentes envolvidos nos centros inquiridos.

O Centro Garcia da Horta e o Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto não forneceram qualquer informação para o resultado apresentado.

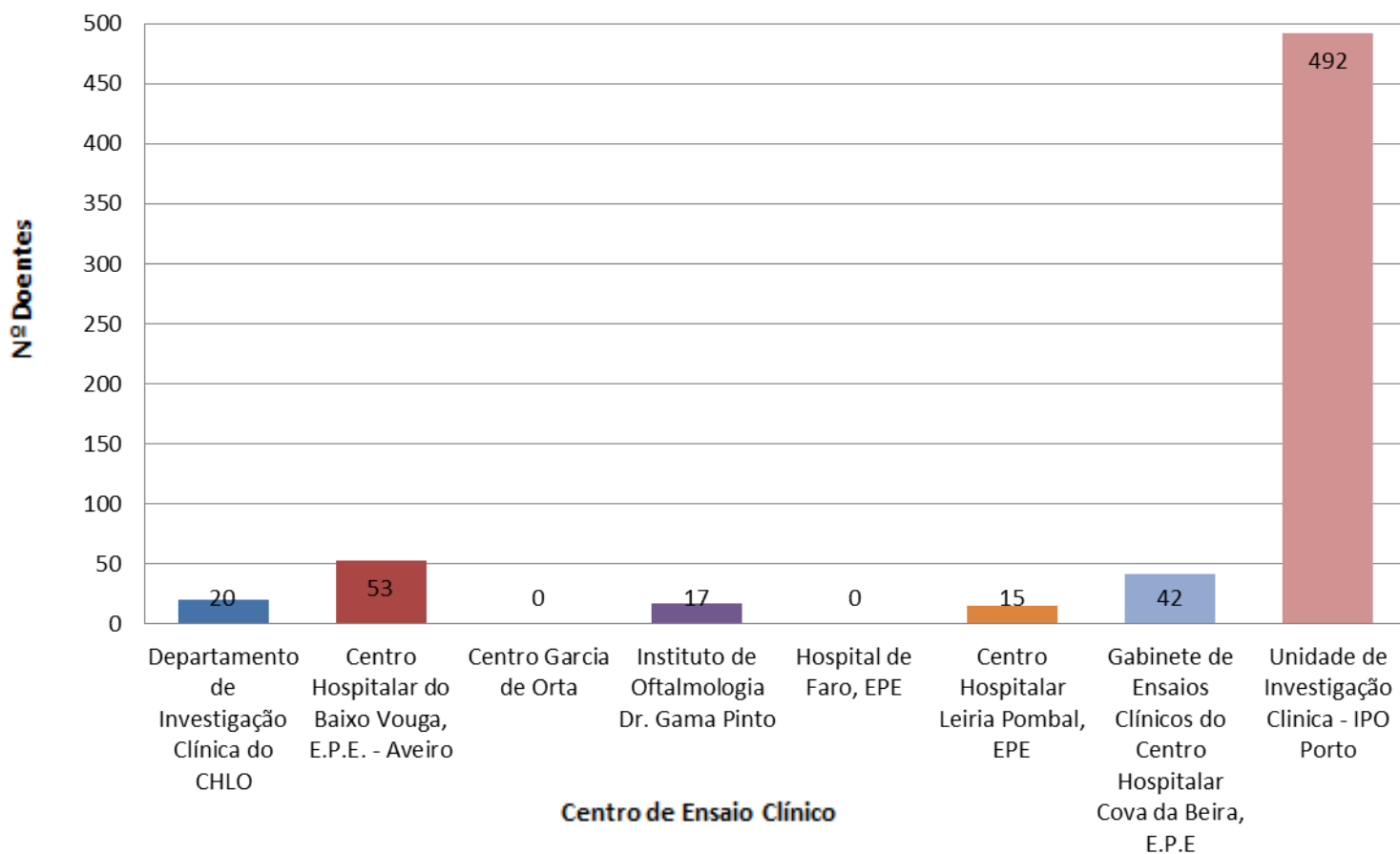


Gráfico 8- Numero de doentes inseridos em estudos observacionais

Relativamente ao número de doentes que estão a ser acompanhados em estudos observacionais verifica-se que a maior prevalência é também no IPO do Porto com 492 doentes. No que diz respeito a estes estudos constatamos que existe um maior número de doentes nos centros inquiridos, não existindo tanta discrepância no número de doentes envolvido de centro para centro. Isto pode dever-se ao facto de os estudos observacionais não requererem intervenção clínica do doente, sendo por isso mais fáceis de realizar pelos centros.

O Centro Garcia da Horta e o Hospital de Faro não forneceram qualquer informação para o resultado apresentado.

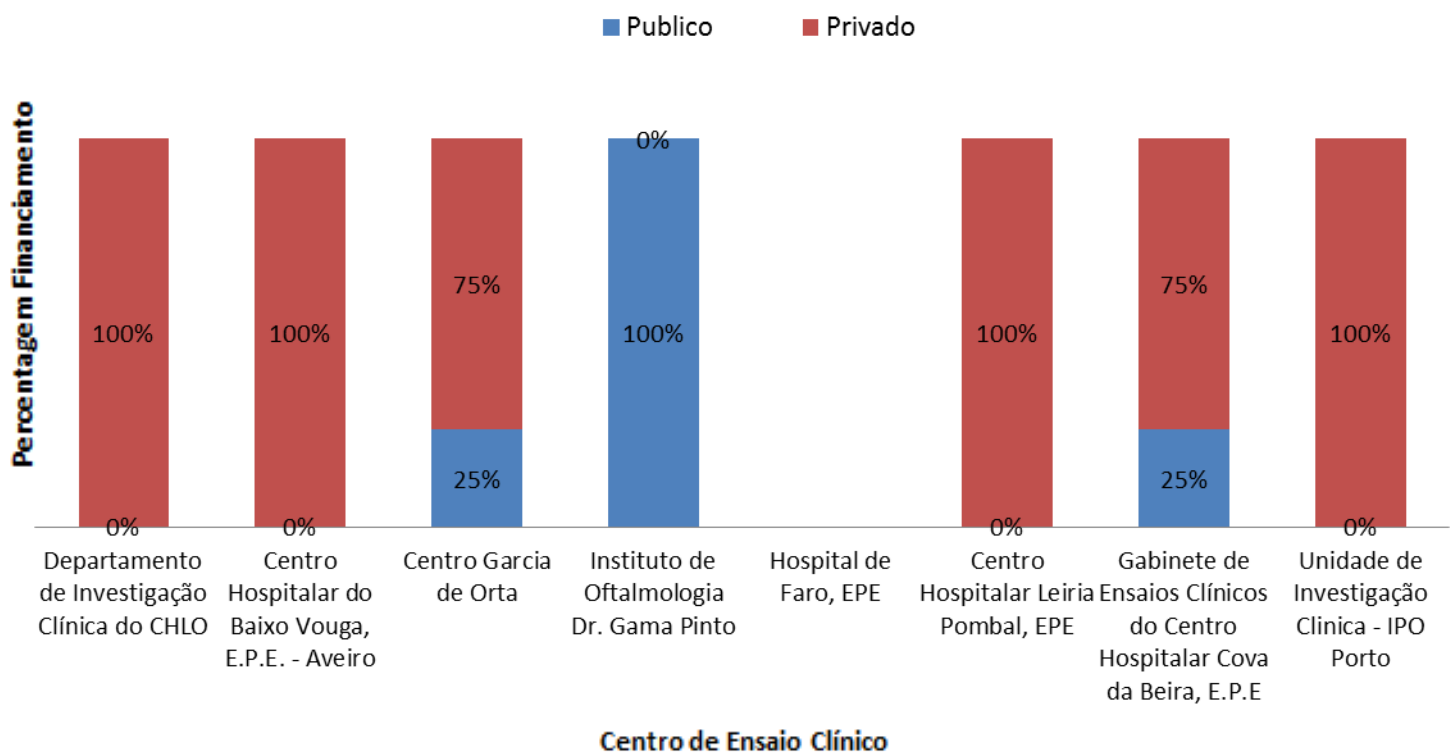


Gráfico 9- Financiamento Publico e Privado dos centros de ensaios clínicos

No gráfico 9 apresentam-se as principais fontes de financiamento dos centros de ensaios clínicos. Constatamos que o financiamento privado domina em relação ao financiamento público nos centros inquiridos. Quatro centros apresentam financiamento total apenas de privados (indústria farmacêutica) e apenas um deles apresenta financiamento total de índole pública.

O Hospital de Faro não forneceu qualquer informação para o resultado apresentado.

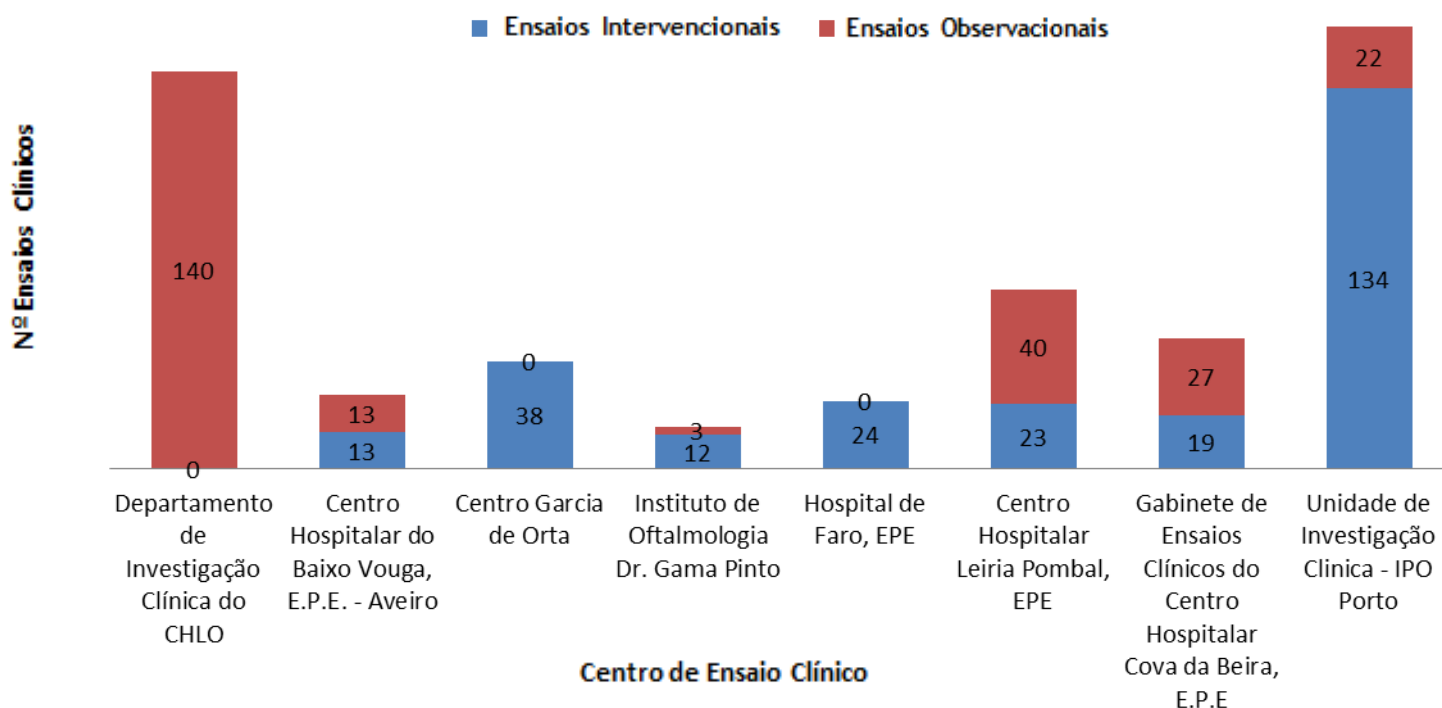


Gráfico 10- Número de Ensaios Intervencionais e Ensaios Observacionais realizados pelos centros de ensaios clínicos

O gráfico 10 mostra os resultados do número de ensaios clínicos intervencionais e número de estudos observacionais realizados por centro. Podemos verificar que, de todos os centros inquiridos, o Departamento de Investigação Clínica do CHLO foi o único que referiu só realizar ensaios observacionais. O total de ensaios observacionais a decorrer em todos os centros á data da resposta ao inquérito é de 245 ensaios. Em relação aos ensaios clínicos intervencionais o Centro Garcia da Orta e o Hospital de Faro relataram apenas realizar ensaios clínicos intervencionais, sendo que o total realizado por todos os centros é de 263 ensaios.

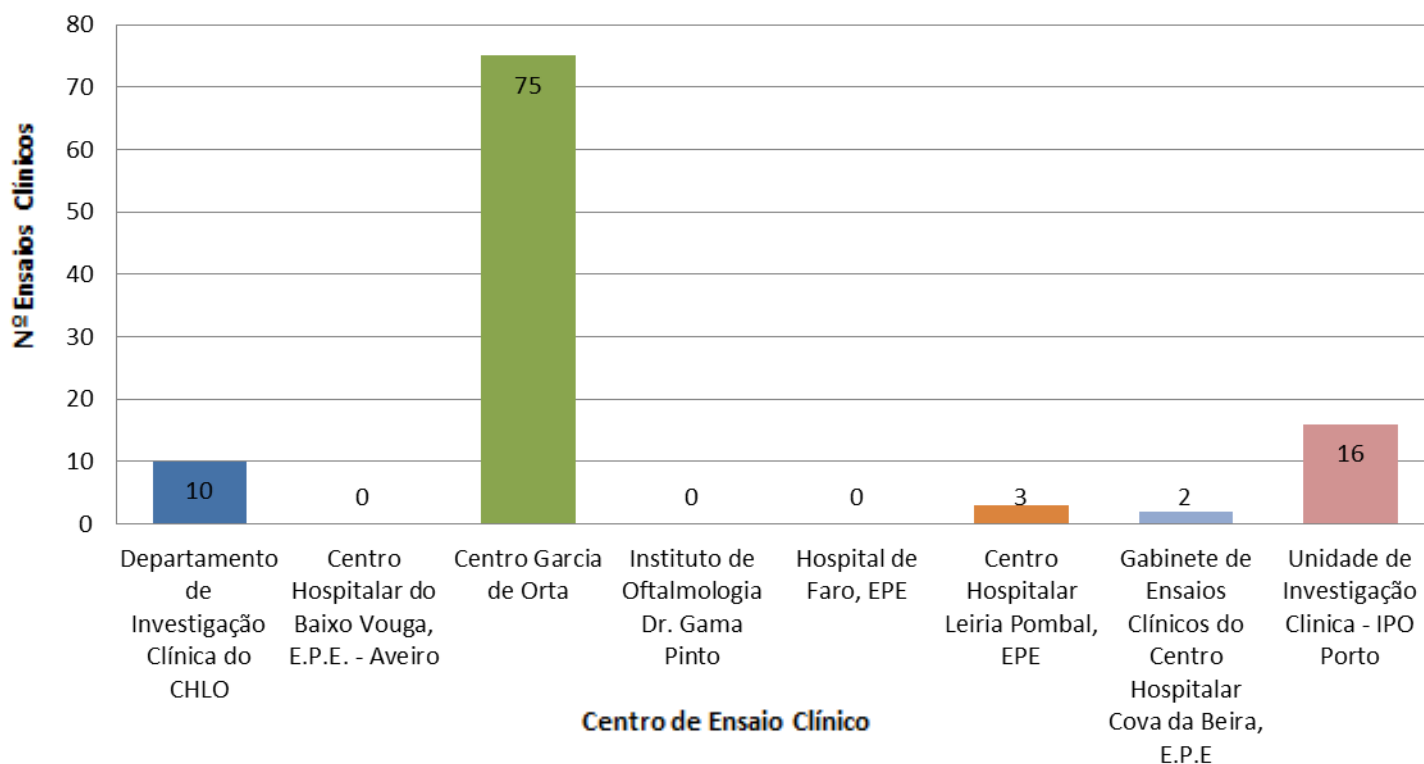


Gráfico 11- Número de ensaios de iniciativa académica realizados pelos centros de ensaios clínicos

Relativamente ao número de ensaios clínicos de iniciativa académica, (Gráfico 11), o Hospital Garcia da Orta destaca-se claramente com 75 ensaios desta natureza.

