



Universidade de
Aveiro
2021



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**Adriana Lopes
Costa Mendes**

**Relatório de estágio em Coordenação de Estudos
Clínicos no C.H.U.C, E.P.E**



Universidade de
Aveiro
2021



NOVA MEDICAL
SCHOOL



**Adriana Lopes Costa
Mendes**

Relatório de estágio em Coordenação de Estudos Clínicos no C.H.U.C, E.P.E

Relatório de estágio curricular apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Gestão da Investigação Clínica, realizada sob a orientação científica da Professora Doutora Ana Gabriela Henriques, Professora Auxiliar do Departamento de Ciências Médicas da Universidade de Aveiro

o júri

presidente

Doutora Maria Teresa Ferreira Herdeiro
Professora Auxiliar, Universidade de Aveiro

arguente principal

Doutora Maria de Fátima dos Santos Marques Roque
Professora Adjunta, (7040) Instituto Politécnico da Guarda - Escola Superior de Saúde da Guarda

orientadora

Doutora Ana Gabriela da Silva Cavaleiro Henriques
Professora Auxiliar, Universidade de Aveiro

agradecimentos

Quero agradecer, inicialmente, à Professora Doutora Maria Teresa Herdeiro e à Professora Doutora Nélia Gouveia pela criação do MEGIC e a todos os professores do Mestrado pelos seus ensinamentos ao longo destes dois anos letivos.

À orientadora do estágio curricular, Professora Doutora Ana Gabriela Henriques, pela sua atenção e disponibilidade ao longo do ano para me ajudar e tirar dúvidas.

À coorientadora e amiga, Dr^a Joana Dias, por todo o apoio, almoços, risadas e tempo que dedicou para que tivesse uma aprendizagem completa no que concerne à coordenação de estudos clínicos.

Aos colegas de Mestrado, principalmente ao Micael, à Ema, à Joana e à Beatriz, por todo o apoio, por todas as risadas e pela sua amizade ao longo destes dois anos de aprendizagem.

Um especial agradecimento aos meus pais, irmão e avó, que me apoiaram incondicionalmente, que nunca me deixaram desistir e que acreditaram sempre em mim!

Ao meu namorado, João, que esteve presente em todos os momentos importantes, que acreditou em mim mesmo quando eu não acreditava e que me ajudou a superar todas as adversidades. A ti um grande OBRIGADA.

Aos meus amigos de todas as horas, à Cristiana, à Daniela, à Mafalda, à Inês, à Diane, ao Daniel Rainho e à Suzana por animarem sempre o meu dia.

palavras-chave

Coordenação de Estudos Clínicos, Oncologia, Investigação Clínica, Estágio Curricular, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

resumo

No âmbito do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica, foi realizado um estágio curricular em Coordenação de Estudos Clínicos, no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Este estágio teve como objetivos aplicar o conhecimento teórico obtido no primeiro ano do Mestrado e adquirir experiência em Coordenação de Estudos Clínicos, ao nível dos estudos observacionais e dos ensaios clínicos, em ambiente hospitalar.

No primeiro capítulo, o presente relatório, apresenta um estado de arte acerca da Investigação Clínica em Oncologia e o Impacto do Covid-19 nesta área, seguido de uma contextualização sobre a instituição de acolhimento e os objetivos do estágio.

No segundo capítulo encontram-se descritas as atividades realizadas. Aborda-se, inicialmente, o conhecimento geral necessário obter antes de iniciar as atividades, e seguidamente o conhecimento específico dos estudos clínicos. Nesta secção estão descritas as atividades realizadas enquanto estagiária em Coordenação de Estudos Clínicos. As atividades foram, inicialmente, realizadas na área de Pediatria e, posteriormente, em Oncologia Médica em áreas terapêuticas como, Hematologia, Pneumologia, Dermatologia e Medicina Interna. Adicionalmente, no final do estágio, foi possível coordenar um ensaio humanitário COVID-19.

No final do relatório encontra-se uma discussão, onde são discutidas as dificuldades e desafios encontrados durante o estágio, e a conclusão, onde é referida a importância de um coordenador de estudos clínicos na investigação clínica.

Assim, o estágio curricular contribuiu para a aquisição de competências, tanto a nível profissional como pessoal, conhecimento e experiência suficientes para começar uma carreira profissional na área da Investigação Clínica.

keywords

Clinical Research Coordinator, Oncology, Clinical Research, Internship, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

abstract

Within the Master's Degree in Clinical Research Management scope, a curricular internship was carried out in Clinical Research Coordination at the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. This internship aimed to apply the theoretical knowledge obtained in the first year of the Master's and acquire experience in Coordination of Clinical Studies, at the level of observational studies and clinical trials, in a hospital environment.

In the first chapter, the present report presents state of the art about Clinical Research in Oncology and the Impact of Covid-19 in this area, followed by a contextualization of the host institution and the internship objectives.

The second chapter describes the activities performed. Initially, the general knowledge necessary to obtain before starting the activities is addressed, followed by the specific knowledge of clinical studies. This section describes the activities performed as a Clinical Research Coordinator trainee. Initially, the activities were carried out in the area of Pediatrics and later in Medical Oncology, in therapeutic areas such as Hematology, Pneumology, Dermatology, and Internal Medicine. Additionally, at the end of the internship, it was possible to coordinate a COVID-19 humanitarian trial.

At the end of the report, there is a discussion where the difficulties and challenges encountered during the internship are discussed, and a conclusion where the importance of a clinical trial coordinator in clinical research is mentioned.

Thus, the curricular internship contributed to the acquisition of skills, both professionally and personally, sufficient knowledge and experience to start a professional career in the field of Clinical Research.

Índice

I Introdução	1
1.1 Investigação Clínica em Oncologia	1
1.1.1 Conceitos e Considerações Gerais	2
1.1.2 Características da Investigação Clínica em Oncologia	5
1.1.3 Populações Vulneráveis	6
1.1.4 Impacto da COVID-19 nos Ensaios Clínicos em Oncologia.....	8
1.1.4.1 Impacto da COVID-19 na saúde dos doentes oncológicos.....	8
1.1.4.2 Impacto da COVID-19 no tratamento do cancro.....	8
1.1.4.3 Impacto da COVID-19 em ensaios clínicos oncológicos	10
1.1.4.4 Impacto da Covid-19 na condição clínica dos doentes oncológicos	12
1.1.4.5 Vacinar ou não vacinar doentes oncológicos contra a COVID-19?	13
1.1.4.6 Futuro dos ensaios oncológicos após a pandemia de COVID-19	14
1.2 Instituição de Acolhimento – C.H.U.C, E.P.E.....	15
1.3 Objetivos do Estágio	17
II Descrição das atividades realizadas durante o estágio.....	18
2.1 Conhecimento Geral dos Estudos Clínicos	19
2.1.1 Legislação Nacional.....	20
2.1.2 Boas Práticas Clínicas	21
2.1.3 <i>Interactive Web Response System</i> - IWRS.....	22
2.1.4 <i>Electronic Case Report Form</i> - eCRF.....	23
2.1.5 Sistemas de Classificação	23
2.1.5.1 Estadio do Cancro - Classificação TNM 8ªEdição	23
2.1.5.2 <i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i> – ECOG-PS	24
2.1.5.3 <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> - CTCAE v5.0	26
2.1.5.4 <i>Response evaluation criteria in solid tumors</i> - RECIST v1.1.....	26
2.2 Conhecimento Específico dos Estudos Clínicos	27
2.2.1 Estudos Observacionais – Fases de implementação e desenvolvimento.....	27
2.2.1.1 Submissão / Autorização	30
2.2.1.2 Visitas dos participantes.....	30
2.2.1.3 Visitas de Monitorização	31
2.2.2 Ensaios Clínicos – Fases de implementação e desenvolvimento.....	32
2.2.2.1 Fase de Exequibilidade / Qualificação.....	34
2.2.2.2 Fase de Submissão	35
2.2.2.3 Fase de Recrutamento	36
2.2.2.3.1 <i>Screening</i>	38
2.2.2.3.2 Randomização.....	39
2.2.2.4 Fase de Seguimento	39
2.2.2.5 Fase de Fecho	44
2.2.2.5.1 Visita de fim de tratamento.....	44
2.2.2.5.2 Visita de fim de estudo	45
2.2.2.5.3 Visitas de <i>Follow-up</i>	45

2.2.3 Ensaio Clínicos – Visitas Promotor/Centro de Ensaio Clínicos.....	45
2.2.3.1 Visita de Qualificação	46
2.2.3.2 Reunião de Investigadores	47
2.2.3.3 Visita de Início	47
2.2.3.4 Visita de Monitorização.....	49
2.2.3.5 Visita de Fecho	51
2.2.3.5.1 Arquivo	52
2.2.3.6 Auditoria.....	52
2.2.4 Inserção de Dados no eCRF.....	53
2.2.4.1 Reporte de eventos adversos / eventos adversos graves / eventos adversos de especial interesse	54
2.2.4.2 Análises Interinas / Corte da base de dados	55
III Discussão	56
IV Conclusão	60
V Referências.....	61
VI Anexos.....	65

Lista de Abreviaturas

BPC - Boas Práticas Clínicas

CA - Conselho de Administração

CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CES - Comissão de Ética para a Saúde

C.H.U.C, E.P.E - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E

COV - *Close-out Visit*

CRF - *Case Report Form*

CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

CV - Curriculum Vitae

EAIE - Eventos adversos de interesse especial

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*

eCRF - *eletronic Case Report Form*

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

ISF - *Investigator Site File*

IWRS - *Interactive Web Response System*

KPS - *Karnofsky Performance Status*

MEGIC - Mestrado em Gestão da Investigação Clínica

MOV - *Monitoring Visit*

PET - Tomografia por Emissão de Positrões

RCT - *Randomized Clinical Trial*

SIV - *Site Initiation Visit*

UID - Unidade de Inovação e Desenvolvimento

Lista de Figuras

Figura 1 Imagem representativa do número de mortes em todo o mundo em 2020 devido ao cancro, de ambos os sexos e de todas as idades; (Adaptado de: Globocan 2020)	2
Figura 2 A: Imagem representativa do número de novos casos de cancro em todo o mundo em 2020, de ambos os sexos e de todas as idades (Adaptado de: Globocan 2020) B: Imagem representativa do número de novos casos de cancro em Portugal em 2020, em ambos os sexos e e de todas as idades; (Adaptado de: Globocan 2020)	3
Figura 3 Percentagem de estudos clínicos, ensaios clínicos e estudos observacionais, no C.H.U.C, E.P.E em 2020/2021	16
Figura 4 Percentagem de ensaios clínicos em Oncologia, no C.H.U.C, E.P.E em 2020/2021.....	17
Figura 5 Percentagem de estudos observacionais em Oncologia, no C.H.U.C, E.P.E em 2020/2021	17
Figura 6 Principais tarefas realizadas pelo coordenador de estudos clínicas antes, durante e após a visita do participante ao centro de estudos clínicos.....	43
Figura 7 Representação do circuito dos participantes no Hospital de Dia do C.H.U.C, E.P.E no dia da visita, em que se deslocam ao centro de estudos clínicos.....	44

Lista de Tabelas

Tabela 1: Escala ECOG <i>Performance Status</i> e Escala Karnofsky <i>Performance Status</i>	25
Tabela 2: Classificação de eventos adversos de acordo com o CTCAE.....	26
Tabela 3: Atividades realizadas no estágio curricular em estudos observacionais.....	29
Tabela 4: Atividades realizadas no estágio curricular em ensaios clínicos.....	33

I Introdução

No âmbito do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC), da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa em associação com a Universidade de Aveiro, foi realizado o estágio curricular na área de Coordenação de Estudos Clínicos no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E (C.H.U.C, E.P.E). O estágio teve lugar na Unidade de Inovação e Desenvolvimento (UID), inicialmente no Hospital Pediátrico e, posteriormente no São Jerónimo. Este decorreu durante o período de setembro de 2020 a junho de 2021, com interrupções pontuais devido à pandemia de COVID-19, sendo sempre retomado quando se encontravam reunidas condições.