O Centro Hospitalar do Baixo Vouga o Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto e o Hospital de Faro referiram não realizar ensaios de iniciativa académica.

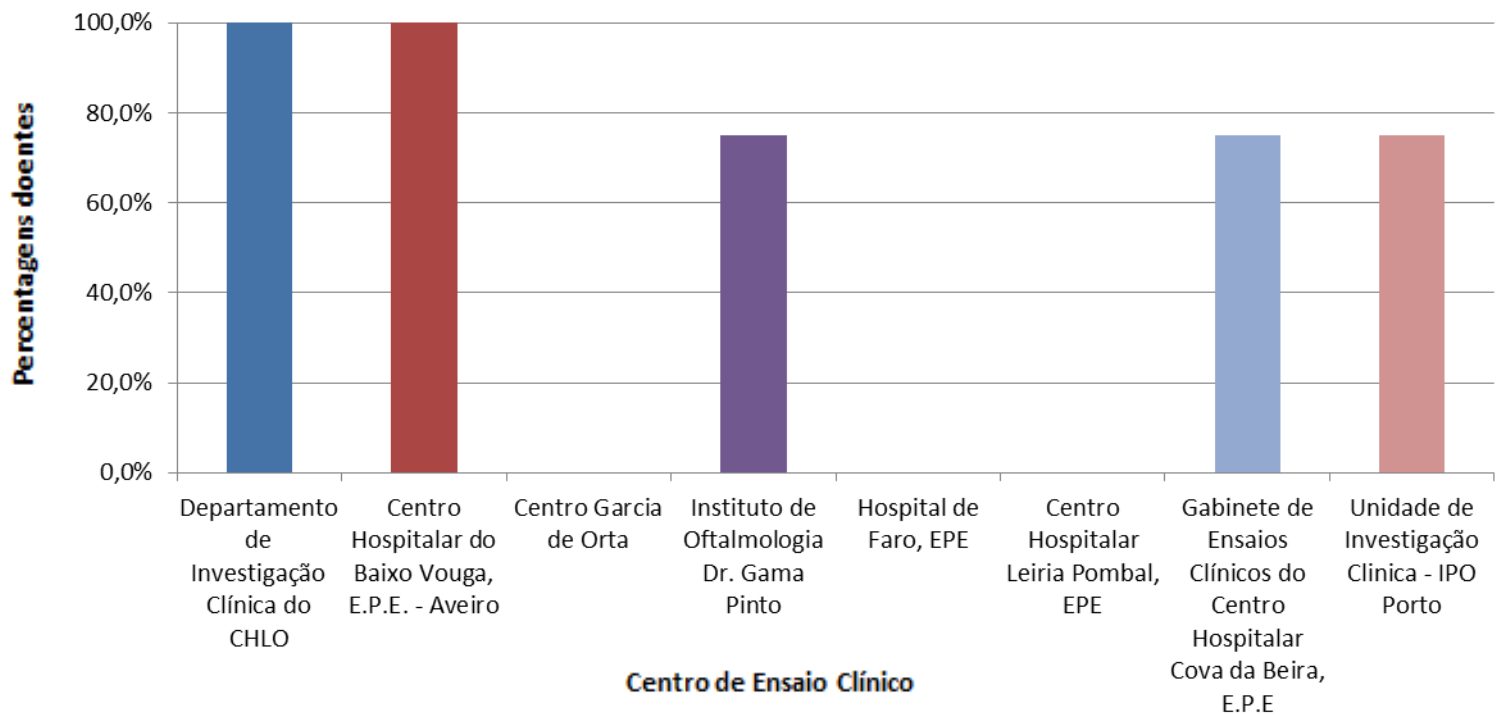


Gráfico 12- Percentagem de doentes que aceita participar nos ensaios clínicos

Relativamente à percentagem de doentes que aceita participar em ensaios clínicos os valores apresentados revelam que 75% a 100% dos doentes a quem é proposto um ensaio clínico aceita participar na realização de ensaios clínicos.

O Departamento de Investigação Clínica do CHLO e o Centro Hospitalar do Baixo Vouga referiram apresentar uma taxa de 100% de aceitação por parte dos doentes a participar em ensaios clínicos nas suas unidades.

O centro Garcia da Orta o Hospital de Faro e o Centro Hospitalar de Leiria Pombal não forneceram qualquer resposta para esta questão.

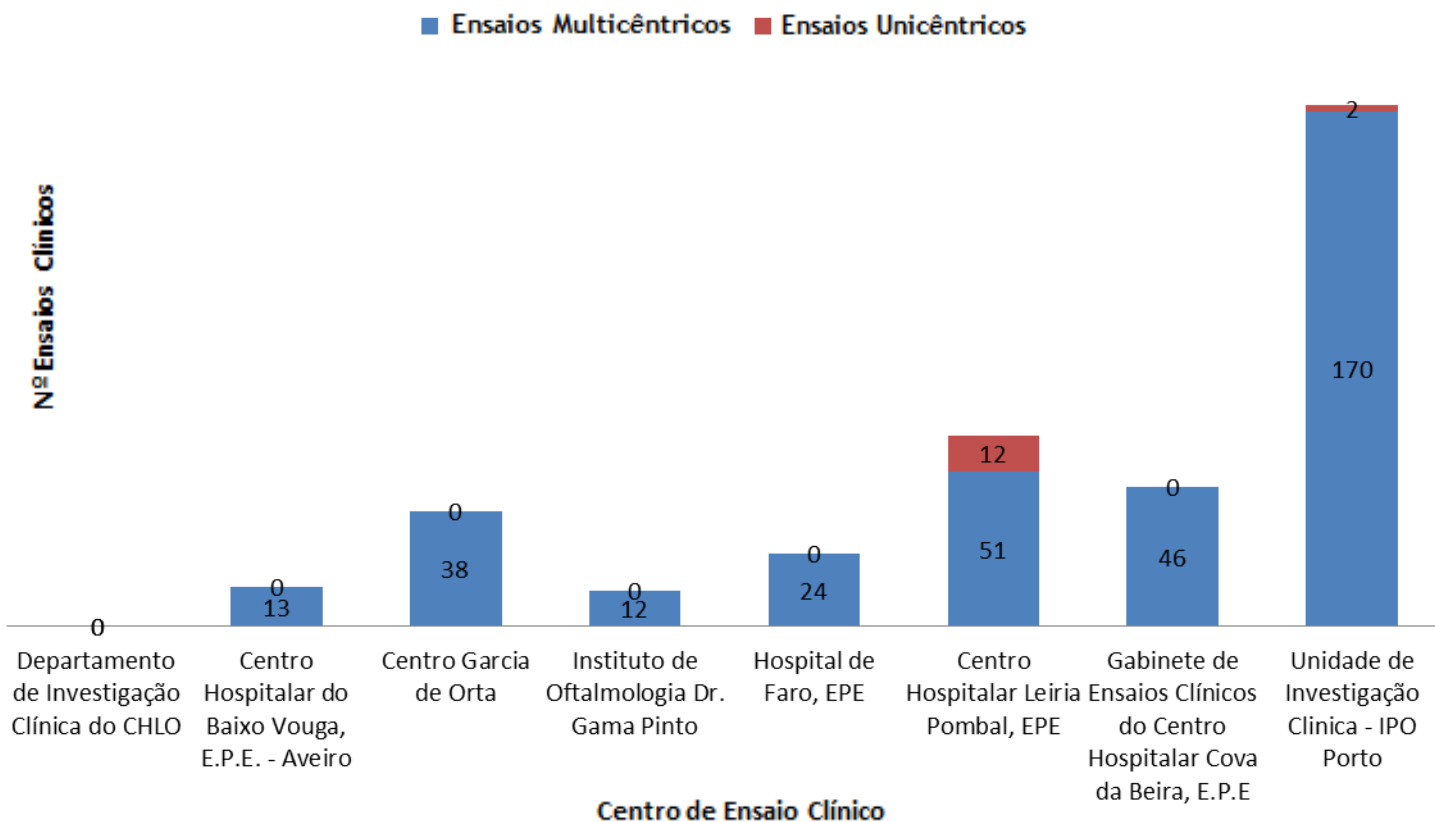


Gráfico 13- Número de Ensaios Multicêntricos e Ensaios Unicêntricos realizados pelos centros de ensaios clínicos

O gráfico 13 mostra os resultados do número de ensaios clínicos multicêntricos e número de ensaios clínicos unicêntricos por Centro. Verifica-se que o número de ensaios multicêntricos é significativamente maior que o número de ensaios unicêntricos. Os ensaios multicêntricos somam um total de 354 ensaios, enquanto os ensaios unicêntricos somam apenas 14 ensaios.

Apenas o Centro Hospitalar Leiria Pombal e a Unidade de Investigação Clínica - IPO apresentam ensaios dos dois tipos. O IPO lidera também no que diz respeito ao centro com mais ensaios multicêntricos no país registando um total de 170 ensaios.

O Departamento de Investigação Clínica do CHLO não forneceu qualquer informação para o resultado apresentado.



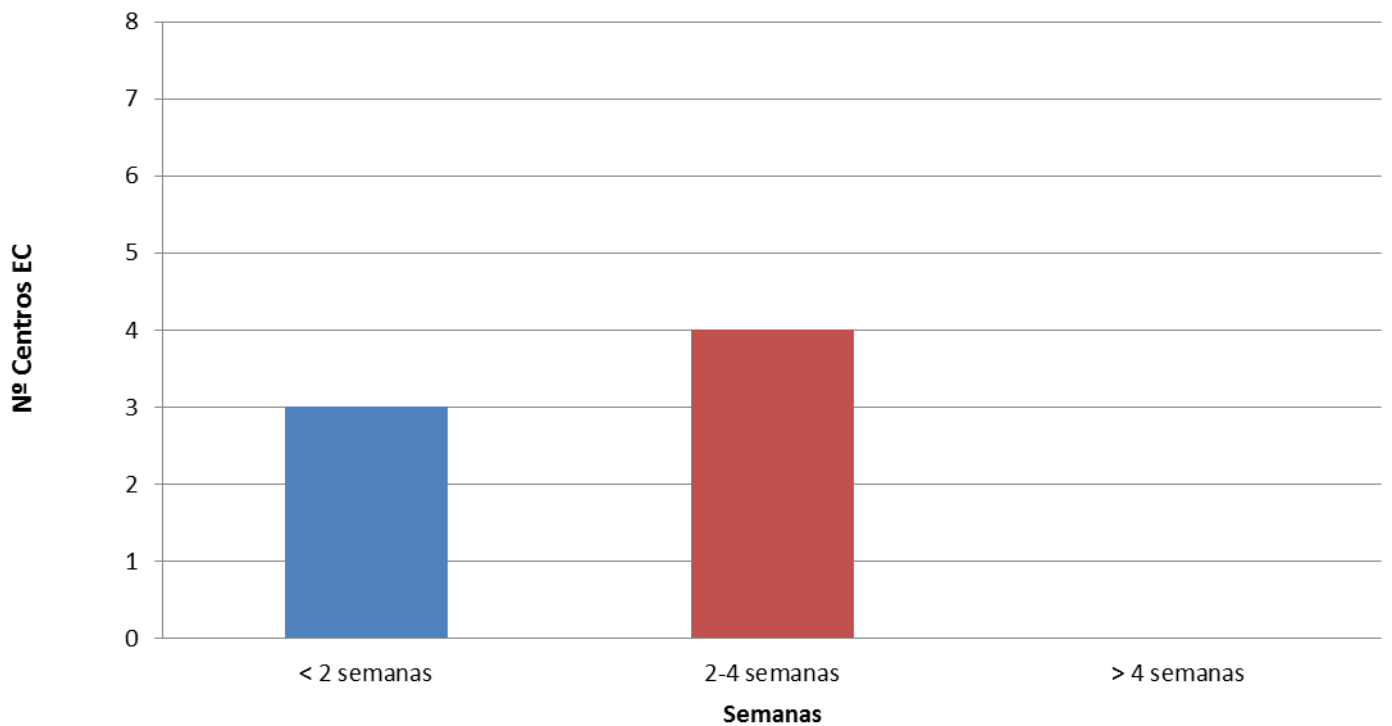


Gráfico 14- Tempo de aprovação de um ensaio clínico pelo Conselho de Administração

Relativamente ao tempo de aprovação de um ensaio clínico pelo conselho de administração (Gráfico 14), verificamos que quatro centros de ensaios referiram ter um tempo de espera até à aprovação do estudo que vai de duas a quatro semanas, e nenhum dos centros inquiridos referiu ultrapassar as quatro semanas. Três desses centros referiram ter um tempo de aprovação inferior a duas semanas.

Um dos centros não forneceu informação para o resultado apresentado e, por isso, só estão representados neste gráfico sete dos oito centros de ensaios clínicos inquiridos.

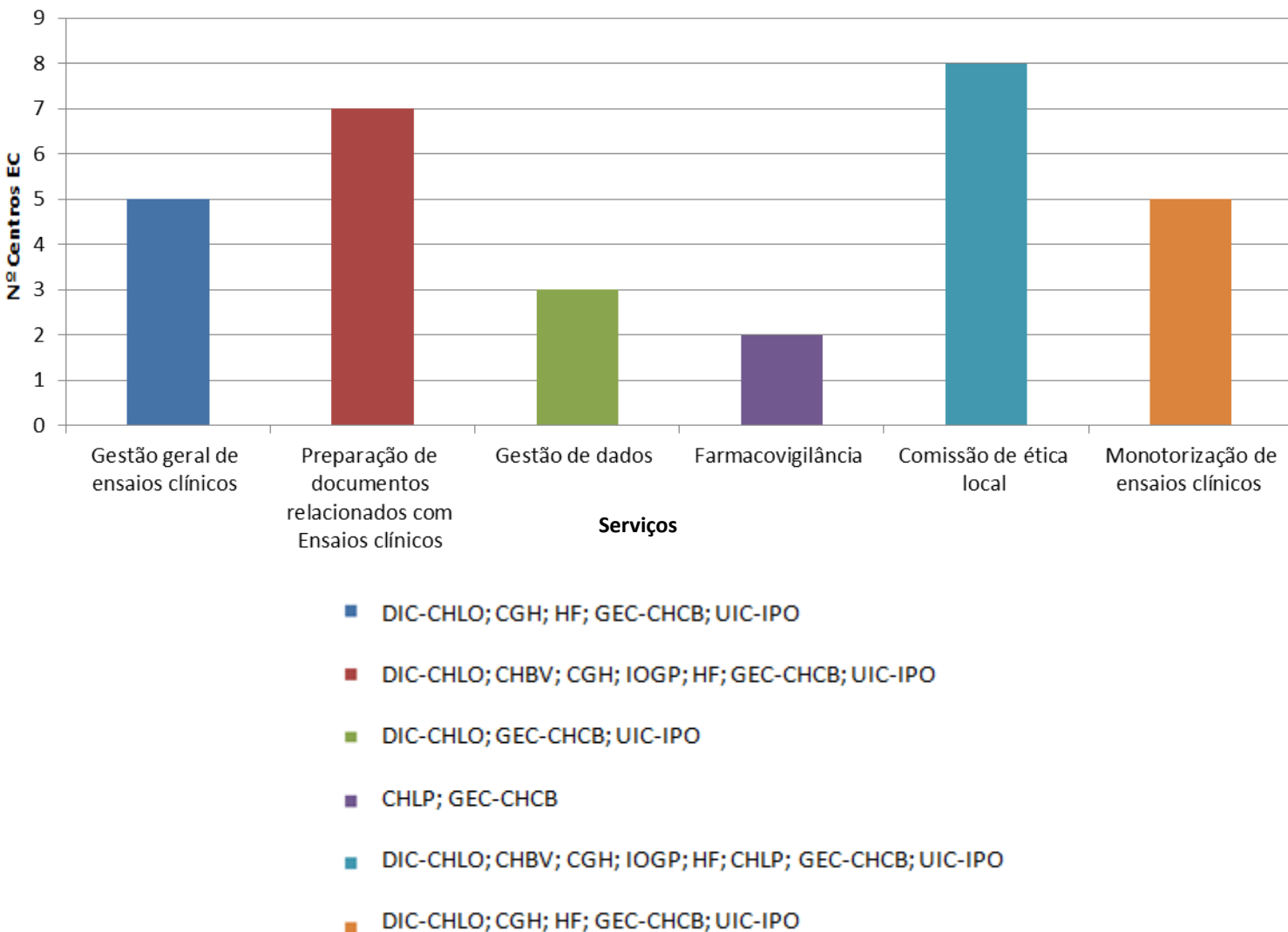


Gráfico 15- Serviços que os centros de Ensaio Clínicos disponibilizam.

O gráfico 15 apresenta os serviços que cada um dos centros possui para a realização de ensaios clínicos. Podemos verificar que todos eles possuem uma comissão de ética local. Apenas dois dos centros inquiridos, o Departamento de Investigação Clínica do CHLO e o Gabinete de Ensaio Clínicos do Centro Hospitalar Cova da Beira, referiram dispor de um sistema de Farmacovigilância.

Apenas um dos centros revelou não disponibilizar de serviço de preparação de documentos relacionados com ensaios clínicos.

## 4.2. Promotores Farmacêuticos

Neste capítulo irão ser apresentados os resultados obtidos através dos questionários aos promotores farmacêuticos. Dos 7 promotores farmacêuticos inquiridos, seis deles participaram no estudo e um deles não disponibilizou informação.

Nome do promotor Farmacêutico	Quais as áreas terapêuticas mais relevantes
<b>Bial</b>	Sistema Nervoso
<b>H Lundbeck A/S</b>	Doença de Parkinson Dependência do álcool Doença de Alzheimer Depressão
<b>Boehringer Ingelheim</b>	Oncologia Diabetes Respiratório Virologia
<b>AstraZeneca</b>	Oncologia Respiratória Cardiovascular
<b>Novartis Pharma AG</b>	CV & NSO
<b>Amgen Biofarmacêutica</b>	Oncologia

Tabela 4- Promotores farmacêuticos e as suas áreas terapêuticas de estudo mais relevantes

De acordo com as respostas recebidas constatamos que existe uma diversidade de áreas terapêuticas mais relevantes consoante o promotor farmacêutico, sendo que a área terapêutica da Oncologia é uma das áreas mais focadas na realização de ensaios clínicos pelos diversos promotores farmacêuticos.

Promotores como a Amgen Biofarmacêutica, a AstraZeneca e a Boehringer Ingelheim apresentam a Oncologia como a terapêutica mais relevante já a Bial apresenta o Sistema Nervoso como a sua área terapêutica mais relevante.

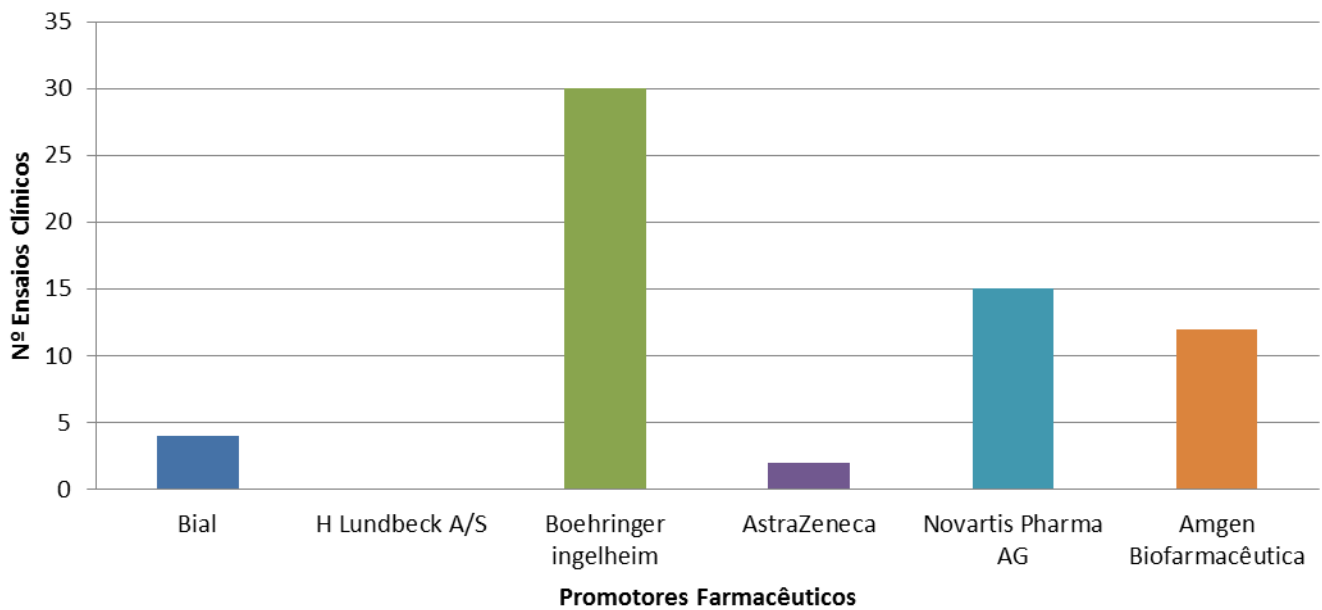


Gráfico 16- Ensaaios Intervencionais promovidos por cada promotor farmacêutico (Media/Ano)

Relativamente à média anual de ensaios intervencionais promovidos por cada Laboratório Farmacêutico contactado (Gráfico 16), verificou-se que a Boehringer Ingelheim promove cerca de 30 ensaios intervencionais sendo o promotor que apresenta mais ensaios intervencionais promovido em Portugal.

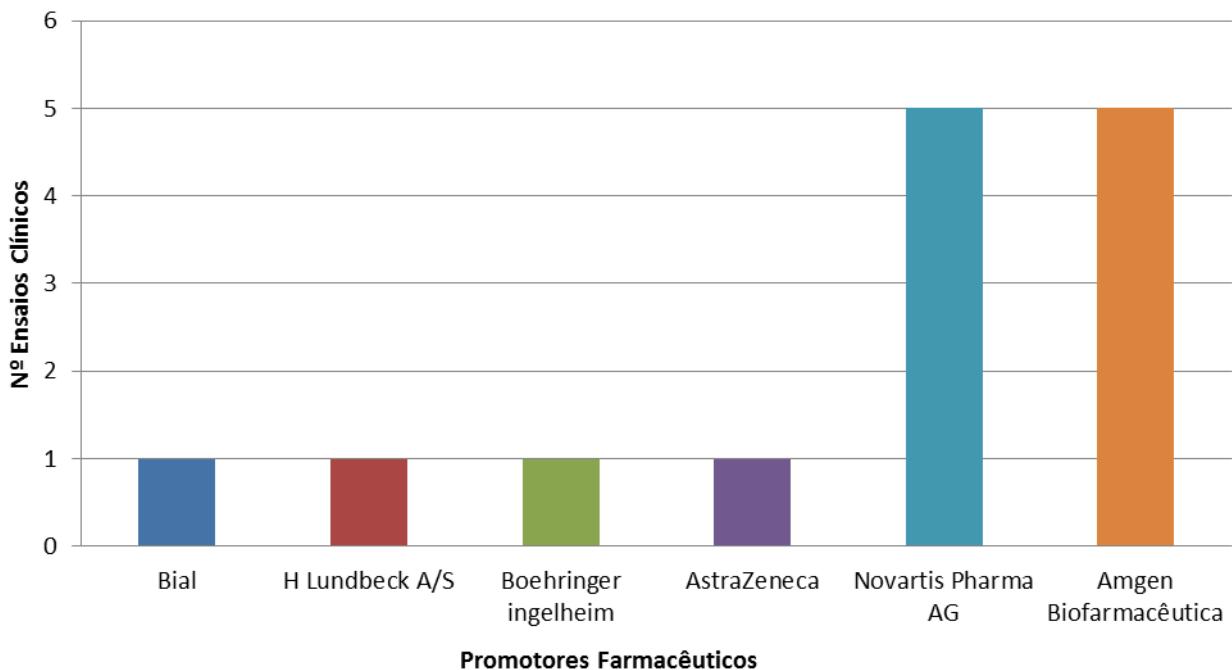


Gráfico 17- Estudos Observacionais promovidos por cada promotor farmacêutico (Media/Ano)

Relativamente ao gráfico apresentado verificamos que a Novartis Pharma AG promove uma média anual de 5 estudos Observacionais sendo a par da Amgen Biofarmacêutica o promotor que promove mais ensaios observacionais em Portugal.

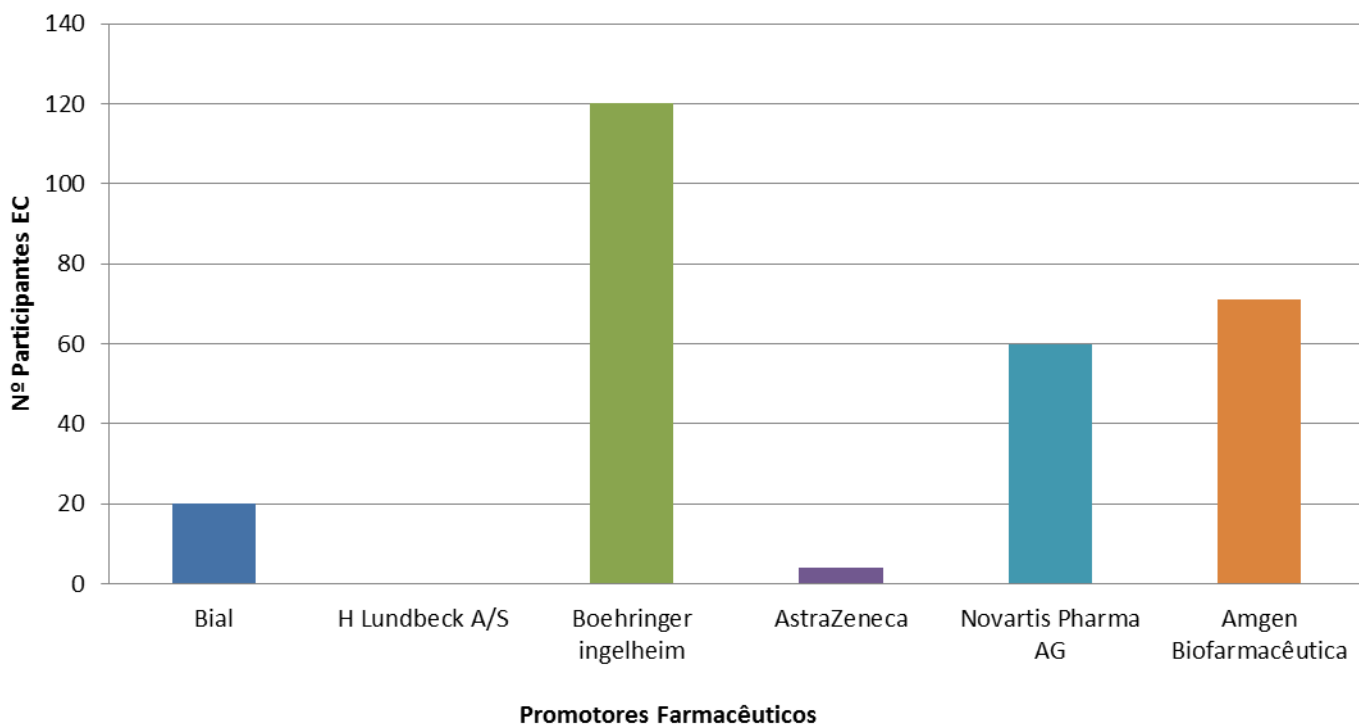


Gráfico 18 - Número de participantes nos ensaios clínicos realizados por cada promotor farmacêutico (Media/Ano)

Quanto ao número de participantes em ensaios clínicos (Gráfico 18), verificou-se que a Boehringer Ingelheim envolve uma média de cerca de 120 participantes nos seus ensaios clínicos sendo o promotor com mais doentes envolvidos em ensaios clínicos em Portugal.