Este estágio foi extremamente importante para colocar em prática e aprofundar os conhecimentos adquiridos no Mestrado. Além disso, foi possível ter uma perceção da importância do papel de um coordenador de estudos clínicos. Ao longo deste ano, sob supervisão da Dr^a Joana Dias (Coordenadora de estudos clínicos no C.H.U.C, E.P.E), tive a oportunidade de contactar com os Serviços de Pediatria e Oncologia, sendo que neste último se inserem os Serviços de Hematologia, Dermatologia, Pneumologia e Medicina Interna. Ao longo de todo o ano letivo, tive o apoio no esclarecimento de dúvidas e realização do presente relatório da Professora Doutora Ana Gabriela Henriques.

O relatório inicia-se com uma abordagem do estado de arte, no âmbito da Investigação Clínica em Oncologia, sendo que foi uma área bastante presente no estágio. Em seguida, é apresentada uma caracterização da instituição de acolhimento, o C.H.U.C, E.P.E, relativamente à sua estrutura e organização, seguido da apresentação dos objetivos definidos no início do estágio. As atividades desenvolvidas ao longo do estágio estão divididas. Inicialmente encontram-se descritos os conhecimentos gerais dos estudos clínicos necessários compreender e, posteriormente as tarefas realizadas especificamente em coordenação de estudos clínicos. No final do relatório encontra-se uma discussão acerca das dificuldades e desafios encontrados durante o estágio, terminando com a conclusão, onde é novamente referida a importância de um coordenador de estudos clínicos na investigação clínica.

1.1 Investigação Clínica em Oncologia

Segundo a organização mundial de saúde (*World Health Organization*) a nível global uma em cada seis mortes ocorre devido ao cancro (1). Em 2020, de acordo com o Observatório Global de Cancro (*Global Cancer Observatory*), registaram-se, a nível mundial, 19.3 milhões de novos casos e 9.96 milhões de óbitos (2). Na Europa registaram-se 4.4 milhões de novos casos e 1.9 milhões de mortes. Só em Portugal registaram-se, aproximadamente, 60 mil novos casos e 30 mil mortes (2). Adicionalmente, é importante

sublinhar que as doenças oncológicas apresentam uma incidência crescente. Estima-se que em 2040 sejam diagnosticados 30.2 milhões de novos casos de cancro e ocorram 16.3 milhões de mortes devido a esta doença (2). Neste contexto é crucial investir em ensaios clínicos de modo a identificar estratégias de prevenção e controlo do cancro, não só com o intuito de aumentar as taxas de sobrevivência, mas também de providenciar uma melhor qualidade de vida aos doentes oncológicos.

Desta forma, atualmente a investigação clínica em oncologia é uma área terapêutica muito importante e que obtêm cada vez mais estudos clínicos da indústria farmacêutica. Uma vez que a maior parte do estágio se enquadrou nesta área terapêutica, é apresentado nesta secção uma visão geral da investigação clínica em oncologia e o impacto do COVID-19 na mesma.

1.1.1 Conceitos e Considerações Gerais

A esperança média de vida tem vindo a aumentar cada vez mais, e comutativamente têm surgido novas doenças, principalmente devido ao envelhecimento da população e a fatores externos a que está atualmente exposta. Deste modo, é fundamental o desenvolvimento de novos medicamentos, porém para que se consiga comprovar a sua eficácia e segurança é necessário a realização de ensaios clínicos. Uma vez obtendo resultados que comprovem esses fatores segue-se o processo de autorização de introdução no mercado (3).

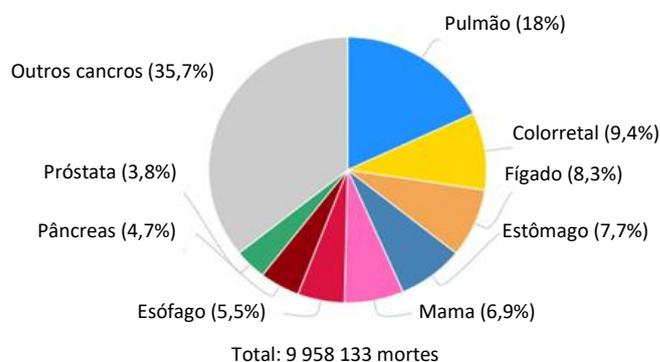


Figura 1 Imagem representativa do número de mortes em todo o mundo em 2020 devido ao cancro, de ambos os sexos e de todas as idades; (Adaptado de: Globocan 2020)

A Investigação Clínica é uma área da saúde que tem como objetivo principal “compreender as causas, a evolução e os efeitos das doenças e melhorar as intervenções preventivas, diagnósticas e terapêuticas” (4). Apesar de, ainda, ser vista com alguma desconfiança pela população, é uma área que se encontra em crescimento, que traz vantagens para o doente e, conseqüentemente para a saúde pública, impactando igualmente o país a nível económico e social.

Como já foi referido anteriormente, uma das principais causas de morte a nível mundial são as doenças oncológicas, sendo responsáveis por milhões de mortes em 2020, como se pode verificar na figura 1. Têm ocorrido cada vez mais investimentos na Investigação Clínica em Oncologia, porém, a melhoria nos seus tratamentos tem evoluído de uma forma muito lenta (5). Em 2020 dos 19 milhões de novos casos de cancro em todo mundo foram reportados, só em Portugal, 60 467 novos casos (Figura 2A/B).

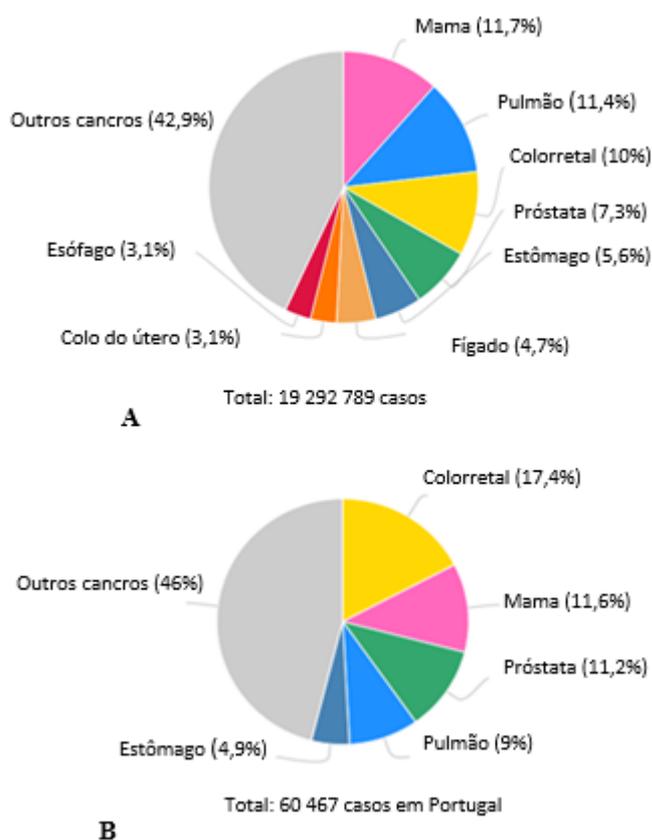


Figura 2 A: Imagem representativa do número de novos casos de cancro em todo o mundo em 2020, de ambos os sexos e de todas as idades (Adaptado de: Globocan 2020) **B:** Imagem representativa do número de novos casos de cancro em Portugal em 2020, em ambos os sexos e e de todas as idades; (Adaptado de: Globocan 2020)

Este aumento de casos representa para Portugal, e para o mundo, um maior encargo nos sistemas de saúde visto que, os doentes oncológicos requerem um controlo regular da

sua saúde, tem frequentemente problemas a nível físico e psicológico, e muitas vezes, requerem hospitalizações para cuidados continuados (6).

Dado que as doenças oncológicas têm consequências tanto no estilo, como na qualidade de vida dos doentes, existe uma maior necessidade de obter tratamentos eficazes e seguros. Deste modo, em oncologia, e outras áreas de saúde, a validação da eficácia de uma intervenção terapêutica deve basear-se em projetos de investigação clínica rigorosamente conduzidos, que permitam estabelecer associações causais entre exposição e resultado. De acordo com Vaz-Carneiro et al. um ensaio clínico randomizado e controlado, designado em inglês por *Randomized Clinical Trial* (RCT), é a metodologia mais indicada para estes projetos de investigação (7).

As designações das diferentes fases dos RCTs permaneceram inalteradas, independentemente da crescente complexidade metodológica que ocorreu nas últimas décadas. Os RCTs podem classificar-se em quatro fases distintas: RCTs de fase I (realiza-se uma avaliação inicial do medicamento experimental através da condução de testes clínicos num pequeno grupo de indivíduos com o objetivo de avaliar a segurança, efeitos adversos e a dose mínima administrar do medicamento); RCTs de fase II (avalia-se a eficácia e segurança do novo medicamento através da avaliação clínica de um grupo restrito de doentes como a patologia em causa, permitindo testar a eficácia do medicamento experimental); RCTs de fase III (através da avaliação clínica numa amostra representativa da população com a patologia, valida-se a eficácia e segurança do medicamento experimental, relativamente a outros tratamentos ou ao placebo); e RCTs de fase IV (avalia-se a segurança do medicamento após a sua aprovação e comercialização) (7).

Em Portugal, o número de ensaios clínicos que foram autorizados aumentou de 87 para 127 entre 2011 – 2017, sendo a fase III a mais comum. Em 2017 também foi possível avaliar o impacto económico dos ensaios clínicos em Portugal, tendo-se verificado um retorno de aproximadamente 87 milhões de euros, o que se traduz em 199% de retorno para a economia portuguesa por cada euro investido. Porém, apesar deste registo positivo, comparativamente a outros países europeus com dimensões semelhantes, Portugal em termos de recrutamento de participantes ainda se encontra a níveis inferiores (8)

A investigação clínica ainda tem alguns obstáculos a ultrapassar, apesar dos seus reconhecidos benefícios. Em Portugal, podemos encontrar adversidades em questões como o tempo disponível dos investigadores para dedicar à investigação clínica, a complexidade da regulamentação aplicável e aprovações dos contratos financeiros dos estudos clínicos, a falta de comunicação entre investigadores de forma a identificar possíveis participantes para os estudos e a falta de infraestruturas locais de apoio (8).

1.1.2 Características da Investigação Clínica em Oncologia

A investigação clínica em oncologia, como constatado anteriormente, é imperativa uma vez que é necessário não só testar novas terapias oncológicas, como também progredir na ciência, em particular a nível dos cuidados oncológicos de forma a alcançar melhores tratamentos e, assim, obter melhores resultados para os doentes (9). Os ensaios clínicos nesta área terapêutica são desenhados com o objetivo de descobrir e diagnosticar o cancro, e também prevenir e controlar os sintomas e efeitos adversos associados ao seu tratamento, melhorando a qualidade de vida dos doentes oncológicos (10). Deste modo, este tipo de ensaios clínicos tem condições e funcionamentos diferentes comparativamente com outras áreas terapêuticas.