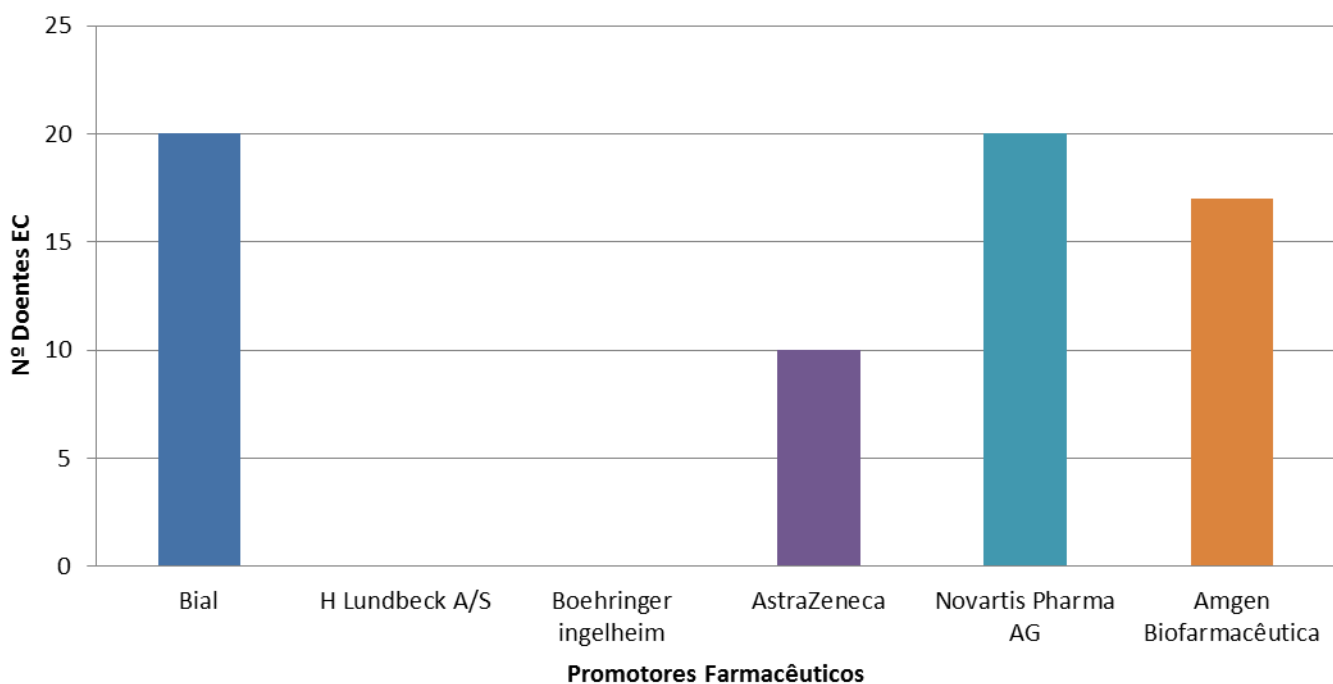


Gráfico 19- Doentes incluídos nos ensaios clínicos realizados por cada promotor farmacêutico (Média nº doentes/nº Ensaios)

Quanto à média de doente/ensaio que cada promotor farmacêutico pretende incluir, verificar-se que a Bial e a Novartis Pharma AG apresentam uma média de 20 doentes por ensaio realizado e a AstraZeneca uma média de 10 doentes por ensaios realizado.

A H Lundbeck A/S e a Boehringer Ingelheim não forneceram qualquer informação para o resultado apresentado.

### 4.3. Centros de Ensaio Académicos

Tentaram obter-se respostas também de faculdades de Medicina portuguesas com actividades de investigação. Dos nove questionários enviados apenas uma das faculdades respondeu ao inquérito.

Nome do Centro	Nº Investigadores	Áreas terapêuticas mais relevante	Ensaio Intervencionais	Ensaio Observacionais	Número de doentes incluídos nos ensaios realizados (Média)
Centro Clínico Académico Braga - Universidade do Minho e Hospital de Braga		Neurologia Urologia Oncologia Gastroenterologia Ginecologia Hematologia Psiquiatria Cirurgia Reumatologia			

Tabela 5- Dados apresentados pelo Centro Clínico Académico de Braga

Relativamente aos inquéritos enviados para as Universidades com Faculdade de Medicina, obteve-se uma resposta do Centro Clínico Académico de Braga correspondente à Universidade do Minho e Hospital de Braga, com o qual foi possível verificar (Tabela 5) que este Centro possui 12 investigadores, que são responsáveis por ensaios em diversas áreas terapêuticas. Este Centro está envolvido em 12 ensaios intervencionais e 2 estudos observacionais. A média de inclusão de doente é de 5 doentes por cada ensaio realizado.





# Capítulo 5

## Conclusões

Após análise dos resultados pode-se concluir que os objetivos inicialmente propostos foram atingidos na medida em que se conseguiu dar resposta, quer ao objetivo geral, quer a todos os objetivos específicos.

Constata-se que o número de respostas obtidas a nível dos Centros Hospitalares distribuídos por Portugal Continental e Ilhas foi de 8%, o que, comparado com outro estudo de referência (Monteiro, Caetano & Pais, 2013) foi abaixo do expectável.

Verificou-se que as áreas terapêuticas da Cardiologia e da Oncologia são as mais estudadas em vários centros de ensaios clínicos estando de acordo com outro estudo de referência (Monteiro, Caetano & Pais, 2013). No entanto, os centros de investigação clínica não se centram no estudo de apenas numa área específica mas sim, tentam abranger determinadas áreas, como se pode verificar na tabela 3.

Importa referir, no entanto, que a área terapêutica mais relevante em ensaios clínicos em Portugal, através do inquérito realizado, é a Cardiologia (Gráfico 3). Esta premissa não é corroborada pelos dados apresentados pelo CEIC (ver anexo 6) e pelo INFARMED (ver anexo 7), que indicam claramente que a área terapêutica da Oncologia é a que mais pedidos de autorização tem para realização de ensaios clínicos, constituindo-se como a área terapêutica em que se realizam mais ensaios clínicos desde o ano de 2006 até ao presente (ver anexo 8). Estudos de referência como os da PTCRIN (Monteiro, Caetano & Pais, 2013) e APIFARMA (APIFARMA/PwC, 2013) constataam a situação anteriormente descrita.

Relativamente aos promotores farmacêuticos verificou-se que existe uma diversidade de áreas terapêuticas mais relevantes, sendo que a área da oncologia é a mais focada na realização de ensaios clínicos pelos diferentes promotores farmacêuticos (Tabela 4) e está de acordo com os dados fornecidos pelo INFARMED, quer no ano de 2012 quer primeiro semestre do presente ano, bem

como os dados apresentados pelo CEIC relativos ao ano de 2012 (ver anexo 6, anexo 7 e anexo 9).

Observou-se que nos centros em análise que o IPO do Porto é a instituição com maior número de doentes incluídos em ensaios clínicos e em estudos observacionais. Esta instituição já tinha sido considerada pela APIFARMA como uma organização profissionalizada e com objetivos muito claros, o que se traduz num grande número de doentes em estudo. Nos últimos seis anos, esta unidade assistiu a um crescimento progressivo e sustentado de números de ensaios clínicos e de doentes recrutados e à redução do tempo de implementação das mesmas (APIFARMA/PwC, 2013).

Nesta investigação verifica-se também que os profissionais que maioritariamente exercem funções na área dos ensaios clínicos, além dos investigadores principais, que conduzem os ensaios em todos os centros, são os enfermeiros e os farmacêuticos (Gráficos 4). Como seria expectável pela legislação verifica-se que a função de investigador principal é assegurada por todos os centros (Lei 46/2004 de 19 de Agosto), já o mesmo não se verifica em outro tipo de funções como podemos verificar no Gráfico 4, ou seja, a função de investigador principal é transversal a todos os centros.

Conclui-se que não existe uma relação direta entre o número de profissionais que desempenham funções em cada centro de ensaio clínico e as áreas terapêuticas estudadas por cada centro de ensaio.

Verificou-se uma discrepância em relação ao número de profissionais em cada centro e um dos motivos que pode ter contribuído para este facto deve-se ao facto de alguns centros terem incluído nos seus funcionários os médicos que desempenham funções como investigadores principais de ensaios, e outros centros apenas terem respondido com o número de profissionais efetiva e exclusivamente vinculados ao centro.

Muitos dos profissionais que desempenham funções em ensaios clínicos não estão vinculados aos centros de ensaios clínicos. A desvinculação e não reconhecimento destes profissionais pode por em causa a realização de ensaios clínicos pois a disponibilização de tempo exclusivamente para investigação, o cumprimento dos incentivos financeiros e o impacto da investigação na valorização profissional do investigador são fatores a ter em conta de modo a

aumentar o reconhecimento e motivação dos profissionais para o exercício da investigação clínica, promovendo a adoção de padrões de qualidade e exigência (APIFARMA/PwC, 2013).

É também importante inferir se existem ou não relações protocoladas que liguem os centros de ensaios as universidades e politécnicos, por forma a albergarem e produzirem também estudos e ensaios. Conforme a referência consultada, que indica a importa de debater a ideia de que os hospitais deveriam aproveitar os ensaios promovidos pela indústria farmacêutica de forma a criar estruturas, que por sua vez permitam um maior suporte aos ensaios de iniciativa académica (APIFARMA/PwC, 2013).

No que diz respeito aos promotores farmacêuticos, afirmaram pretender incluir uma média de 10 a 20 doentes em cada ensaio clínico (Gráfico 19). Uma vez que no contexto nacional se executam pouco ensaios (ver anexo 10 e anexo 11), comparativamente ao padrão internacional, o número de doentes que se pretende recrutar também é mais reduzido. Isto faz com que Portugal seja um país pouco aliciante para os promotores multinacionais de ensaios clínicos e leva a que a informação que chega a outros doentes seja mais reduzida do que deveria ser. Em muitos países são as associações de doentes que mediam a promoção de ensaios clínicos ou que levam a informação até potenciais candidatos, mas em Portugal ainda existe receio associado à falta de informação da população em geral. Esta ideia remete-nos para o patamar da consciencialização dos doentes envolvidos em ensaios clínicos ou que possam fazer parte dos mesmos (APIFARMA/PwC, 2013).

Verificou-se que o financiamento dos ensaios clínicos é frequentemente originário de fontes privadas. O mesmo dado analítico referido é tratado pelo INFARMED e relatado num resultado semelhante (Monteiro, Caetano & Pais, 2013). O medicamento não pode ser visto só numa perspetiva de custo, mas também numa perspetiva de acrescentar valor à sociedade. No contexto económico-social os ensaios clínicos devem ser encarados como uma fonte de financiamento alternativo tanto para as instituições como para o próprio país que as alberga (APIFARMA/PwC, 2013).

Com base nos resultados obtidos relativamente ao número de ensaios Intervencionais vs ensaios Observacionais (Gráficos 11) pode verificar-se que não

existe uma discrepância significativa entre valores, verificando-se mesmo praticamente um equilíbrio (263 em justa posição 245). Comparativamente aos dados veiculados pela PTCRIN pode observar-se uma quase total concordância (Monteiro, Caetano & Pais, 2013).

Com base nos resultados obtidos e decorrentes deste estudo (Gráficos 11), pode facilmente verificar-se que existem unidades hospitalares com centros de ensaios que produzem efetivamente resultados e estudos de cariz académico, e outras que usufruem deste estatuto e não produzem resultados.

Existe uma tendência factualmente comprovada com base nas estatísticas temporais facultadas pelo INFARMED, que reflete o baixo número de ensaios de ensaios de iniciativa académica (ver anexo 12), sendo que a única exceção registada é o Centro Hospitalar Garcia da Horta com 75 ensaios.

A realidade mostra-nos que o número de ensaios clínicos submetidos tem vindo a diminuir e esta tendência só se inverterá com o aumento da competitividade de Portugal na captação de novos ensaios clínicos. A maioria dos ensaios clínicos no nosso país são de carácter internacional e são os de fase III que têm maior expressão. Sendo o nosso país uma aposta internacional na execução destes mesmos ensaios, a questão da falta de competitividade torna-se incongruente na medida em que não se sabe concretamente se possuímos ou não o know how necessário e a capacitação para sermos mais fortes nesta área de investigação clínica (APIFARMA/PwC, 2013).

Segundo os dados do primeiro semestre do presente ano (2013) o valor irá ser em tudo semelhante aos resultados obtidos no ano de 2012 que se situa na centena de ensaios clínicos por ano (ver anexo 13 e anexo 14).

No que concerne à percentagem de doentes que aceita participar nos ensaios clínicos verifica-se na generalidade uma grande percentagem de adesão aos mesmos o que atesta o interesse por parte das pessoas em participar nos mesmos (Gráficos 12).

Outra conclusão a apontar, remete para que a grande maioria dos ensaios clínicos sejam de carácter multicêntrico (Gráfico 13), o que coloca Portugal num patamar competitivo a nível internacional. O número de barreiras e problemas é elevado, quer a nível legislativo, político e organizacional mas teremos que criar um conjunto de soluções, um conjunto de iniciativas para catapultar o ensaio

clínico nacional para um patamar superior ao que esta. Através da realização dos ensaios multicêntricos será criada uma indução na atividade económica diretamente associada aos ensaios clínicos (APIFARMA/PwC, 2013).

Aspeto fulcral e barómetro em termos de burocracia pode ser atribuído ao tempo de aprovação de um ensaio clínico pelo conselho de administração, isto é permite, verificar se o processo de um ensaio clínico desde que é proposto, é alvo de análise célere ou se encontra barreiras burocráticas. Através deste trabalho e da inquirição efetuada verifica-se que, maioritariamente o tempo de aprovação do ensaio clínico, por parte dos concelhos de administração, não excede o espaçamento temporal das 2 a 4 semanas (Gráfico 14). A assertividade da declaração anteriormente proferida é corroborada tacitamente pelos dados disponíveis no CEIC e pelo INFARMED (ver anexo 15 e anexo 16) no que respeita ao prazo de aprovação dessas entidades. Quando se avalia o processo de aprovação de novos ensaios clínicos Portugal perde competitividade face a outros países. O tempo médio de aprovação de um ensaio não inclui a aprovação pela administração do centro de ensaio, indispensável para se iniciar o ensaio clínico, a qual pode demorar vários meses (APIFARMA/PwC, 2013).

Em maio de 2013, o conselho de ministros aprovou a proposta de lei de investigação clínica que irá garantir a aplicação transversal da avaliação ética e da transparência a toda a investigação clínica através da regulamentação de processos de avaliação e realização dos estudos clínicos em Portugal onde se destaca a sua natureza, metodologia ou objeto de estudo. Pretende-se também a criação de um registo dos estudos clínicos que visa facilitar a transmissão de informação no processo de autorização acompanhamento, e conclusão de estudos clínicos (Comunicado do Conselho de Ministros, 9 de Maio de 2013 - Proposta de Lei n.º 146/XII).

Uma outra variante analisada foram os serviços que os centros de ensaios clínicos disponibilizam sendo verificável que estes vão desde a simples monitorização de ensaios até à gestão geral de ensaios clínicos passando por farmacovigilância, gestão de dados e comissões de ética local. A comissão de ética local é serviço comum a todos os centros de ensaios clínicos inquiridos (Gráfico 15). A panóplia de serviços apresentados pelos centros de ensaios clínicos pode e deve ser um estímulo a criação de emprego e ao desenvolvimento

de mão-de-obra qualificada específica para os diferentes serviços (APIFARMA/PwC, 2013). Os dados apresentados pela PTCRIN vão de encontro aos obtidos neste trabalho (Monteiro, Caetano & Pais, 2013).

No que toca aos promotores farmacêuticos verifica-se um número predominante de ensaios intervencionais sobre o número considerado residual de estudo observacionais. Comparado com os dados do INFARMED do ano de 2012 os resultados estão de acordo com os dados vinculados com essa entidade.

Em suma os dados obtidos permitem-nos afirmar que deve ser centrada importância no aumento da eficiência da implementação de medidas que visam promover a investigação clínica. Em Portugal o cenário da investigação em ensaios clínicos encontra-se aquém de outros países da Europa com populações de tamanho semelhante, nomeadamente a Holanda e a Bélgica (APIFARMA/PwC, 2013).

Parecem ser vários os fatores que deixam Portugal à margem da competitividade nesta área, sendo eles, a ausência de uma visão estratégica para a atividade dos ensaios clínicos, um quadro legislativo e regulamentar pouco eficiente e a desadequação das infra estruturas disponíveis face à exigência da atividade. A tendência do decréscimo observado nos últimos anos como demonstra os dados do INFARMED e do CEIC (ver anexo 10 e anexo 11) constitui um dado revelador de uma perda de competitividade progressiva e preocupante.

Urge pois, apoiado em estudos desta índole, traçar e avaliar uma realidade, e rever todo o enquadramento dos ensaios clínicos, por forma a definir novos horizontes e novas metas que permitam atingir o potencial agregado ao conhecimento científico em potência, que muitas vezes o nosso país deixa diluir.

# Capítulo 6

## Limitações e Perspetivas Futuras

Inerente a qualquer investigação, estão associadas limitações provocadas por diversos fatores. Nesta investigação, para além das limitações já sugeridas aquando da metodologia que levou a enveredar por caminhos orientativos diferentes dos inicialmente pensados, a dificuldade na obtenção de respostas por parte dos vários centros que fariam parte da amostra deste estudo foi uma das dificuldades que se colocaram. Alguns motivos foram apontados, nomeadamente o “receio” por parte de instituições em revelar dados que consideravam “confidenciais” mas que seriam fundamentais para o estudo. O tempo limitado para a recolha dos dados foi também um fator limitante da quantidade de respostas obtidas.

No entanto futuramente esta análise poderá servir de base para novas investigações neste âmbito. Assim, uma recolha detalhada de dados que poderá ser feita de forma diferente e com o objetivo de maior obtenção de número de dados possíveis passaria, por exemplo pela deslocação do investigador aos vários centros, e através de um questionário presencial, dado que, na minha perceção, nem sempre é fácil para as instituições, devido a procedimentos internos, dar respostas tão eficazes quanto á necessidade do tempo disponível para a investigação.

Outra sugestão passaria, pela investigação baseada num estudo de caso, de forma a perceber a capacidade dos centros de saúde como entidades para a promoção e captação de doentes para ensaios clínicos.

Seria interessante, não só de forma a compreender o porquê de maioritariamente, este tipo de investigação clinica ser realizada em centros hospitalares e não ser alargada a outras entidades clínicas, nomeadamente os centros de saúde bem como dar ênfase ao papel dos próprios centros na dinamização dos ensaios clínicos (APIFARMA/PwC, 2013).





# Capítulo 7

## Bibliografia

AIDS Foundation. (2005). *A guide to clinical trials, part I: understanding clinica studies*. San Francisco.

Almeida, M. (1995). *Como elaborar monografias*. 4ª Ed. Belém: Cejup.

APIFARMA & PwC. (2013). *Ensaaios clínicos em Portugal*.

Beauchamp, T. L. & Childress, J. F. (2001). *Principles of biomedical ethics*: Oxford university press.

Carneiro, António Vaz. (2005). *Tipo de Estudos Clínicos*. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa. Portugal. *Rev Port Cardiol*. 24(6):897-903.

Comunicado do Conselho de Ministros. (2013) - Proposta de Lei n.º 146/XII.

CIOMS. (2002). *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Genebra: World Health Organization.

Coutinho, E. S. F. & Cunha, G. M. (2005). Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados Basic concepts in epidemiology and statistics for reading controlled clinical trials. *Rev Brasileira de Psiquiatria*, 27(2), 146-151.

Fernandes, M. Eugénia & Maia, Ângela. (2001). Grounded Theory, in *Métodos e Técnicas de Avaliação. Contributos para a prática e investigação psicológicas*, Braga. Universidade do Minho. Centro de Estudos em Educação e Psicologia.

Fernandes, S. M. & Carneiro, A. V. (2005). Tipos de Estudos Clínicos. II. Estudos de Coorte [82]. *Revista Portuguesa Cardiologia*, 24(9), 1151-1158.

Guerra, Isabel Carvalho. (2006). *Pesquisa Quantitativa e Análise de Conteúdo - Sentidos e formas de uso*. Princípia 1ª edição. Lisboa

Hiddo J. Lambers Heerspink & Mirjam J. Knol & Robert J. W. Tijssen & Thed N van Leeuwen & Diederick E Grobbee & Dick de Zeeuw. (2008). Is the randomized controlled drug trial in Europe lagging behind USA? - *British Journal of Clinical Pharmacology*.

Hunt, S. & Sparkman, R. & Wilcox, J. (1982). The Pretest in Survey Research: Issues and Preliminary Findings. *Journal of Marketing Research*. Vol. 19 (2). pp.269-273.

<http://web.fcm.unl.pt/ptcrin/>

[http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES\\_INFORMACAO/ESTATISTICA](http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA) Consultado em 19/03/13.

<http://www.centerwatch.com/clinical-trials/overview.aspx> Consultado em 03/03/2013.

<http://www.ecrin.org/> Consultado em 15/05/2013.

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf) Consultado em 20/06/2013.

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_UO\\_HUMANO/ENSAIOS\\_CLINICOS/ESTATISTICAS/Tab/Gr%EFicos\\_2006\\_2011.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_UO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/Tab/Gr%EFicos_2006_2011.pdf).

Jonsen, A. R. & Siegler, M. & Winslade, W. J. (2005). *Ética clínica. Aproximación práctica a la toma de decisiones éticas en la medicina clínica*. Barcelona: Ariel, 31.

Karlberg, Johan PE. & Speers, Marjorie A. *Reviewing Clinical Trials: A Guide for the Ethics Committee*. Clinical Trials Centre, The University of Hong Kong. PR China, Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs. Inc, Washington. USA. March 2010.

Kestenbaum, B. (2009). *Epidemiology and Biostatistics: An Introduction to Clinical Research*: Springer.

Klingmann, Ingrid. (2009). *Impact on Clinical Research of European Legislation*, ICREL - Final Report Publishable.

Lei 46/2004, de 19 de Agosto.

Medical Research Council.(1948).*Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis*. A Medical Research Council Investigation. *BMJ*.2:769-82.

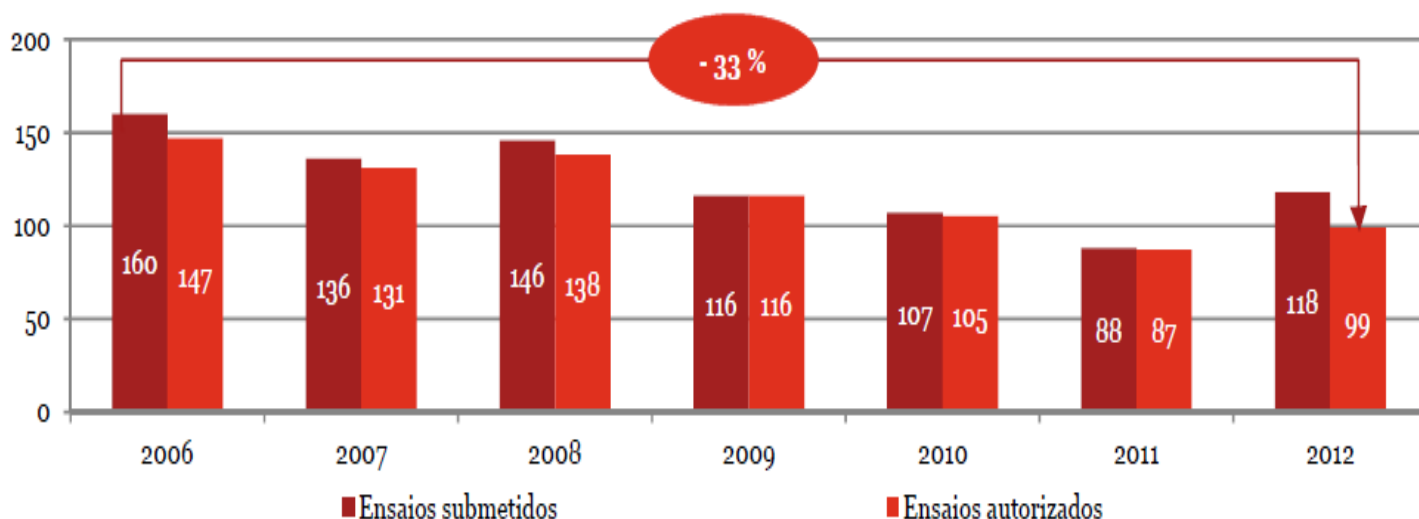
- Monteiro, E. & Caetano, P. & Pais, A. (2013). *Report on results from the survey Assessing the Portuguese Clinical Research existing capacities and current practices*. Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Nova de Lisboa.
- Oliveira, M. A. P. & Parente, R. C. M. (2010). Understanding Randomized Controlled Trials. *Brasilian Journal Video-Sur*, 3(4), 171-175.
- Ragin, Charles C. (1994 ). *Constructing Social Research: The Unity and Diversity of Method*. Pine Forge Press.
- Sackett, D. L., Haynes, R. B. & Tugwell, P. (1991). *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*: Little, Brown and Company.
- Silva, S. & Pinto J. (2005). *Metodologia das Ciências Sociais*, Porto. Edições Afrontamento.
- Spilker, Bert. (1984). *Guide to Clinical Trials*, Raven Press. Page XXii-Xsxiii.
- Strauss, A. & Corbin, J. (1990). *Basics of Qualitative Research*, London: Sage Publications.
- Temple, R. (2000). Current definitions of phases of investigation and the role of the FDA in the conduct of clinical trials. *American heart journal*, 139(4), S133-S135.
- The BMA's Handbook of *Ethics and Law Research and Innovative Treatment*. (2004). BMA publishing group. London;489-54.
- Vale, M. (s/d). *Ensaio Clínicos em Populações Vulneráveis*, Lisboa. CEIC.
- Vale, M. (s/d). *Ética da Investigação*, Lisboa. CEIC.
- Veloso, António José de Barros. (2008). *Estreptomicina, Ensaio Clínicos e Medicina Baseada na Evidência*. Lisboa