Uma das características dos ensaios clínicos oncológicos é a não existência de placebo como controlo, pois eticamente não é possível o uso de substâncias que teoricamente não são dotadas de efeitos terapêuticos, em doentes oncológicos. Nestes casos, é designado por comparador que é uma combinação com uma substância ativa que já é utilizada na prática clínica normal e, desta forma o doente tem sempre tratamento (11). A complexidade deste tema passa também pelos sintomas que os doentes vão tendo ao longo do tratamento com o medicamento em estudo. Por vezes, os sintomas podem ser confundidos com as reações ao medicamento, o que provoca dificuldades na avaliação da toxicidade, tendo em conta que as terapias do cancro são maioritariamente terapias em combinação, ou seja, com diferentes fármacos (12). Deste modo, revela-se ainda mais complexa a obtenção da dose correta do medicamento. Esta questão leva a diferenças económicas relativamente a outras áreas terapêuticas, pois exige desenvolvimento de novas opções de tratamento que respondem ao aumento do número de cancros, conduzindo inevitavelmente a um aumento de gastos a nível da investigação clínica. O facto de os tratamentos serem cada vez mais dirigidos, como por exemplo, a um tipo de mutação no cancro (terapia molecular dirigida), engloba pequenas populações que exige a produção de equipamentos e tratamentos inovadores, o que faz com que o desenvolvimento destas novas terapias seja dispendioso. No entanto, numa perspetiva a longo prazo, realizar um investimento em serviços essenciais para o tratamento do cancro, poderia evitar 7.3 milhões de mortes por cancro entre 2020 e 2030, e comutativamente, resultar em ganhos para o sistema de saúde e benefícios a nível económico para o país e para os próprios doentes (13).

Nos ensaios clínicos oncológicos, para além de muitas outras características, as fases I e III destes ensaios ocorrem de forma diferente relativamente aos ensaios de outras áreas terapêuticas. Os ensaios de fase I, como explicado anteriormente, por norma ocorrem em indivíduos saudáveis, porém no caso da oncologia, devido ao potencial de toxicidade dos medicamentos oncológicos ser elevado, estes são administrados logo nesta fase apenas a doentes oncológicos. Nos ensaios clínicos oncológicos de Fase III, a dose

administrada ao participante pode variar de acordo com as orientações médicas e com o protocolo do estudo, o que não acontece nos ensaios clínicos de outras áreas terapêuticas, em que a dose administrada é fixa desde o início do estudo (12).

O recrutamento é uma fase dos ensaios clínicos muito importante e que por vezes se torna difícil devido a barreiras existentes, principalmente em ensaios oncológicos. Uma das barreiras são os critérios de elegibilidade, que por serem restritos e muito específicos levam à exclusão de certas populações de doentes, sendo uma das razões para a grande diferença do número de doentes que se encontram a participar no ensaio, comparativamente ao número de doentes que estão a ser tratados na prática clínica normal (9). Estes critérios de elegibilidade são constituídos por critérios de inclusão que indicam, por exemplo, tratamentos prévios que tenham sido realizados que possam ser incluídos, o estadió da doença e o intervalo de valores laboratoriais que são aceitáveis. Os critérios de exclusão indicam, por exemplo, qual a medicação que o participante não está autorizado a tomar e comorbidades que não sejam permitidas.

Por vezes, a dificuldade dos doentes e dos próprios investigadores em lidar com a incerteza associada à participação em ensaios clínicos contribui para a baixa taxa de recrutamento. Esta incerteza pode estar relacionada com a dificuldade em avaliar a relação risco-benefício do ensaio, dificultando todo o processo da assinatura do consentimento informado (9). De acordo com alguns estudos, o recrutamento para os ensaios clínicos é de apenas 8%, devido também à falta de compreensão ou sensibilização dos doentes para a investigação clínica (14). Contudo, a investigação clínica tem ultrapassado as barreiras existentes tornando o recrutamento mais eficaz.

1.1.3 Populações Vulneráveis

De acordo com a Declaração de Helsínquia, são considerados vulneráveis indivíduos ou grupos de indivíduos que têm uma maior probabilidade de serem lesados ou de incorrer em danos adicionais, e que, neste contexto, necessitam de proteção especificamente dirigida. Assim, só ocorrem ensaios clínicos nestas populações caso não possam realizadas num grupo não-vulnerável, e se esse ensaio der resposta a prioridades e necessidades de saúde dos grupos vulneráveis. Desta forma beneficiam dos tratamentos se forem obtidos resultados positivos (4). São consideradas populações vulneráveis as mulheres grávidas e que se encontrem a amamentar, crianças, população geriátrica, prisioneiros e pessoas desfavorecidas, tanto nível económico como educacional (4).

Relativamente à população pediátrica, a sua composição corporal e os seus processos metabólicos vão se alterando à medida que as crianças se desenvolvem, o que resulta em diferenças na segurança e eficácia dos medicamentos (15). Deste modo, é necessário assegurar que estes doentes têm acesso a medicamentos apropriados, visto que

não se justifica o ajuste de dose de medicamentos para adultos nas crianças (15). Um dos métodos utilizados nos ensaios clínicos nesta população é o uso de anestesia local em procedimentos invasivos, diminuindo assim a desconforto associado.

Devido ao aumento do número de idosos e a problemas de saúde complexos que se desenvolvem com a idade, a população geriátrica representa um desafio significativo para o sistema de saúde. As doenças que esta população apresenta, por várias razões, tornam-se mais complicadas de tratar devido ao risco elevado de apresentar diversas comorbidades, à presença de alterações fisiológicas, devido ao envelhecimento, à heterogeneidade significativa do seu estado de saúde e à comunicação inconsistente de sintomas (15). Devido às razões apresentadas e também pela prevalência da toma de vários medicamentos pode ocorrer um aumento do risco de eventos adversos (15). Adicionalmente, para além das necessidades médicas, os indivíduos desta população encontram-se muitas vezes isolados socialmente, e a prestação adequada de cuidados de saúde requer a prestação de serviços de apoio (16).

A população geriátrica representa a maior proporção de indivíduos com cancro, porém estão desproporcionadamente sub-representados em muitas áreas dos serviços oncológicos. De forma a compreender como se deve administrar corretamente um tratamento para o cancro, e aumentar a utilização destes serviços, é necessário que se realizem ensaios clínicos com a adequada representação desta população (16). Contudo, como estes doentes não se encontram bem representados nos ensaios clínicos oncológicos, dificilmente se consegue determinar o melhor tratamento para esta população (16).

A sub-representação dos idosos não se restringe a um só local, sexo ou tumor, sendo um problema universal para qualquer ensaio clínico. Sabendo que a maior parte dos ensaios oncológicos excluí a participação de indivíduos com anomalias hematológicas, hepáticas, renais ou cardíacas, doenças como hipertensão, doenças hematológicas ou anomalias a nível pulmonar resultaram em 8.6%, 14.1% e 9.3% de menos inscrições destes doentes, respetivamente, em ensaios clínicos que ocorreram no *National Cancer Institute* (NCI) entre 1997 e 2000 (16). Os protocolos dos estudos já não limitam a idade máxima para poder ser elegível, porém mais de 80% dos ensaios clínicos exigiam que os participantes fossem capazes de trabalhar ou realizar as atividades diárias (16). Verificou-se que, ensaios em que eram excluídos doentes com dificuldades a nível funcional leve ou moderado tinham uma proporção de menos 22% de idosos quando comparados a ensaios em que estes não eram excluídos (16).

As barreiras mencionadas pelos médicos para não serem considerados indivíduos idosos no recrutamento são questões como as comorbidades associadas e a toxicidade do tratamento. Também foram mencionadas questões como falta de apoio em casa para gerir

os possíveis efeitos secundários, necessidades de transporte, dificuldade do participante em entender o ensaio, não serem elegíveis e a esperança de vida de alguns doentes ser demasiado curta para justificar a participação em ensaios clínicos, entre outras (16).

Normalmente, um dos pontos mencionados para a exclusão de indivíduos da população geriátrica relaciona-se com questões de segurança uma vez que os investigadores necessitam de preservar a saúde desta população vulnerável. Assim, na sua conceção, os protocolos do estudo em ensaios oncológicos devem ser orientados de forma a otimizar o recrutamento destes doentes (16). Devem ser utilizadas metodologias diferentes de modo a determinar o estado de desempenho mais apropriado e assim, determinar um quadro preciso da saúde em geral, relacionando com possíveis consequências que possam ter devido ao tratamento oncológico (16).

Conclui-se que existem diversas razões que explicam o menor número de participantes idosos nos ensaios clínicos, porém realizar pequenas alterações em certos pontos mencionados seria suficiente para ultrapassar algumas barreiras. Ao sermos capazes de aumentar a participação de indivíduos desta população em ensaios clínicos, conseguimos obter mais conhecimento na forma como os devemos tratar e assim ter um impacto na morbilidade e mortalidade relacionadas com a oncologia nesta população em expansão (16).

1.1.4 Impacto da COVID-19 nos Ensaio Clínicos em Oncologia

1.1.4.1 Impacto da COVID-19 na saúde dos doentes oncológicos

A pandemia de Covid-19, provocada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) teve um grande impacto nos cuidados de saúde em Portugal e no Mundo, afetando particularmente doentes oncológicos. Os doentes oncológicos são considerados doentes de risco para a COVID-19 (maior vulnerabilidade e elevado risco de contágio), independentemente de estarem em fase ativa ou serem sobreviventes (17). Este contexto pandémico introduziu desafios adicionais para os responsáveis pelo tratamento dos doentes oncológicos, uma vez que para além de garantirem o acesso ao tratamento médico necessário e ensaios clínicos, estes profissionais foram obrigados a focarem-se na redução da exposição dos seus pacientes e respetivos cuidadores ao SARS-CoV-2 (18).

1.1.4.2 Impacto da COVID-19 no tratamento do cancro

O atual contexto pandémico obrigou as entidades de saúde a focar os seus profissionais de saúde e recursos no combate à COVID-19 o que resultou na suspensão de rastreios oncológicos em vários países, tais como Irlanda, País de Gales, Inglaterra e Estados- Unidos (19). Estima-se que em Portugal, Devido à redução dos rastreios oncológicos, mais de mil cancros do colo do útero, da mama, do colo do colo-rectal, entre

outros, ficaram por diagnosticar em 2020 (20). Ainda no âmbito do diagnóstico, exames como endoscopias e colonoscopias foram suspensos, principalmente no pico da pandemia, devido à sua natureza potenciar a transmissão do vírus, e substituídos por métodos de diagnóstico não invasivos (por exemplo, Tomografia Computorizada) (19).