## Capítulo 8

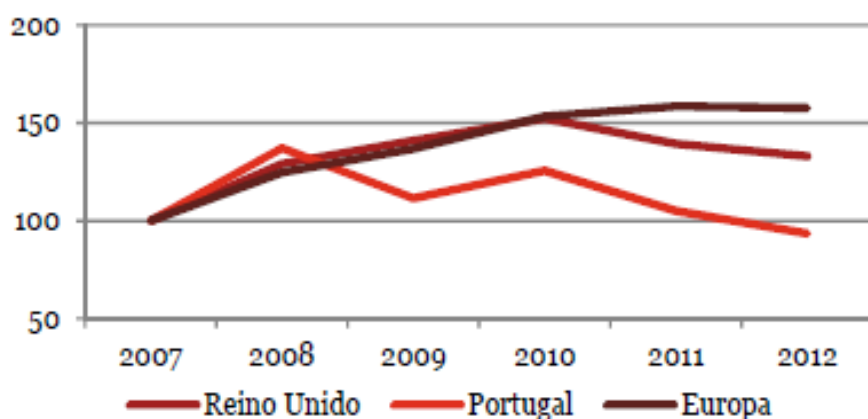
### Anexos

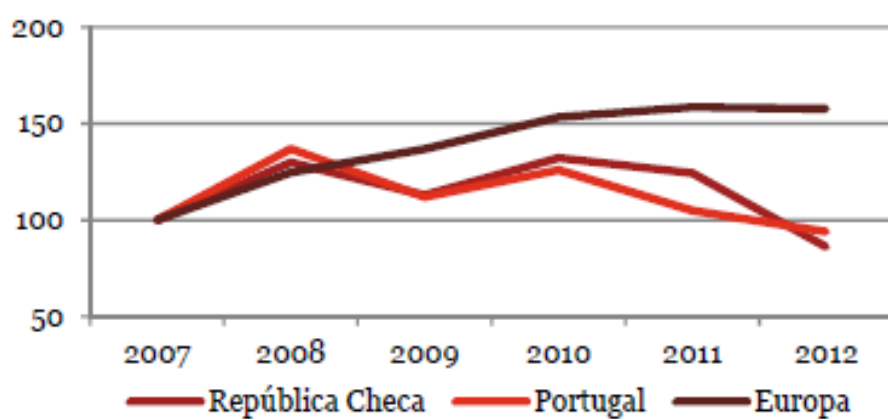
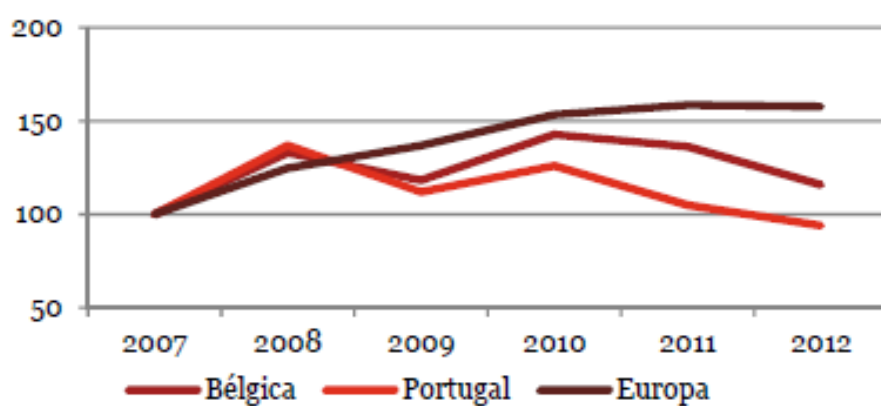
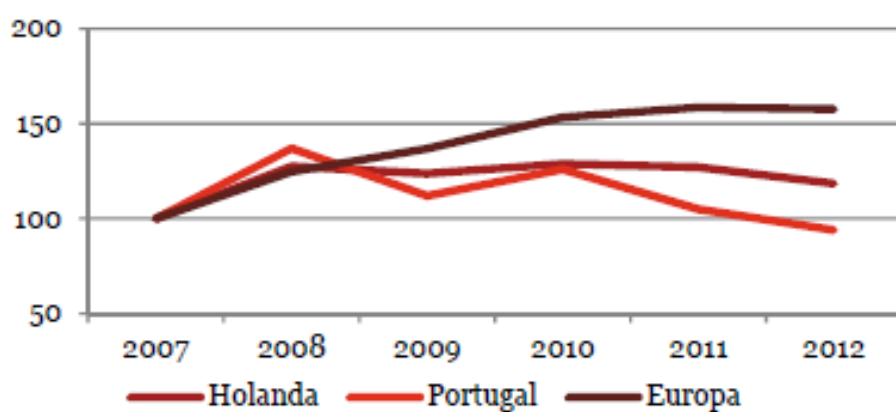
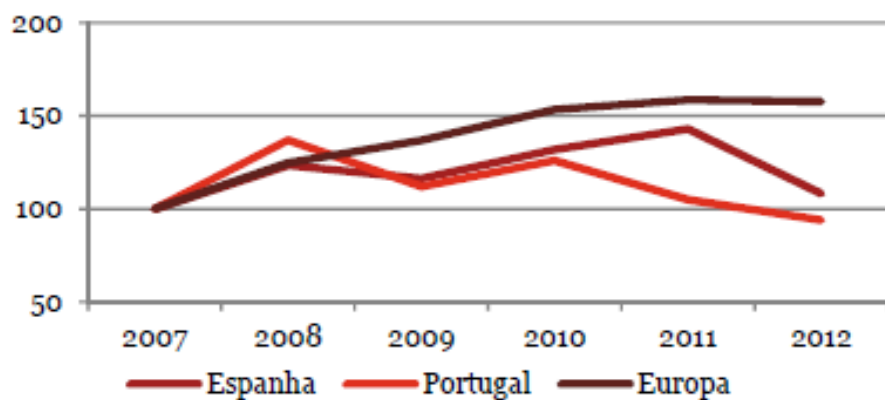
**Anexo 1:** Evolução do número de pedidos de ensaios clínicos em Portugal desde o ano 2006 ate ao ano 2012.

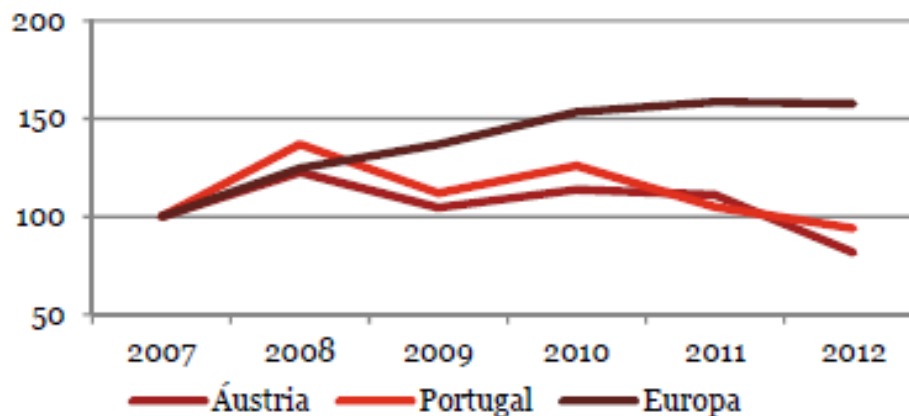


(Fonte: INFARMED, adaptado do estudo “ Ensaios clínicos em Portugal” realizado pela PWC em conjunto com a APIFARMA)

**Anexo 2:** Evolução dos ensaios clínicos registados entre 2007 e 2012, em países como o Reino Unido, a Holanda, a Espanha, a Bélgica, a República Checa e a Áustria, comparativamente a Portugal.







(Fonte: www.clinicaltrials.gov, adaptado do estudo “ Ensaios clínicos em Portugal” realizado pela PWC em conjunto com a APIFARMA)

### Anexo 3: Questionário dos Centros Hospitalares de Portugal Continental e Ilhas

## Centros de Ensaios Clínicos - Realidade ou Ficção em Portugal

➤ Nome do centro de Ensaio Clínico

➤ Ano de iniciação do centro de ensaios clínicos

➤ Quais as áreas terapêuticas utilizadas no centro de ensaio clínico

- Pediatria
- Cardiologia
- Infeciologia
- Oncologia

- Gastrenterologia
- Neurologia
- Cirurgia
- Endocrinologia
- Ortopedia
- Imunologia
- Pneumologia
- Reumatologia
- Nutrição
- Dispositivos médicos
- Doenças raras
- Ginecologia
- Hematologia
- Dermatologia
- Transplantação
- Outros

➤ Qual a área terapêutica em que o centro tem mais ensaios

➤ Profissionais que actualmente desempenham funções no centro de ensaio clínico

- Investigadores principais
- Enfermeiros
- Farmacêuticos
- Study Coordinators
- Outros Investigadores (co investigadores)
- Monitores
- Data Managers
- Estatísticos
- Outros



➤ Número de profissionais que actualmente desempenham funções no centro

➤ Existem protocolos com Universidades ou politécnicos para investigação?

➤ Qual o número de doentes que o centro tem actualmente incluído ensaios clínicos / estudos observacionais Ensaaios clínicos

➤ Qual o número de doentes que o centro tem actualmente incluído ensaios clínicos / estudos observacionais Estudos Observacionais

➤ Fonte de financiamento do Centro Publico

	25%	50%	75%	100%
Publico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Privado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

➤ Número de ensaios Intervencionais realizados pelo centro de ensaio clínico

➤ Número de ensaios observacionais realizados pelo centro de ensaio clínico

➤ Número de ensaios iniciativa académica (universidades ou politécnicos) realizados pelo centro de ensaios clínico

➤ Qual a percentagem de doentes que aceita participar em ensaios clínicos

	0%	25%	50%	75%	100%
Nº doentes (Média)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

➤ Número de ensaios Multicêntricos

➤ Número de ensaios Unicêntricos

➤ Tempo de aprovação de um ensaio clínico pela CA

< 2 semanas   2-4 semanas   > 4 semanas

Tempo (Média)

➤ Serviços que o centro de ensaio clínico possui

- Gestão geral de ensaios clínicos
- Preparação de documentos relacionados com Ensaios clínicos
- Gestão de dados
- Farmacovigilância
- Comissão de ética local
- Monotorização de ensaios clínicos

➤ Existe comissão de ética local no centro de ensaio clínico

- Sim
- Não

## Centros de Ensaio Clínicos - Realidade ou Ficção em Portugal

- Nome do promotor Farmacêutico

- Quantos ensaios clínicos estão a decorrer em Portugal (Média\ Ano) Ensaio intervencionais

- Quantos ensaios clínicos estão a decorrer em Portugal (Média\ Ano) Ensaio observacionais

- Quantos centros de ensaios clínicos participam nos ensaios (Média\ Ano)

- Quais as áreas terapêuticas mais relevantes

- Qual o número de doentes incluídos (Média nº Doentes \ Ensaio)

## Centros de Ensaio Clínicos - Realidade ou Ficção em Portugal

- Nome da Universidade \ Centro de Investigação

- Quantos investigadores na Universidade participam em ensaios clínicos como investigadores principais

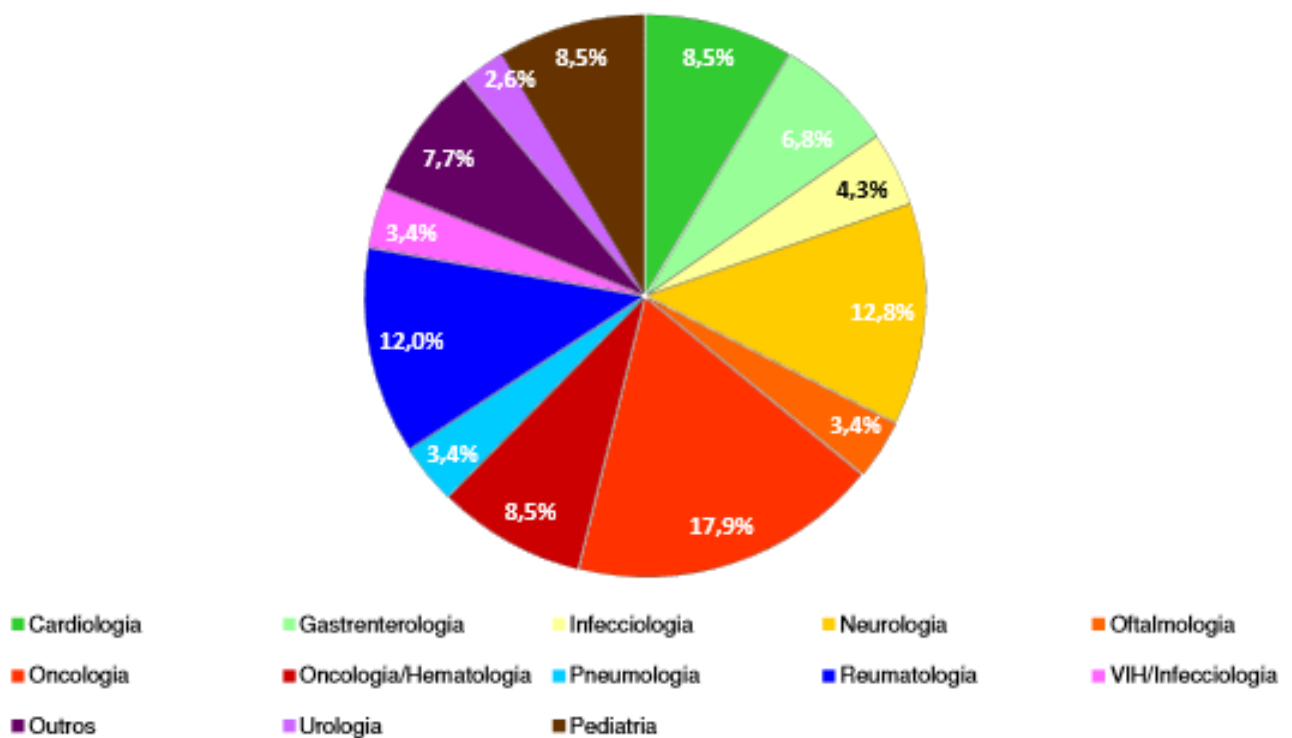
- Quais as áreas terapêuticas mais relevantes

- Qual o número de ensaios realizados Ensaio intervencionais

- Qual o número de ensaios realizados Ensaio observacionais

- Qual o número de doentes incluídos nos ensaios realizados (Média)

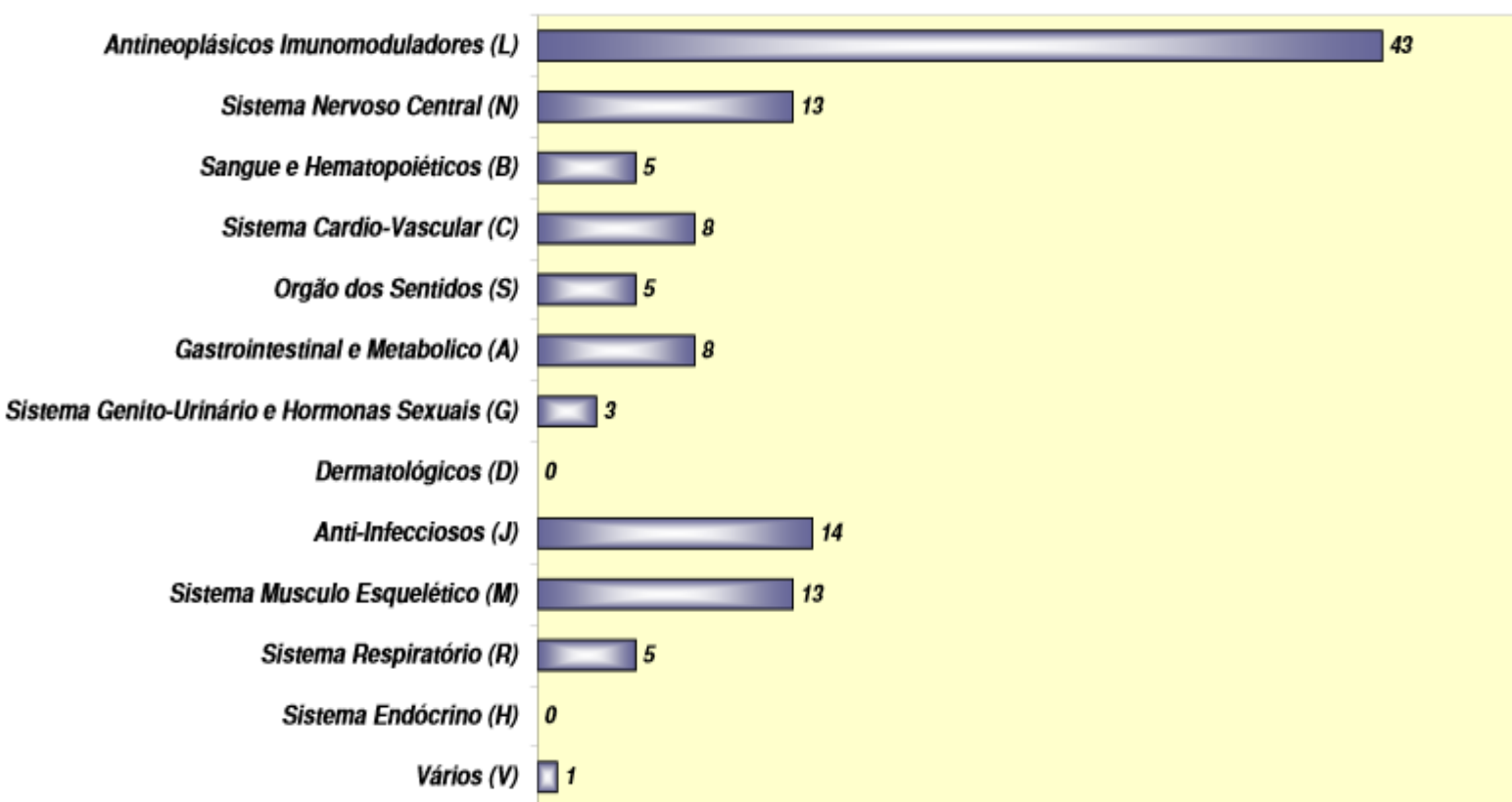
**Anexo 6:** Pedido de parecer para a realização de ensaio clínico por área terapêutica no ano de 2012.