Adicionalmente, verificaram-se interferências ao nível das cirurgias oncológicas, resultando no adiamento de diversas. Num estudo que envolveu 61 países, incluindo Portugal, verificou-se que, durante o confinamento total que ocorreu na 1ª fase da pandemia, 1 em cada 7 doentes oncológicos não foi submetido a cirurgias que poderiam salvar vidas (21). Neste contexto, várias instituições optaram por modalidades terapêuticas como quimioterapia neoadjuvante, radioterapia ou terapia hormonal durante o adiamento das cirurgias. No entanto estas decisões podem resultar num agravamento da doença (19). De modo a apoiar os profissionais de saúde, nestas tomadas de decisão, várias entidades como a Ordem dos médicos e a Sociedade Portuguesa de Oncologia, emitiram recomendações relativamente às cirurgias oncológicas em contexto pandémico (22,23). De modo a mitigar o impacto na prestação de cuidados de saúde oncológicos diversos países, como a Inglaterra e a Itália, optaram por criar instalações livres de COVID-19, idealmente localizadas em locais distintos de hospitais onde decorrem tratamentos intensivos à COVID-19 (19). Na impossibilidade de criar instalações separadas geograficamente, poder-se-ia adotar um modelo misto com acesso dedicado e admissão de doentes oncológicos. Em ambos os modelos os serviços de saúde deveriam ser prestados por um grupo fixo de funcionários de modo a reduzir o risco de exposição e transmissão de SARS-CoV-2. Adicionalmente, os pacientes deveriam ser testados regularmente só podendo ser admitidos doentes, com teste negativo, sem sintomas da doença COVID-19 que tenham estado em isolamento entre 7 e 14 dias (19). Seria também crucial criar um sistema de testagem de funcionários e um sistema de triagem de modo atender os doentes oncológicos, cujas cirurgias foram adiadas, por ordem de prioridade. Sendo para isso necessárias monitorizações da lista de espera e contacto remoto com os pacientes de modo a determinar a sua prioridade (19).

A pandemia de COVID-19 também impactou negativamente as terapêuticas sistémicas. Modalidades terapêuticas presenciais como a quimioterapia potenciam a exposição dos pacientes ao novo coronavírus e, conseqüentemente, aumentam o risco de infeção. Nestas situações, os médicos necessitam de discutir com o paciente e realizar uma avaliação risco-benefício, uma vez que, em alguns casos a quimioterapia pode ser crucial para a sobrevivência do doente, e deve, portanto, ser continuada, e noutros casos, como em cuidados paliativos, a quimioterapia não é igualmente crucial, podendo ser adiada indefinidamente ou substituído por outro tratamento alternativo (19).

Por fim, os cuidados de saúde em curso também foram afetados, tendo em conta que a Sociedade Europeia de Oncologia Médica, no âmbito da pandemia, reclassificou o acompanhamento dos doentes oncológicos como baixo ou média prioridade, dependendo do risco de recidiva, o que pode resultar num agravamento da doença a longo prazo. Adicionalmente as consultas presenciais foram reduzidas, ocorrendo uma transição para telemedicina (19). Todas estas adaptações são, de facto, importantes, no entanto não permitem um acompanhamento mais cuidado, podendo dar origem a falhas na deteção de sintomas de recorrência, falhas no planeamento ou coordenação de cuidados paliativos (19). Adicionalmente para além da procura por psicólogos nesta fase ser maior, este contexto pandémico, não permite um acompanhamento psicológico mais prestativo aquando da receção de um diagnóstico e tratamento. Vários profissionais já se adaptaram e fazem acompanhamento online, no entanto alguns grupos podem ter dificuldades devido à ausência de competências digitais (19).

Concluindo, além dos riscos associados à infeção pelo SARS-CoV-2, o diagnóstico tardio e as interferências na qualidade da prestação de cuidados de saúde, podem potencialmente ter um maior impacto nos doentes oncológicos. É, portanto, crucial que as entidades envolvidas nos cuidados de saúde destes doentes, atuem de modo a mitigar o impacto negativo da pandemia (19).

1.1.4.3 Impacto da COVID-19 em ensaios clínicos oncológicos

Para além do diagnóstico, do tratamento e dos cuidados de saúde, os ensaios clínicos têm sido uma área da investigação clínica particularmente afetada pela COVID-19. De acordo com o Cancer Research Institute (CRI) 1,130 ensaios clínicos foram interrompidos (suspensos, encerrados ou cancelados) devido à pandemia de COVID-19 (24).

Os ensaios clínicos oncológicos representam um subgrupo importante, devido não só à natureza potencialmente fatal da doença, mas também ao facto destes estudos com intervenção poderem representar a melhor, ou até mesmo a única, opção para doentes oncológicos com poucas ou nenhuma opções de tratamento. No entanto, em seguimento do que já foi referido anteriormente, este subgrupo foi bastante afetado pela pandemia de COVID-19. Em 2020, apenas entre março e abril mais de 200 ensaios clínicos oncológicos foram suspensos, tendo o pico de ensaios clínicos oncológicos interrompidos sido atingido em maio de 2020 (25).

Em 2020, Upadhya et al. realizaram uma investigação com o intuito de compreender como a atual crise pandémica estava a afetar a gestão de ensaios clínicos a decorrer e o planeamento de ensaios clínicos futuros. Neste estudo, entre 23 de março e 3 de abril de 2020, 36 investigadores foram entrevistados pelo CRI e pelo IQVIA.

Separadamente, com o intuito de identificar os principais riscos que podem impactar os ensaios clínicos, a IQVIA selecionou e, subsequentemente, analisou um subconjunto dos seus ensaios clínicos (n> 200). De acordo com os resultados obtidos, à data do inquérito, a pandemia de Covid-19 afetou negativamente o recrutamento de participantes para ensaios clínicos oncológicos. A Europa e os Estados Unidos foram particularmente afetados, sendo que apenas 14% e 20%, respetivamente, dos centros de estudos clínicos destas regiões, mantiveram as taxas normais de recrutamento. Em centros com ensaios clínicos a decorrer, mas com uma menor taxa de inscrição, o tratamento médico e o tipo de terapia (incluindo via de administração) foram identificados como fatores com maior impacto no recrutamento de participantes. Adicionalmente, independentemente da complexidade e do desenho dos ensaios, neste contexto pandémico, de acordo com os investigadores entrevistados, as análises risco-benefício foram fundamentais. Os entrevistados também revelaram preocupações relativamente à segurança dos participantes e potencial escassez de recursos (25).

À semelhança do que foi observado nas respostas deste inquérito relativamente a estudos a decorrer, o tratamento médico e o tipo de terapia (Incluindo via de administração) foram considerados, pontos chave a ter em conta em ensaios clínicos futuros. Adicionalmente, os investigadores revelaram uma preferência relativamente às terapias orais em detrimento das terapias que requerem administração intravenosa, uma vez que, a medicação oral poderia ser enviada para a residência dos participantes de modo que estes se pudessem autoadministrar (25).

O modo como os investigadores estavam a lidar com os novos regulamentos e barreiras operacionais, em pleno contexto pandémico, foi também avaliado. Aproximadamente 60% dos investigadores entrevistados afirmaram que a pandemia COVID-19 teve um impacto moderado ou alto nas visitas dos participantes ao centro (atrasos ou cancelamentos). Adicionalmente, cerca de 80% dos inquiridos anteciparam que desvios ao protocolo iriam consequentemente, resultar em *queries* não resolvidas (Ex: dados relativamente à visita do paciente). Além vários dos investigadores inquiridos, reuniram com o seu comité de ética, focando-se nas áreas de: (1) segurança da equipa médica, (2) desvios aos protocolos e, (3) administração do medicamento em estudo (25).

Os investigadores relataram a introdução (ou planeamento da introdução) de serviços tecnológicos como, por exemplo, visitas dos participantes através de telemedicina, monitorização virtual dos dados e documentação do estudo, de modo a minimizar as visitas presenciais de monitorização e de participantes, evitando a potencial exposição e disseminação viral, e consequentemente, mitigando desafios operacionais. Além disso alguns investigadores relataram ter evitado os regimes de tratamento com

imunossupressores. Adicionalmente, O envio de medicamentos orais diretamente para os participantes foi também uma das estratégias relatadas (25).

Finalmente, através da análise a um subconjunto dos seus ensaios clínicos oncológicos (n <200) a IQVIA identificou atrasos em pontos-chave como a ativação do centro, o recrutamento, as visitas de participantes e recolha de dados, como sendo o fator de risco mais reportado associado à pandemia COVID-19 (25)

Adicionalmente, um estudo verificou que é mais provável que os pacientes com cancro não considerem a participação num ensaio clínico, enquanto o nº de infetados pelo novo coronavírus for elevado (26).

1.1.4.4 Impacto da Covid-19 na condição clínica dos doentes oncológicos

A COVID-19, provocada pelo SARS-CoV-2, afeta cada indivíduo de formas diferentes. Sendo que a manifestação clínica pode ser inexistente (assintomáticos) ou variar em gravidade, desde febre, tosse, cansaço, dor de garganta, e cansaço, nos casos mais leves, até pneumonia grave, síndrome respiratória aguda grave, septicémia, choque séptico e possível morte, nos casos mais graves (27). Neste contexto prestar cuidados de saúde a imunocomprometidos e doentes oncológicos revelou-se particularmente desafiante.

Liang et al., realizaram um estudo, na china, em que analisaram o risco de doença severa em doentes oncológicos, em caso de infeção pelo SARS-CoV-2, e verificaram que os doentes oncológicos com COVID-19 eram 3,5 vezes mais suscetíveis a necessitarem de ventilação mecânica ou admissão na Unidade de Cuidados intensivos comparativamente à população em geral (28).

A interação do SARS-CoV-2 com o sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através da enzima de conversão da angiotensina-2 (ECA2) é um fator-chave na infeção pelo SARS-CoV-2 (29). Grande parte dos doentes oncológicos tem uma expressão de ECA2 mais elevada, tendo em conta que o envelhecimento é um fator de risco para o cancro, um quarto dos novos casos de cancro são diagnosticados em indivíduos com idades compreendidas entre 65 e 74 anos e que os níveis de ECA2 tendem a aumentar com a idade. Consequentemente, doentes oncológicos em idades avançadas, devido também a comorbidades, têm um risco mais elevado de manifestarem sintomas adversos em caso em caso de infeção COVID-19 (29,30).

Contudo, embora o risco de doença grave e morte em caso de infeção pelo novo coronavírus seja elevado, de acordo com as evidências atuais, os doentes oncológicos apresentam sintomas semelhantes aos da população em geral (29). Note-se que um doente em tratamento contra o cancro ou prestes a iniciar o mesmo, não necessita, obrigatoriamente, de interromper ou adiar o tratamento em caso de infeção pelo SARS-

CoV-2, uma vez que deve ser tomada uma decisão adequada a cada caso, de acordo com a manifestação clínica e o tipo de tratamento oncológico. Por exemplo, existem terapias que interferem com a imunidade do doente e nesses casos deve-se suspender o tratamento durante o período de infecção. No entanto, em casos que envolvem tratamento com imunostimulantes não se justifica essa suspensão (31).

Adicionalmente, embora seja recomendada a intervenção imediata em casos de infecção pelo SARS-CoV-2, devido ao risco acrescido, o tratamento contra a COVID-19 para pacientes com cancro não é necessariamente diferente da população em geral (29).

1.1.4.5 Vacinar ou não vacinar doentes oncológicos contra a COVID-19?

Desde o início da pandemia até ao momento, foram desenvolvidas várias vacinas contra o SARS-CoV-2. Até à data de 23/10/2021 foram aprovadas pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA- *European Medicines Agency*) as vacinas das empresas “BioNTech|Pfizer”, “Moderna”, “AstraZeneca” e “Johnson & Johnson/Janssen Pharmaceuticals”. Sendo que a vacinas das empresas CureVac, Sanofi-GSK e Novavax se encontram sob exame contínuo da EMA (32).

No entanto, a maioria dos ensaios clínicos com vacinas COVID-19 excluiu pacientes com doenças malignas ativas e, conseqüentemente, a informação disponível sobre a segurança, tolerabilidade e eficácia das vacinas em doentes oncológicos é, atualmente, reduzida. Contudo, considerando que os doentes oncológicos, apresentam um risco acrescido para desenvolver uma forma grave ou mesmo letal de COVID-19, em caso de infecção pelo vírus SARS-CoV-2, numa avaliação risco-benefício, os benefícios da vacinação, provavelmente, são superiores aos riscos de efeitos adversos relacionados com a administração da vacina (31).

De acordo com o estudo de Desay et al. é recomendada a vacinação de pacientes com cancro em geral, inclusive doentes oncológicos que se encontrem a participar em ensaios clínicos (31). No entanto deve ser realizada uma avaliação individual de cada caso de forma a determinar o melhor timing para administração da vacina. De acordo com recomendações internacionais, em doentes em tratamento com quimioterapia é recomendado que administração da vacina ocorra entre dois ciclos de terapia. No entanto doentes com cancro da mama e da próstata, não necessitam de interromper o tratamento, uma vez que os tratamentos de hormonoterapia não interferem com a vacinação. Adicionalmente imunoterapias (estimulam o sistema imunitário) e radioterapias também podem ser articuladas com a vacinação. Não obstante é importante reforçar que cada caso deve ser avaliado de forma individual (33).

No entanto, de acordo com um estudo desenvolvido pelo Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca (HFF), em parceria com o Instituto Gulbenkian de Ciência (IGC) as vacinas

anti-SARS-CoV-2 não são tão eficazes em doentes oncológicos como em indivíduos saudáveis. Os resultados preliminares deste estudo indicaram também que a eficácia varia de acordo com o tipo de vacina e o tratamento oncológico a que o doente é sujeito. Este estudo indica que vacinas de mRNA têm, aparentemente, uma maior eficácia nos doentes oncológicos. Dos doentes com cancro que foram inoculados com as vacinas de mRNA, “Moderna” ou “Pfizer/BioNTech”, 90.5% apresentaram anticorpos contra o SARS-CoV-2 três semanas após a vacinação completa. Enquanto, dos doentes com cancro que receberam as vacinas de adenovírus, da “AstraZeneca” ou da “Jansen”, apenas 65% desenvolveram imunidade contra a COVID-19 (34).

Adicionalmente, os doentes com doenças malignas ativas constituem uma população envelhecida com resposta imunológica comprometida e necessitam de se deslocar várias vezes aos serviços de saúde, não só para consultas, mas também para realizar os tratamentos. Por estes motivos devem ser considerados prioritários na vacinação. No entanto doentes com tumores hematológicos, com doença metastática e com cancro do pulmão devem ser considerados os mais prioritários (35)

Concluindo, as vacinas aprovadas e autorizadas devem ser consideradas um tratamento standard para doentes oncológicos, incluindo os que estão atualmente inscritos em ensaios clínicos (31). Em situações em que investigador principal ou subinvestigador considerarem que a administração da vacina não é segura, esta não deve ser administrada. Adicionalmente o acesso à vacinação não deve interferir com o acesso a ensaios clínicos, uma vez que nos cuidados de saúde de um doente oncológico deve estar incluída a sua vacinação, e esta não deve ser um impedimento para a participação em ensaios clínicos (31).

1.1.4.6 Futuro dos ensaios oncológicos após a pandemia de COVID-19

A pandemia COVID-19 teve um impacto brutal a nível mundial e vai deixar muitas marcas físicas e psicológicas. No entanto, o ser humano é resiliente e adapta-se perante adversidades, o que se verificou nos esforços conjuntos para erradicar o novo coronavírus. De referir, que apesar do impacto negativo desta pandemia, também ficaram ensinamentos que nos podem ajudar melhorar a nossa prática clínica.

Com esta pandemia foi possível perceber que: [1] a investigação clínica necessita de ser potenciada ao máximo de modo a que se possam obter resultados significativos; [2] os marcadores substitutivos de doença (*Surrogate endpoints*) não validados nunca devem substituir a sobrevivência e a qualidade de vida como marcadores clínicos relevantes e significativos em ensaios clínicos randomizado; [3] os desenhos de estudo adaptativos (por exemplo, I-SPY-2) aumentam a eficiência do ensaio, reduzindo o número de participantes e o tempo necessário para avaliar um medicamento; [4] a redundância pode ser reduzida

através da partilha de métodos, resultados e protocolos clínicos e não clínicos dentro da comunidade da investigação clínica; [5] o desenvolvimento de medicamentos genéricos que não assegurem a melhoria do índice terapêutico não devem ser promovidos; [6] apesar dos progressos, os ensaios clínicos continuam muito burocráticos (por exemplo utilização de assinatura à mão, em vez de assinatura digital); [7] através da criação de bases de dados *online* que contém a informação necessária ao estudo, evitam-se pedidos em duplicado por parte dos promotores; e [8] em alguns casos, o acompanhamento através de consultas de telemedicina e exames realizados ao sangue pode ser suficiente, possibilitando não só poupar em gastos mas também evitar a exposição do paciente (36).

Adicionalmente a pandemia abriu caminho para a descentralização, uma vez que obrigou os profissionais de saúde a adaptarem-se às novas tecnologias e ao digital, desde interações académicas virtuais; discussões, em equipas multidisciplinares, de casos de doentes oncológicos através de quadros remotos, à telemedicina (36). A telemedicina pode ser, inclusive, uma via de transição para ensaios clínicos virtuais, tornando obsoletos os ensaios clínicos atuais que têm custo elevado, acesso limitado e relativa sobrecarga sobre os participantes (37).

Apesar de todas as desvantagens a pandemia permitiu-nos, visitar práticas antigas e incorporar novas tecnologias, mas acima de tudo permitiu-nos evoluir e avançar em direção a uma investigação clínica mais eficiente através da qual obtemos os melhores resultados para os pacientes.

1.2 Instituição de Acolhimento – C.H.U.C, E.P.E

Desde 2011, após a criação do decreto-lei n.º 30/2011 de 2 de Março, que o C.H.U.C, E.P.E, integra os seguintes hospitais: Hospitais da Universidade de Coimbra, Hospital Geral (Covões), Hospital Pediátrico, Maternidade Bissaya Barreto, Maternidade Daniel de Matos e Hospital Sobral Cid (38).

O C.H.U.C, E.P.E é considerado uma instituição de referência tanto a nível nacional como internacional, proporcionando cuidados de saúde a toda a população da área de influência direta e também a todos os cidadãos nacionais/internacionais que a este recorrem. É uma instituição reconhecida pela sua excelência em algumas especialidades e técnicas, principalmente na área de cirurgia cardiorácica, oftalmologia, transplantes, queimados, entre outros (38).

Com elevados padrões de diferenciação clínica, técnica e científica, conjuntamente com o seu compromisso para a criação de conhecimento, o C.H.U.C coloca a investigação clínica como um processo prioritário de modo a alcançar o desenvolvimento e inovação em saúde. Assim, com mais de duas décadas a apoiar estudos clínicos, nomeadamente ensaios

clínicos de fase II e III apresenta-se como uma referência a nível nacional na investigação clínica (38).

A UID, como parte integrante da estrutura organizacional do C.H.U.C, E.P.E é responsável por prestar apoio e consulta ao Conselho de Administração. De modo a atingir uma investigação clínica de excelência, a atividade da UID assenta em 3 bases importantes: Investigação Clínica, Investigação de Translação e Projetos cofinanciados e Formação I&D (Investigação e Desenvolvimento). A UID presta apoio a todos os hospitais que integram o CHUC, E.P.E (38).

De forma a alcançar uma prática clínica cada vez melhor e reforçando as colaborações já existentes tanto a nível nacional como internacional, a UID promove não só uma gestão de todos os estudos clínicos e de investigação translacional no C.H.U.C, E.P.E, mas também o ensino e formação em conformidade com as melhores práticas em saúde. Esta unidade propicia também apoio aos estudos de iniciativa do investigador, o que beneficia os doentes, possibilitando-lhes acesso a possíveis tratamentos, diagnósticos inovadores e melhor qualidade de cuidados médicos. Além disso promove a aquisição de conhecimento da doença em si e, assim, favorece futuros doentes (38).



Figura 3 Percentagem de estudos clínicos, ensaios clínicos e estudos observacionais, no C.H.U.C, E.P.E em 2020/2021

O C.H.U.C, E.P.E nos anos de 2020 e 2021, apresentou uma maior percentagem de ensaios clínicos comparativamente aos estudos observacionais (Figura 3). É importante salientar que os estudos representados se encontram em diferentes fases de desenvolvimento. A área terapêutica, Oncologia, pode-se observar que representou 30% dos ensaios clínicos e 43% dos estudos observacionais que decorreram ao longo desse período, denotando o crescimento e importância da área (Figura 4 e 5).

■ Oncologia ■ Outras áreas terapêuticas

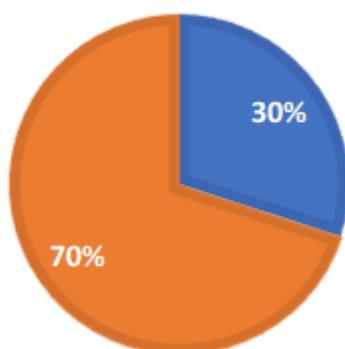


Figura 4 Percentagem de ensaios em Oncologia, no C.H.U.C, E.P.E em 2020/2021

A realização do estágio foi alternada entre dois locais, o Hospital Pediátrico e o

■ Oncologia ■ Outras áreas terapêuticas

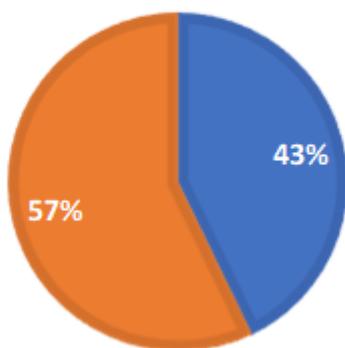


Figura 5 Percentagem de estudos observacionais em Oncologia, no C.H.U.C, E.P.E em 2020/2021

Hospital de Dia de Oncologia localizado no Edifício São Jerónimo, que apresenta condições para a realização de tratamentos oncológicos (quimioterapia, imunoterapia, radioterapia, entre outros).

1.3 Objetivos do Estágio

Os dois anos de aprendizagem no MEGIC, fomentaram a aquisição de competências na área da investigação clínica a um nível específico, através da abordagem aos princípios básicos de gestão, estatística, dispositivos médicos, comercialização de novos medicamentos, regulamentação ética e legal da investigação clínica e, também, sobre monitorização e coordenação de estudos clínicos. Foi também foco de estudo a investigação clínica em Portugal, e a organização do sistema nacional de saúde. No último ano de mestrado foi dada a oportunidade de realizar um estágio, o que permitiu colocar em prática todos os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do mestrado e,

simultaneamente, obter experiência prática suficiente para futuramente integrar o mercado de trabalho.

O estágio curricular foi realizado na área de Coordenação de Estudos Clínicos, sempre em ambiente hospitalar, permitindo o seguimento e gestão de toda a fase de um estudo clínico. Assim, o objetivo do estágio centrou-se no acompanhamento e desenvolvimento do maior número de atividades existentes como coordenador de estudos clínicos, desde a gestão de *feasibilities*; revisão de documentação e acompanhamento do processo de submissão de estudos clínicos; preparação e agendamento das visitas de monitorização e das visitas de participantes; verificação dos critérios de inclusão e exclusão; inserção de dados no *electronic Case Report Form* (eCRF); resolução de *queries*; relato de eventos adversos, eventos adversos graves e de especial interesse; gestão das despesas associadas aos doentes e também de todo o material dispensado para os ensaios clínicos; e manutenção do *Investigator Site File* (ISF).