**Nota:** Consideram-se aqui os processos de pedidos de parecer para realização de ensaios clínicos, cuja validação administrativa apresentou a documentação correta (positiva) e que foi realizada durante o ano de 2011 ( $N=80$ ). Na categoria "Outros" foram incluídas as áreas: Dermatologia, Imunoalergologia, Nefrologia, Psiquiatria, Urologia, Endocrinologia e Pneumologia que apenas apresentaram 1 ou 2 pedidos de avaliação de ensaios clínicos.

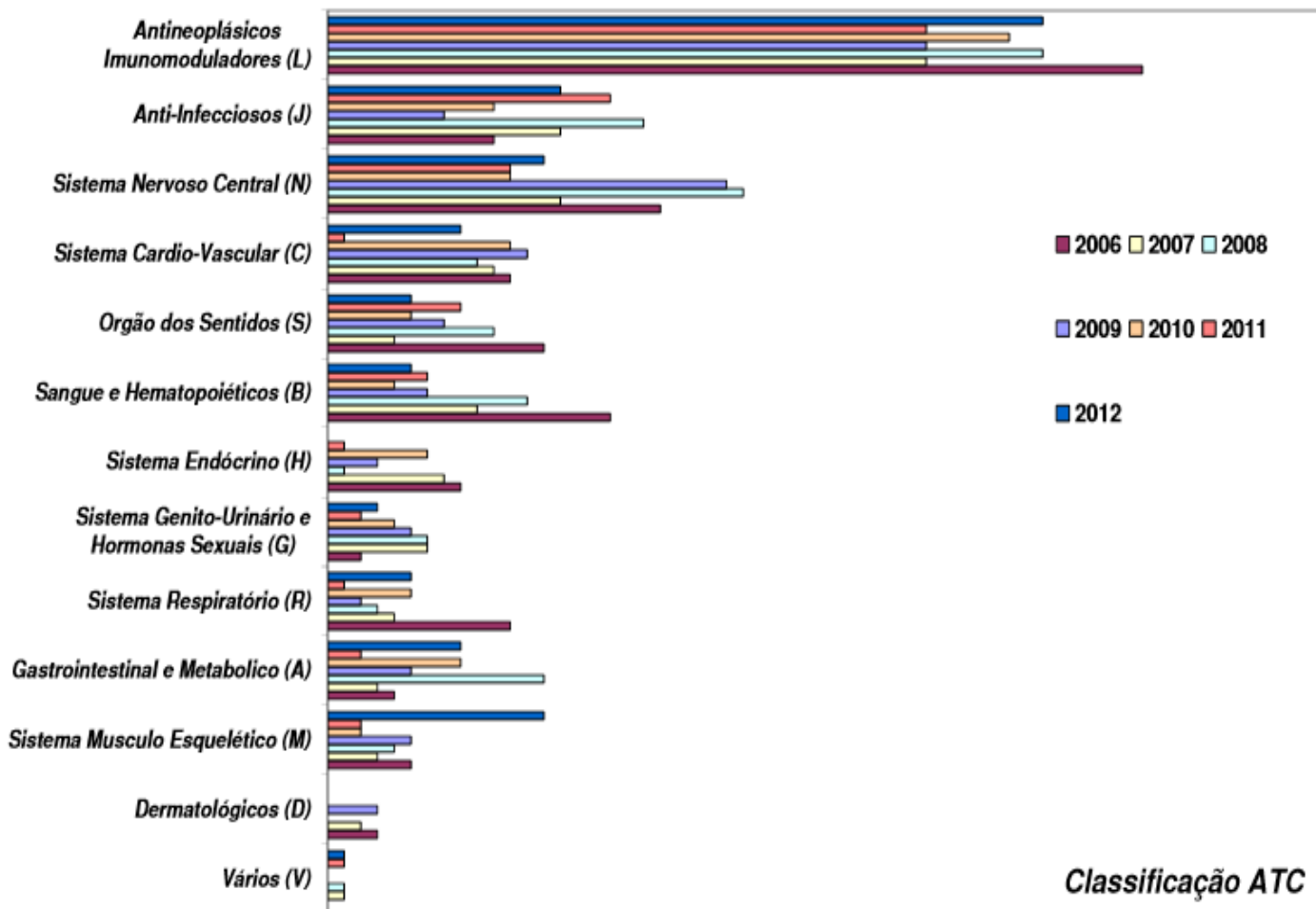
(Fonte:[http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES\\_INFORMACAO/ESTATISTICA/Ano%202012\\_0.pdf](http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA/Ano%202012_0.pdf))

Anexo 7: Quantidade de ensaios clínicos realizados de cada classe terapêutica, em Portugal, em 2012.



(Fonte: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMAN/O/ENSAIOS\\_CLINICOS/ESTATISTICAS/2012/Graficos\\_2012.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/2012/Graficos_2012.pdf))

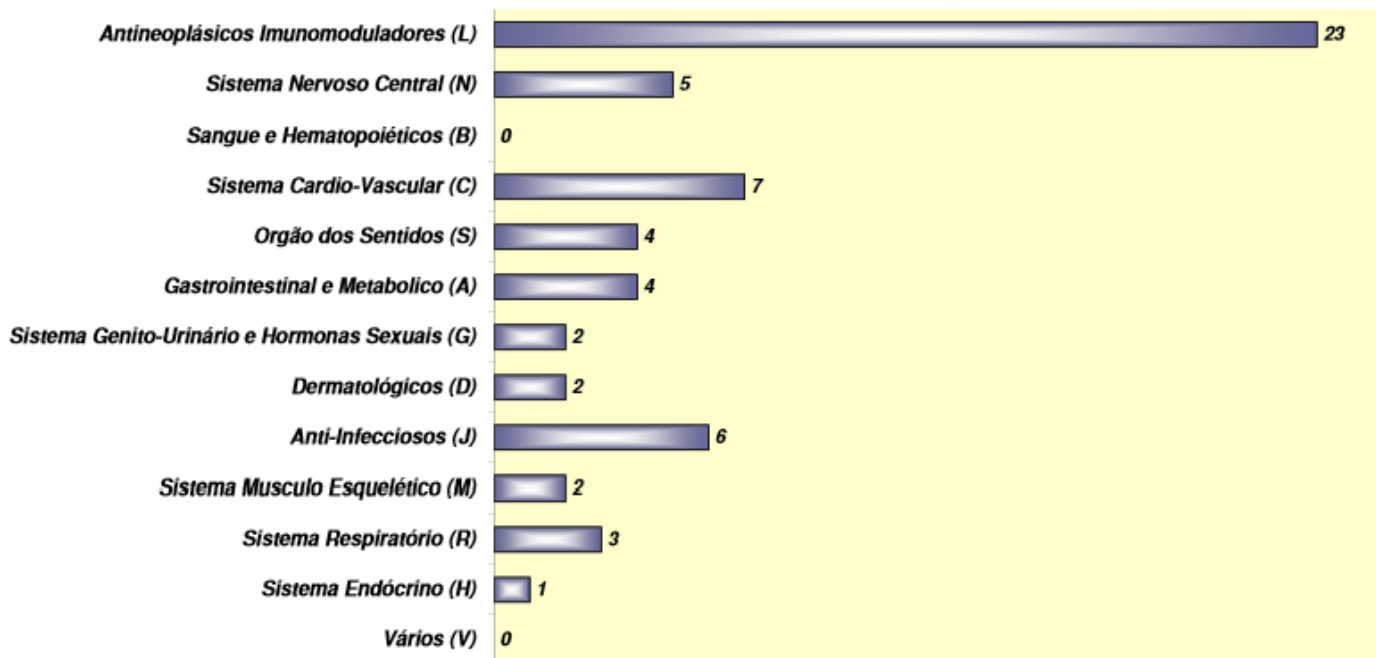
**Anexo 8:** Quantidade de ensaios clínicos realizados de cada classe terapêutica, de 2006 a 2012.



(Fonte: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMAN/O/ENSAIOS\\_CLINICOS/ESTATISTICAS/Tab/Gr%E1ficos\\_2006\\_2012.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/Tab/Gr%E1ficos_2006_2012.pdf))

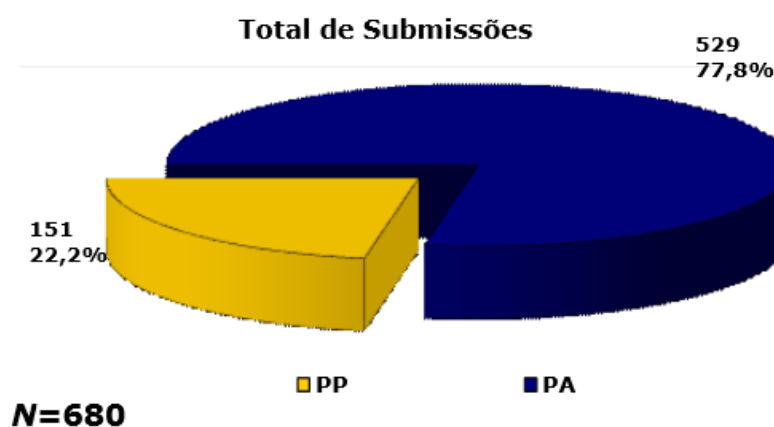
**Anexo 9:** Quantidade de ensaios clínicos realizados de cada classe terapêutica, em Portugal no 1º semestre de 2013.

**Classificação ATC do(s) Medicamento(s) Experimental(ais)**  
(Valores Cumulativos 1º semestre 2013)



(Fonte: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMAN/O/ENSAIOS\\_CLINICOS/ESTATISTICAS/2013/Graficos\\_2T13\\_0.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/2013/Graficos_2T13_0.pdf))

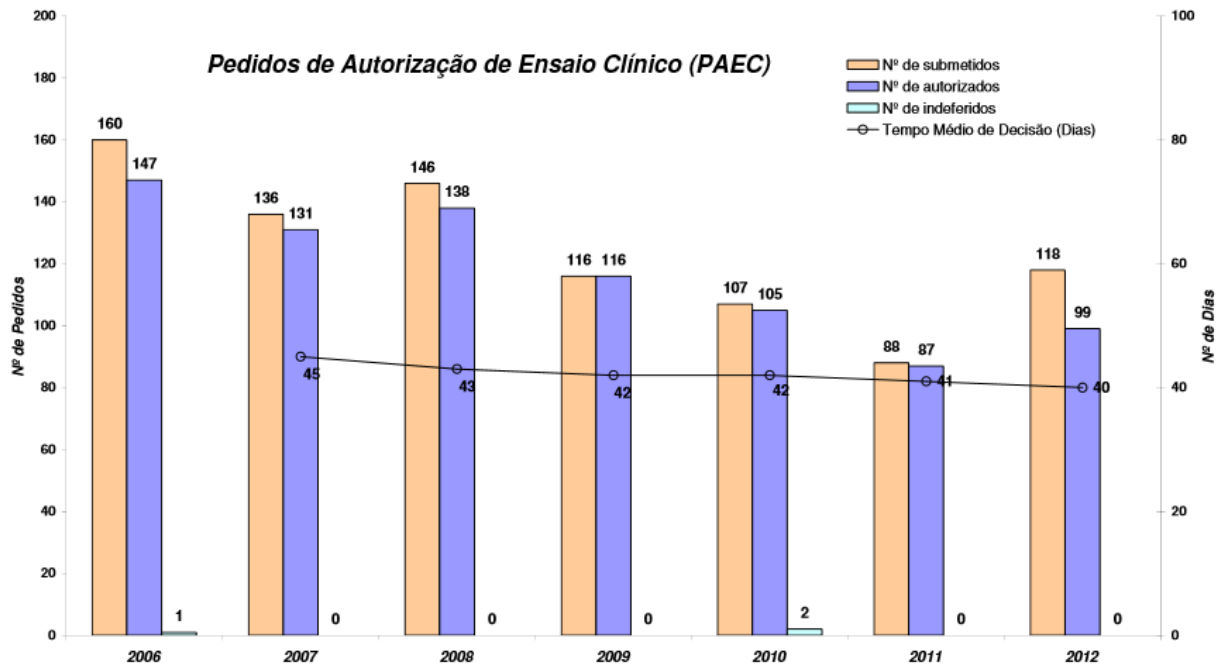
**Anexo 10:** Percentagem de pedidos de parecer para realização de Ensaios Clínicos e pedidos de parecer para alterações substanciais submetidos à CEIC em 2012.