Ao longo deste período de estágio foi possível adquirir autonomia na realização de todas as atividades propostas, chegando inclusive a apoiar diversos estudos clínicos em diferentes áreas, aprendendo também a lidar com as diversas responsabilidades que são características deste cargo, o que exigiu uma elevada organização pessoal de modo a conseguir gerir, conjuntamente, os vários estudos clínicos. O facto de ter tido a oportunidade de acompanhar vários estudos clínicos permitiu a realização de um vasto número de atividades.

II Descrição das atividades realizadas durante o estágio

O contacto inicial com estudos clínicos foi na área de Pediatria, que é uma área emergente de aposta da indústria farmacêutica mas, após uma reestruturação da equipa de coordenação da UID do C.H.U.C, E.P.E, foram alocados maioritariamente estudos clínicos oncológicos, de forma que grande parte do estágio se baseou, principalmente, na área de Oncologia Médica, diferenciando-se apenas nas áreas terapêuticas.

Devido à complexidade da área de Oncologia foi possível dividir o estágio em dois tipos de atividades: Conhecimento geral e Conhecimento Específico dos Estudos Clínicos. O estágio consistiu, inicialmente, em adquirir fundamentos básicos de forma a garantir a aquisição do conhecimento necessário, nomeadamente da área de oncologia e, a compreensão de aspetos intrínsecos e transversais à rotina de um coordenador de estudos clínicos. Posteriormente, encontra-se a descrição das atividades específicas realizadas enquanto estagiária no acompanhamento de todas as etapas do processo de estudos clínicos. Conjuntamente estas atividades permitiram atingir o conhecimento e experiência necessários, de modo a alcançar autonomia em todas as funções de coordenação.

2.1 Conhecimento Geral dos Estudos Clínicos

Ao longo do tempo a investigação clínica tem comprovado a sua importância e valor na sociedade. No estágio foi rápida a percepção que uma boa investigação clínica está associada a um bom centro de estudos clínicos e a bons investigadores. Porém, é também relevante que, para além da necessidade de condições materiais, o centro contenha recursos humanos suficientes para a realização de estudos clínicos. O coordenador de estudos clínicos é uma peça central da equipa de investigação, em todas as etapas de desenvolvimento do estudo e é quem fornece, maioritariamente, apoio aos investigadores.

A equipa de investigação é constituída pelo (s):

- Investigador Principal: que tem responsabilidades como, definir a equipa do estudo; participar na discussão do contrato financeiro e determinar as verbas para cada membro da equipa de investigação; auxiliar nos processos de submissão e aprovação do ensaios clínicos; informar devidamente o participante dos possíveis riscos e benefícios do ensaio; e notificar os eventos adversos. É também responsável por todos os acontecimentos que decorrerem durante o estudo;
- Subinvestigadores: que partilham essencialmente as mesmas funções que o investigador principal, relativamente à condução dos estudos clínicos. Têm a responsabilidade de informar o investigador principal e/ou o coordenador de estudos clínicos, sempre que verificarem a existência de incongruências;
- Enfermeiros: que realizam procedimentos de enfermagem como, avaliar e registar os sinais vitais e todos os dados clínicos exigidos pelo protocolo do estudo, e administração do medicamento do estudo. Adicionalmente têm a função de realizar os questionários de qualidade de vida com o participante do estudo, antes de qualquer procedimento;
- Farmacêuticos: que são responsáveis pela preparação do medicamento do estudo e pela contabilização, entrega ao participante e destruição do mesmo;
- Técnicos da patologia clínica: que são responsáveis pelo processamento das amostras biológicas locais e centrais, dos participantes dos ensaios clínicos. No caso de um ensaio clínico que seja exija, de acordo com o protocolo, o envio de amostras biológicas para o laboratório central, é da responsabilidade dos técnicos a marcação com a transportadora do ensaio e posterior envio e correto acondicionamento das mesmas;
- Coordenador de estudos clínicos: que têm funções como, a realização do agendamento e preparação das visitas dos doentes e o seu acompanhamento no

centro; a marcação dos exames complementares, exigidos por protocolo, com as entidades definidas no início do estudo; a inserção de dados no *eletronic Case Report Form* (eCRF) e resolução de *queries*; o agendamento e preparação das visitas de monitorização; participação em reuniões de Investigadores; reporte dos eventos adversos; e manutenção do *Investigator Site File* (ISF). É igualmente responsável por dar apoio à equipa de investigação, relativamente a atividades ou procedimentos relacionados com o estudo, e de assegurar que são cumpridas as Boas Práticas Clínicas e o protocolo do estudo.

Durante o percurso académico, no MEGIC, foi possível adquirir uma perceção geral da regulamentação aplicável à investigação clínica bem como as suas *guidelines*. Enquanto no estágio foi possível aprofundar conhecimentos em relação aos sistemas de classificação diariamente utilizados, tanto na prática clínica como nos estudos clínicos no C.H.U.C, E.P.E em Oncologia. Estes temas gerais estão desenvolvidos nesta secção.

2.1.1 Legislação Nacional

Ao longo do MEGIC denotou-se o quanto a legislação é fundamental na área de Investigação Clínica. Apesar de nas atividades realizadas ao longo do estágio não ocorrer uma ligação direta à sua legislação aplicável, verificou-se que é algo intrínseco para a realização de tarefas nos ensaios clínicos.

Atualmente, os ensaios clínicos em medicamentos para uso humano são regulados pela Lei nº 21/2014 de 16 de abril onde são estabelecidos termos específicos relativamente à condução dos ensaios clínicos e, também, dos que envolvem dispositivos médicos (39). Deve ser tido em atenção os prazos em relação às entidades reguladoras, como, no caso da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) para avaliação dos ensaios clínicos, em que o prazo é de 30 dias. Para a aprovação dos ensaios clínicos na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed) o prazo é, igualmente, de 30 dias (39).

A CEIC é uma entidade reguladora que tem como objetivo assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos estudos clínicos. Esta comissão, tendo em consideração a Portaria n.º 57/2005 de 20 de janeiro, avalia a relevância e conceção do protocolo de investigação, a disponibilidade dos recursos humanos e dos materiais do centro de investigação em questão, a avaliação do risco-benefício da intervenção entre outras questões de elevada importância. No final, transmite um parecer ético sobre os protocolos de investigação que lhe são submetidos (40).

Adicionalmente, o Decreto-lei nº102/2007 de 2 de abril constitui, detalhadamente, não só os princípios e diretrizes das BPC relativamente aos medicamentos experimentais

para uso humano, como também os requisitos aplicáveis às autoridades de fabrico ou importação desses produtos (41).

A Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd) é responsável pelo controlo e fiscalização do cumprimento do Regulamento Geral de Proteção de Dados (RGPD). A CNPD é regulamentada pela Lei Nacional nº 59/2019 de 8 de agosto, onde se encontram estabelecidas as regras relativamente à proteção de dados pessoais e do seu tratamento pelas autoridades competentes para efeitos de investigação, como se trata no caso dos estudos clínicos (42).

Todas as leis acima mencionadas são essenciais para a condução dos estudos clínicos em Portugal.

2.1.2 Boas Práticas Clínicas

Durante o estágio foi possível relembrar conceitos e especificações de diretrizes como o *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* e a Declaração de Helsínquia, que já tinham sido abordados no meu percurso académico.

A Declaração de Helsínquia documenta todos os princípios éticos fundamentais para a investigação clínica que deve ser seguida de forma a se obter uma correta condução dos estudos clínicos. Apesar de ser dirigida primeiramente aos médicos, é relevante que os outros membros da equipa de investigação também adotem estes princípios (4).

Embora todos os princípios enumerados neste documento sejam importantes, no seguimento da informação inframencionada, é de realçar os seguintes pontos:

- Os direitos e interesses dos participantes devem sempre prevalecer sobre o objetivo principal da investigação médica, gerar novo conhecimento (4);
- O participante de um estudo clínico, que se encontre no total domínio das suas capacidades, deve dar o seu consentimento de forma voluntária (4);
- Os ensaios clínicos apenas podem ser realizados caso os benefícios esperados superem os riscos expectáveis (4);
- Caso, na participação de um ensaio clínico, sejam causados danos ao participante este deve ser devidamente compensado, ou seja, deve ser assegurado indemnização e tratamentos adequados (4).

Na investigação clínica, como foi mencionado anteriormente, existem grupos/indivíduos vulneráveis, nomeadamente crianças e doentes oncológicos. Como é

descrito na Declaração de Helsínquia, só ocorrem ensaios clínicos nestes grupos quando tal é justificado e, de alguma forma, der resposta às prioridades e necessidades a nível de saúde do grupo em questão (4).

A ICH reúne as entidades reguladoras e a indústria farmacêutica, onde se discutem aspetos científicos e técnicos de produtos farmacêuticos, de forma a ocorrer uma harmonização a nível mundial no que concerne ao desenvolvimento e aprovação de medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade. Esta harmonização é conseguida através do desenvolvimento das diretrizes da ICH (43).

Ao longo de um ensaio clínico é importante considerar, principalmente, duas diretrizes: a Guideline ICH E8, que aborda considerações gerais para os ensaios clínicos e a Guideline ICH E6 (R2), que se refere às orientações sobre as Boas Práticas Clínicas, tornando-se um documento essencial pois descreve os princípios a serem seguidos na condução do ensaio clínico de forma a garantir que os participantes são protegidos (44,45). Para além das diretrizes acima apresentadas, existem outras orientações tais como, a ICH E7 para populações geriátricas e a E11 para crianças. Estas diretrizes têm considerações especificamente dirigidas para estes grupos vulneráveis (46,47).

A formação em Boas Práticas Clínicas (BPC) é um requisito para a realização de atividades em coordenação de estudos clínicos, deste modo foi necessário realizar uma formação *online* em BPC, que permitiu rever conhecimentos e obter no final um certificado (Anexo 1). A formação *online* realizada permitiu uma melhor compreensão do que são as BPC, os seus princípios básicos, a importância de realizar um estudo de acordo com as BPC e as responsabilidades do investigador principal.

2.1.3 *Interactive Web Response System - IWRS*

O *Interactive Web Response System*, também designado por IWRS, consiste num sistema de resposta interativa através da internet, que é utilizado para a realização de *screening*, randomizações e dispensa de medicação. Caso seja necessário, também se pode suspender o tratamento ou até mesmo descontinuar o doente através desta plataforma. Através do IWRS é possível obter informação relativa ao ensaio clínico, como os doentes incluídos, os lotes de medicação atribuídos, datas dos próximos tratamentos, entre outras informações que são partilhadas entre o Promotor e o Centro de estudos clínicos. Este sistema também pode ser utilizado para a gestão de kits do ensaio clínico e para a confirmação da receção do medicamento do estudo pelos farmacêuticos. No caso dos ensaios clínicos serem *blinded*, ou seja, não haver informação do braço de tratamento que o doente está a realizar, o investigador principal pode, caso se justifique, através desta plataforma, com a autorização do promotor, realizar um *unblinding*.

No decorrer estágio tive a oportunidade de trabalhar com este tipo de plataformas, como por exemplo, o Almac e o 4G. Devido às diferentes tarefas que se podem realizar através destas plataformas, que se diferenciam bastante umas das outras, é fundamental a sua compreensão para a condução dos estudos clínicos.

2.1.4 *Electronic Case Report Form* - eCRF

Como descrito na Guideline ICH E6 (R2), o *Case Report Form* (CRF) é um documento, que pode ser impresso ou eletrónico, que tem como objetivo o registo de todas as informações exigidas pelo protocolo do estudo, sobre cada participante, que devem ser reportados ao promotor, permitindo assim que este esteja em constante atualização acerca da informação clínica do estudo e se torne de fácil acesso (45). No estágio apenas foram utilizados os *electronic Case Report Forms*, também designados por eCRF. O eCRF é criado pelo promotor tendo em conta o desenho do estudo, o número de visitas, procedimentos e exames que os participantes vão realizar. Os coordenadores, o investigador principal e os subinvestigadores são os elementos da equipa que, por norma, têm acesso e colocam toda a informação exigida por protocolo.

Para inserir os dados no eCRF é necessário realizar uma formação no sistema de base de dados escolhido pelo promotor para o estudo. Como estagiária de coordenação de estudos clínicos de forma a poder aceder a estes sistemas tive que realizar uma formação *online*, nos sistemas Medidata Rave e Inform, para ficar qualificada e assim inserir os dados na plataforma. Após a formação foi possível obter um certificado (Anexo 2 e 3). Apesar dos sistemas serem adaptados a cada estudo clínico e ocorrer alguma diferença entre eles, a sua utilização é muito intuitiva.

Na secção 2.2.4 encontram-se descritas todas as atividades realizadas relacionadas com este tema.

2.1.5 Sistemas de Classificação

No contacto com estudos clínicos em Oncologia verifiquei que são utilizados diariamente pelos investigadores diversos sistemas de classificação. Apesar de não ser de carácter obrigatório o seu conhecimento, o entendimento desses sistemas são úteis, na recolha e registo dos dados dos participantes.

Os principais sistemas de classificação que aprendi no estágio foram: o estadió do cancro classificação TNM 8ª Edição, ECOG-PS, RECIST v1.1 e o C.T.C.A.E v5.0.

2.1.5.1 Estadió do Cancro - Classificação TNM 8ª Edição

O estadió do cancro é um sistema médico utilizado para classificar os tumores de acordo com a sua extensão e disseminação pelo organismo. Este sistema é utilizado de modo a organizar toda a informação referente ao cancro e desta forma facilitar a avaliação,

pelo médico, de possíveis tratamentos e do prognóstico. Normalmente, a estadios da doença menores estão associados melhores prognósticos (48). Estes sistemas encontram-se em constante atualização. Algumas patologias possuem os seus próprios sistemas.

No estágio, o sistema de classificação utilizado com maior regularidade foi o TNM que, como a maior parte destes sistemas, descreve três pontos importantes. O local do tumor primário (T) bem como o seu tamanho, a propagação do cancro (ou não), nos gânglios linfáticos próximos (N) e por último, a presença (ou não), de metástases (M). A definição do estadios do cancro é muito importante para os estudos clínicos em oncologia pois é um critério de elegibilidade para a entrada de um possível participante (49).

2.1.5.2 Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status – ECOG-PS

Nos ensaios clínicos oncológicos são regularmente utilizados critérios de forma a medir o impacto da doença no dia a dia do doente.

A escala *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG-PS) é a mais utilizada pelos médicos e investigadores para avaliação de como o desenvolvimento da doença possa estar a afetar a rotina diária do doente tal como, por exemplo, a sua capacidade de realizar a sua higiene diária e/ou a sua capacidade física como andar, trabalhar, etc. Esta escala é numerada entre 0 a 5, sendo que quando se trata de ECOG 0 indica que o doente tem capacidade de desempenhar todas as suas atividades diárias sem qualquer restrição (50).

Para além da escala acima descrita também são utilizadas outras escalas em contexto de ensaios clínicos como a de Karnofsky *Performance Status* (KPS) e a escala de Lansky. A escala de Karnofsky *Performance Status* (KPS), ao contrário da escala ECOG *Performance Status*, quanto maior for o valor maior é a capacidade do doente realizar as suas atividades diárias. A escala de Lansky tem o mesmo objetivo que a escala de KPS porém é aplicada a pessoas com menos de 16 anos (50). De forma a facilitar o entendimento das escalas mencionadas apresenta-se em seguida uma tabela onde é possível comparar cada uma.

Tabela 1: Escala ECOG Performance Status e Escala Karnofsky Performance Status (Adaptado de (50))

<i>ECOG Performance Status</i>	<i>Karnofsky Performance Status</i>
<p>0 - Totalmente ativo, capaz de realizar sem restrição todas as atividades como previamente ao surgimento da doença.</p> <p>1 - Restrição à atividade física extenuante, mas capaz de realizar trabalho de natureza leve ou sedentário.</p> <p>2 - Capacidade para realizar as suas atividades de vida diária, mas sem capacidade de realizar atividades relacionadas com o trabalho; levantado mais de 50% das horas de vigília.</p> <p>3- Capacidade limitada para realizar as suas atividades diárias; confinado à cama ou cadeira mais de 50% das horas de vigília</p> <p>4- Completamente incapaz; incapacidade de realizar qualquer atividade de vida diária; Totalmente confinado à cama ou cadeira.</p> <p>5 – Morte</p>	<p>100 - Sem queixas; sem evidência de doença</p> <p>90 – Capacidade de continuar com a atividade normal; sinais ou sintomas de doença reduzidos</p> <p>80- Atividade normal com esforço; alguns sinais ou sintomas de doença</p> <p>70 - Capacidade para cuidar de si próprio; Incapacidade para continuar com a atividade normal ou para trabalhar ativamente</p> <p>60 - Necessidade ocasional de assistência, mas capacidade para tratar da maioria das necessidades pessoais</p> <p>50 - Necessidade considerável de assistência e cuidados médicos frequentes</p> <p>40 - Incapacidade; necessidade de cuidados e assistência especiais</p> <p>30 - Incapacidade severa; admissão hospitalar indicada embora morte não iminente</p> <p>20- Bastante doente; admissão hospitalar necessária; necessidade de tratamento de suporte</p> <p>10 - Moribundo; progressão rápida de processos fatais</p> <p>0 - Morte</p>

Os dados destas escalas são relevantes nos estudos clínicos visto que, podem ser um critério de elegibilidade, e uma forma de avaliar se o participante está a ser beneficiado clinicamente. Ao longo do estágio a escala mais utilizada foi a do *ECOG Performance Status*.

2.1.5.3 Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE v5.0

Para reportar corretamente os eventos adversos é utilizado regularmente nos estudos clínicos o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). De acordo com o CTCAE, um evento adverso é qualquer acontecimento desfavorável e não intencional, sintoma ou até doença que pode estar relacionado (ou não) com o tratamento ou procedimento médico (51). Neste documento podemos encontrar uma lista de todos os eventos adversos e os seus graus de severidade. Deste modo, CTCAE é utilizado pelos médicos como uma ajuda na classificação adequada dos eventos adversos e, posteriormente, na sua descrição nos processos clínicos dos doentes.

No CTCAE os eventos adversos estão descritos de acordo com certos critérios e encontram-se classificados conforme o seu grau de severidade numa escala entre 1 e 5. Se o evento adverso preencher determinadas características é considerado esse grau de severidade. A Tabela 2 mostra a classificação de acordo com o grau de severidade (51).

Atualmente, a última versão disponível é a versão 5.0, que foi a utilizada durante o estágio para introdução de dados em conformidade no eCRF, porém é necessário verificar a descrição da versão do CTCAE que está a ser utilizada no protocolo dos estudos clínicos. Foi estabelecido para 2022, pelo Instituto Nacional do Cancro (“National Cancer Institute”), a publicação da nova versão do CTCAE (versão 6.0) (51).

Tabela 2: Classificação de eventos adversos de acordo com o CTCAE

Grau	Classificação da Severidade
Grau 1	Evento ligeiro; evento assintomático ou com sintomas ligeiros, sem necessidade de intervenção
Grau 2	Evento moderado; intervenção mínima, local ou não invasiva indicada
Grau 3	Evento severo; evento clinicamente significativo, mas não imediatamente fatal
Grau 4	Evento potencialmente fatal, com necessidade de intervenção urgente
Grau 5	Morte relacionada com o evento adverso

2.1.5.4 Response evaluation criteria in solid tumors - RECIST v1.1

O *Response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST) foi inicialmente publicado em 2000 e desde aí não só investigadores, mas também, a própria indústria e autoridades

governamentais adotaram estes critérios para avaliar os resultados dos tratamentos. No entanto, como surgiram diversas questões ao longo dos anos foi necessário desenvolver uma atualização desta diretriz, e em 2009 foi publicado o RECIST versão 1.1 (52). Porém tal como mencionado pelo RECIST *Working Group*, o RECIST passa por contínuas validações e atualizações (53).

O RECIST descreve uma abordagem padrão na forma como são realizadas as medições do tumor sólido e também na avaliação de alterações no seu tamanho, para que seja possível a utilização desses dados em ensaios clínicos oncológicos, tanto em adultos como em crianças. Ou seja, é uma forma de conseguir avaliar se o doente oncológico está a reagir bem ao tratamento baseando-se no tamanho do tumor (52).

De forma a utilizar o RECIST, deve ser possível medir pelo menos um tumor através de um exame de imagem como, Raio-X, tomografia axial computadorizada (TAC) ou ressonância magnética nuclear. Este exame é um requisito para doentes de ensaios clínicos, que utilizam o RECIST, porque permite comparar todos os participantes dentro de um estudo e resultados entre estudos. Os tipos de resposta possíveis aos exames são resposta completa (CR), resposta parcial (PR), progressão de doença (PD) e doença estável (SD) (54).

No estágio, em ensaios clínicos oncológicos, foram regularmente mencionados os termos acima descritos. Estas avaliações, que se encontram descritas nos processos clínicos dos participantes, são parte fundamental pois, caso ocorra progressão de doença o participante é imediatamente retirado do estudo.

2..2 Conhecimento Específico dos Estudos Clínicos

Como estagiária de coordenação de estudos clínicos foi possível realizar as diversas tarefas que um coordenador de estudos clínicos exerce no seu dia a dia. Ao longo do ano, o grau de especificidade destas foi aumentando, bem como a autonomia na realização das mesmas.

Assim, nesta secção estão descritas todas as atividades desenvolvidas, no entanto devido às diferenças entre estudos observacionais e ensaios clínicos as atividades em cada um encontram-se divididas.

2.2.1 Estudos Observacionais – Fases de implementação e desenvolvimento

Os estudos observacionais também podem ser designados por estudos sem intervenção, que como o próprio nome indica, são estudos que não tem intervenção e que contemplam desta forma apenas uma parte observacional. Os dados para este tipo de

estudos são retirados através de questionários do estudo, processos clínicos e de exames laboratoriais e/ou de imagem.

Visto não se tratarem de estudos complexos, as tarefas realizadas foram igualmente simples, como a recolha de assinaturas e de currículos dos vários elementos da equipa do estudo, preparação dos dossiês dos participantes com os documentos essenciais como o Formulário do Consentimento Informado, os questionários do estudo, os relatórios dos exames realizados, o diário clínico, e também, caso fosse necessário para o estudo, a realização de documentos fonte como, por exemplo, o registo de enfermagem.

Neste estágio foi possível acompanhar 2 estudos observacionais da indústria farmacêutica em Pneumologia Oncológica. Na Tabela 3 encontram-se representados os estudos observacionais e as respetivas atividades realizadas em cada um.