(Fonte: [http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES\\_INFORMACAO/ESTATISTICA/Ano%202012\\_0.pdf](http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA/Ano%202012_0.pdf))

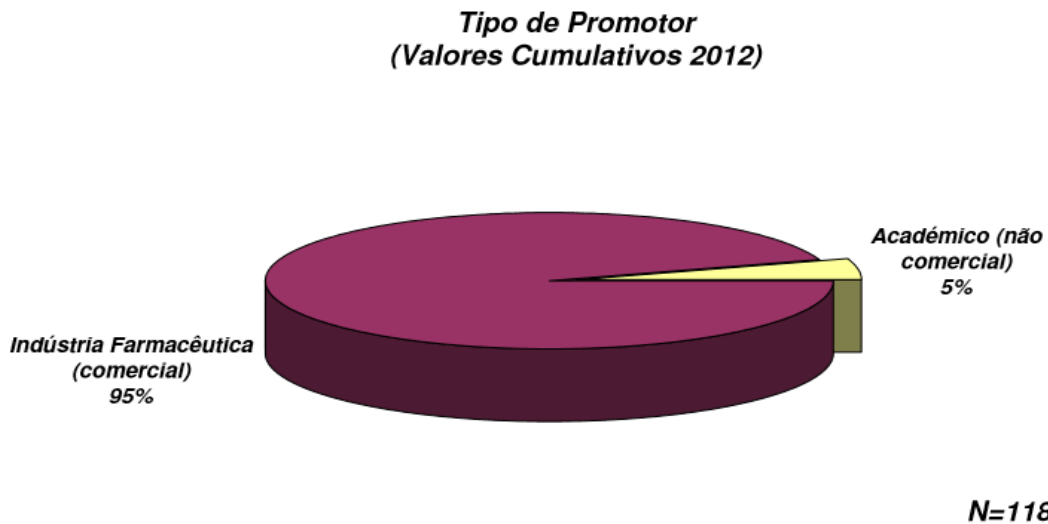


**Anexo 11: Evolução dos pedidos de submissão de ensaios clínicos feitos ao INFARMED entre 2006 e 2012.**



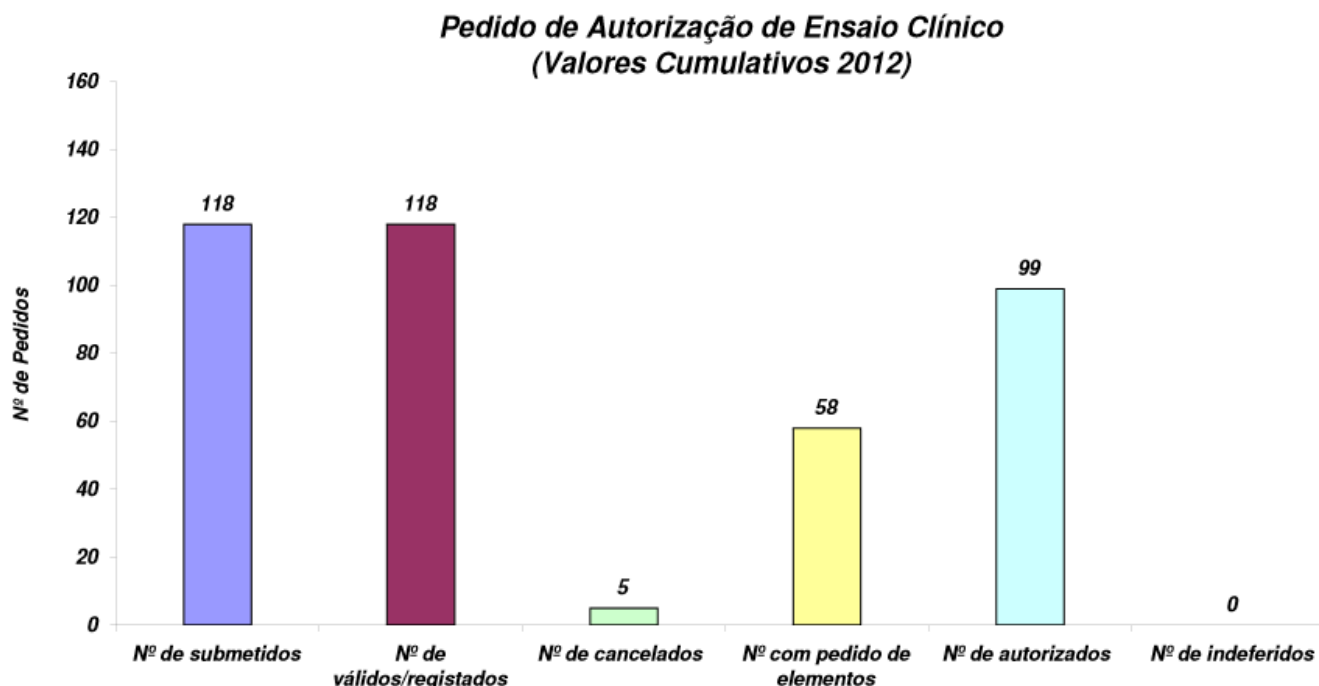
(Fonte: [http://www.infarmed.pt/porta1/page/porta1/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMAN/O/ENSAIOS\\_CLINICOS/ESTATISTICAS/Tab/Gr%E1ficos\\_2006\\_2012.pdf](http://www.infarmed.pt/porta1/page/porta1/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/Tab/Gr%E1ficos_2006_2012.pdf))

**Anexo 12: Tipo de promotor dos ensaios clínicos no ano de 2012**



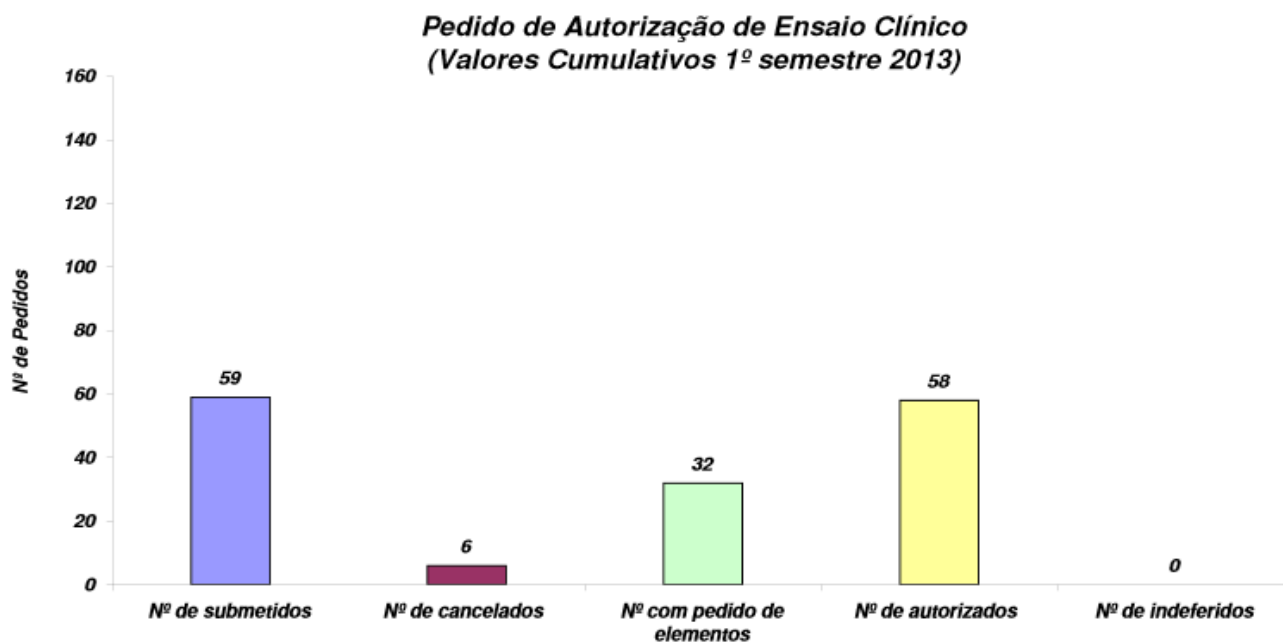
(Fonte: [http://www.infarmed.pt/porta1/page/porta1/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMAN/O/ENSAIOS\\_CLINICOS/ESTATISTICAS/2012/Graficos\\_2012.pdf](http://www.infarmed.pt/porta1/page/porta1/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/2012/Graficos_2012.pdf))

**Anexo 13: Pedidos de autorização para realização de Ensaio Clínicos ao INFARMED no ano 2012**



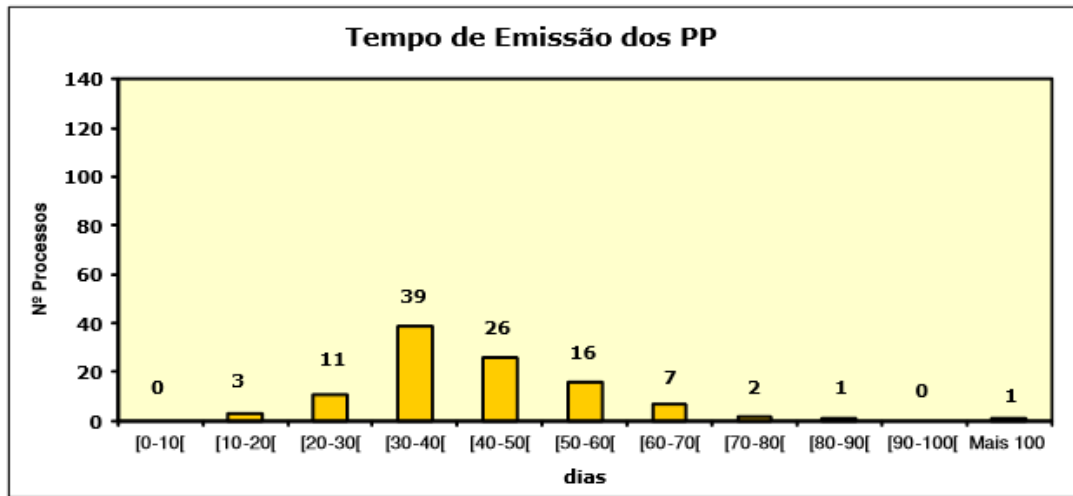
(Fonte: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMAN/O/ENSAIOS\\_CLINICOS/ESTATISTICAS/2012/Graficos\\_2012.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/2012/Graficos_2012.pdf))

**Anexo 14: Pedidos de autorização para realização de Ensaio Clínicos ao INFARMED no 1º semestre de 2013**



(Fonte: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMAN/O/ENSAIOS\\_CLINICOS/ESTATISTICAS/2013/Graficos\\_2T13\\_0.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/2013/Graficos_2T13_0.pdf))

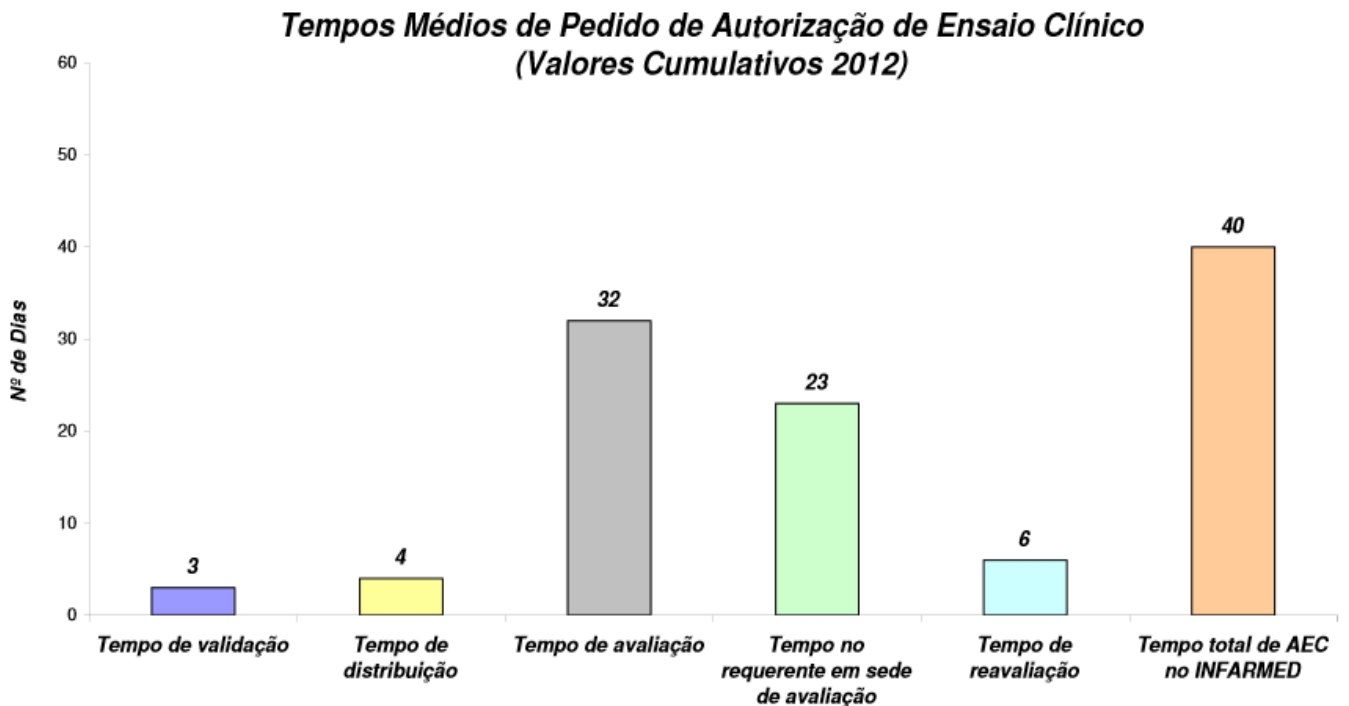
**Anexo 15:** Prazo de emissão de pareceres de pedidos de parecer para realização de ensaios clínicos, em 2012, pela CEIC.



*Nota:* Foram excluídos os ensaios clínicos cancelados, com documentação incorrecta, em avaliação e sem resposta do requerente ( $N=106$ ).

(Fonte: [http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES\\_INFORMACAO/ESTATISTICA/Ano%202012\\_0.pdf](http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA/Ano%202012_0.pdf))

**Anexo 16:** Tempo gasto em média para cada etapa de autorização de um Ensaio Clínico em Portugal, em 2012 pelo INFARMED.



(Fonte: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMAN/O/ENSAIOS\\_CLINICOS/ESTATISTICAS/2012/Graficos\\_2012.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/2012/Graficos_2012.pdf))