Tabela3: Atividades realizadas no estágio curricular em estudos observacionais

Estudo	Iniciativa	Área Terapêutica	Fases de implementação e desenvolvimento								
			Exequibilidade / Qualificação	Submissão ao CA do CHUC	Screening de participantes	Randomização de participantes	Acompanhamento das visitas de participantes	Inserção de dados no eCRF	Acompanhamento de visitas de monitorização	Reporte de eventos adversos	
CHUC_EO1	Indústria Farmacêutica	Pneumologia Oncológica			X				X	X	X
CHUC_EO2	Indústria Farmacêutica	Pneumologia Oncológica			X				X	X	X

2.2.1.1 Submissão / Autorização

Os estudos observacionais da indústria farmacêutica são apresentados pelos promotores ao investigador principal através do envio de um resumo do estudo de modo a que este verifique se tem interesse. O investigador discute a proposta junto do coordenador de estudos clínicos de modo a verificar se não existem estudos competitivos na área em questão. Uma vez tomada a decisão de prosseguir, o monitor do estudo envia para o centro os dossiês de submissão.

Nestes estudos o processo de submissão é mais simples que nos ensaios clínicos, pois não é preciso reunir tanta documentação como, por exemplo, não é necessário a certificação de equipamentos visto que é um estudo sem intervenção. A equipa de investigação é mais reduzida do que nos ensaios clínicos visto que não é necessária intervenção e os procedimentos são mais simples.

Os estudos observacionais são submetidos à Comissão de Ética para a Saúde (CES) e ao Conselho de Administração (CA) do C.H.U.C. Os documentos necessários para realizar a submissão são a sinopse, em português, o protocolo do estudo, os Consentimentos Informados e o contrato financeiro. O dossiê de submissão também deve incluir o requerimento ao CA e à CES, autorização do diretor de serviço e o Curriculum Vitae (CV) do investigador principal. O coordenador revê o dossiê de forma a confirmar que tem toda a documentação requerida tanto pelo centro como pelo promotor e se as versões se encontram corretas. Uma vez obtida a aprovação do CA e da CES e todas as questões respondidas, o promotor faz o agendamento da SIV.

Não foi possível realizar as atividades relacionadas com a fase de submissão de estudos observacionais. No entanto após a explicação da coordenadora responsável do estágio foi possível perceber a sua dinâmica e o papel do coordenador de estudos clínicos nesta fase.

2.2.1.2 Visitas dos participantes

As visitas dos participantes de estudos observacionais são visitas que se baseiam na prática clínica normal. Estas visitas são normalmente consultas presenciais de acompanhamento do doente, de forma a avaliar o estado da doença. O doente já está a tomar um medicamento que se encontra inserido na sua medicação normal. Caso se adeque, o médico informa da possibilidade de um estudo clínico que está a decorrer e que faria sentido o doente participar. Após ter conhecimento de toda a informação, caso aceite entrar no estudo, procede-se à assinatura do Formulário do Consentimento Informado.

Após a entrada no estudo observacional, a cada visita que o doente faça que, permanece igual à prática clínica normal, para posterior recolha de dados pelo

coordenador de estudos clínicos, o investigador tem que descrever a visita no documento fonte, que deve ser logo impresso, datado e assinado. Este documento fonte é designado por diário clínico que seguidamente é recolhido pelo coordenador de forma a ser arquivado no dossiê do doente. Quando é requerido pelo estudo o preenchimento de questionários pelo participante, este tem a ajuda do coordenador e/ou das enfermeiras do estudo.

O dossiê do doente é fundamental que se mantenha atualizado com a toda a documentação correspondente do participante, não só para se colocar os dados no eCRF corretamente, mas também para que em futuras visitas de monitorização não ocorram desvios. O eCRF é preenchido de acordo com os dados facultados nos documentos fonte que tem que conter toda a informação clínica necessária dos participantes. É crucial ter em atenção as versões dos Formulários dos Consentimentos Informados pois surgem constantemente novas versões, devido a pequenas alterações do estudo em si e é necessário que tanto o doente como o investigador principal assinem a nova versão.

Durante o estágio, a principal tarefa desempenhada no acompanhamento destas visitas foi no sentido do preenchimento do eCRF. Quando ocorriam visitas de inclusão dos doentes, sendo visitas que seguem a prática clínica, o coordenador tinha como função principal verificar se são recolhidos todos os dados necessários de forma a evitar a falta destes e conseqüentemente adendas aos diários clínicos.

2.2.1.3 Visitas de Monitorização

Tal como nos ensaios clínicos, nos estudos observacionais, também se realizam visitas de monitorização, no entanto, devido ao facto de não se tratarem de estudos complexos, a periodicidade destas visitas é inferior. Com o mesmo objetivo, as visitas de monitorização têm o intuito de verificar a veracidade de todos os dados inseridos no eCRF comparando com os documentos fonte que se encontram no dossiê do doente.

Quando o estudo termina, é realizada uma visita de encerramento. Esta visita tem como objetivo confirmar a qualidade e integridade dos dados e também resolver últimas questões que possam estar pendentes. Após o encerramento, toda a documentação respetiva do estudo é arquivada por uma empresa externa contratada pelo C.H.U.C para arquivo.

2.2.2 Ensaios Clínicos – Fases de implementação e desenvolvimento

O C.H.U.C, tem um maior número de ensaios clínicos do que de estudos observacionais (Figura 3). Os ensaios clínicos são processos complexos e, deste modo, irei abordar primeiramente as suas diversas fases de desenvolvimento. Inicialmente, após a seleção do centro, temos a fase de qualificação e a fase de submissão do estudo. Quando o centro se encontra ativo, podemos iniciar o período de recrutamento. A fase de seguimento ocorre após o *screening* do primeiro participante e a sua randomização, e é nesta fase que se encontra maior variabilidade entre estudos clínicos. Por fim, a fase de encerramento ocorre quando já não se encontram participantes no estudo.

Durante o estágio foi possível acompanhar 12 ensaios clínicos, em diferentes fases de desenvolvimento, sendo que a fase de seguimento foi a mais acompanhada. Um coordenador de estudos clínicos, na sua rotina de trabalho diária, tem à sua responsabilidade diferentes estudos em diferentes fases o que obriga a que tenha uma elevada capacidade de organização para conseguir conciliar todos os processos, e para que estes estejam sempre em conformidade com o seu protocolo de estudo.

A Tabela 4 mostra os ensaios clínicos em que foi possível participar, divididos de acordo com a sua fase, área terapêutica e atividades realizadas. É de salientar a existência de estudos em que foi possível acompanhar diferentes fases do seu desenvolvimento.

Em seguida, estão abordadas mais detalhadamente, todas as fases de desenvolvimento, acima mencionadas, dos ensaios clínicos assim como as tarefas realizadas em cada uma delas.

Tabela 4: Atividades realizadas no estágio curricular em ensaios clínicos

Estudo	Fase do estudo	Área Terapêutica	Fases de implementação e desenvolvimento								
			Exequibilidade / Qualificação	Submissão ao CA do CHUC	Screening de participantes	Randomização de participantes	Acompanhamento das visitas de participantes	Inserção de dados no eCRF	Acompanhamento de visitas de monitorização	Reporte de eventos adversos	
CHUC_EC1	III	Medicina Interna	X	X							
CHUC_EC2	III	Dermatologia Oncológica	X	X	X	X					
CHUC_EC3	III	Pediatria							X	X	X
CHUC_EC4	III	Pediatria							X	X	X
CHUC_EC5	III	Pneumologia Oncológica						X	X	X	X
CHUC_EC6	III	Pneumologia Oncológica						X	X	X	X
CHUC_EC7	III	Pneumologia Oncológica						X	X	X	X
CHUC_EC8	III	Pneumologia Oncológica						X	X	X	X
CHUC_EC9	III	COVID-19	X	X							
CHUC_EC10	III	Hemato-Oncologia						X	X	X	X
CHUC_EC11	III	Hemato-Oncologia						X	X	X	X
CHUC_EC12	I/II	Hemato-Oncologia	X								

2.2.2.1 Fase de Exequibilidade / Qualificação

A fase inicial dos ensaios clínicos pode ser dividida em fase de exequibilidade e fase de qualificação. A fase de exequibilidade baseia-se no primeiro contacto entre promotores e o centro de estudos clínicos. O promotor tem a responsabilidade de identificar possíveis investigadores e selecionar potenciais centros de estudo. Este é um aspeto fundamental para alcançar o sucesso do estudo clínico e obter dados de qualidade.

Uma vez selecionado o investigador principal pelo promotor, este recebe por e-mail uma proposta de um estudo clínico, onde se encontra um resumo do protocolo para que o investigador verifique se tem interesse. É também enviado em anexo o Acordo de Confidencialidade, o *Confidencial Disclosure Agreement* (CDA), e se o investigador tiver interessado deve proceder à sua assinatura e envio de volta para o promotor. A assinatura deste documento obriga a que o investigador mantenha confidencial toda a informação que toma conhecimento acerca do estudo clínico.

Seguidamente, é recebido o questionário de exequibilidade também designado por *Feasibility*, com o intuito de avaliar o centro. São colocadas questões como, quais as condições do centro, a experiência do investigador principal na área do estudo, equipamentos disponíveis, o número de doentes elegíveis para o estudo e a existência de outros estudos clínicos no centro que possam ser competitivos. Normalmente, o coordenador auxilia o investigador na resposta ao questionário. Durante o estágio, foi possível assistir ao preenchimento de diversos questionários de exequibilidade sempre através de uma plataforma *online* que é fornecida pelo promotor.

De acordo com a informação colocada no *Feasibility* o promotor avalia o centro de estudos e após algumas semanas, este poderá receber uma visita de Qualificação. Esta visita serve para comprovar denominados pontos do questionário de exequibilidade como explicado em 2.2.3.1. Após a visita ao centro é necessário aguardar para saber se foi selecionado.

Nos ensaios clínicos, devido ao facto destes exigirem uma população mais restrita e determinados equipamentos comparativamente aos estudos observacionais, os promotores demoram algum tempo para proceder à sua avaliação pois têm que selecionar os centros com melhores condições para a realização do ensaio clínico. Foi possível perceber que o C.H.U.C é um centro que reúne, normalmente, todos os requisitos exigidos pelo promotor, pois ao longo do estágio, após as visitas de qualificação, o centro era selecionado.

2.2.2.2 Fase de Submissão

Posteriormente à seleção do centro ocorre a fase de submissão. Tanto os estudos observacionais como os ensaios clínicos requerem uma fase de submissão. A maior diferença é que os estudos observacionais são submetidos a entidades locais com a CES e o CA, enquanto que os ensaios clínicos são submetidos a entidades nacionais como o Infarmed e a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e também ao CA do centro. A submissão às entidades nacionais é realizado pelo promotor. No C.H.U.C, adicionalmente é submetido também à UID.

A fase de submissão do estudo ocorre após o centro ser informado pelo promotor que este foi selecionado. É posteriormente enviado pelo monitor, um pedido de envio de toda a documentação necessária para que o promotor possa proceder à submissão do estudo à CEIC e ao Infarmed. Simultaneamente, o coordenador reúne toda a documentação necessária para o dossiê de submissão ao CA/UID de forma a agilizar todo o processo, e assim diminuir o tempo de ativação do centro após a aprovação por parte das entidades nacionais.

A documentação normalmente exigida ao coordenador pelo monitor para a submissão é:

- Declaração das Condições do centro - documento onde se encontram especificados todos os serviços a participar no ensaio clínico, as atividades de cada um e os equipamentos que vão ser utilizados;
- Página de assinatura do protocolo;
- Brochura do Investigador;
- CV e Certificado de BPC do investigador principal e restantes elementos da equipa;
- Valores de referência do laboratório do centro;
- Certificação, acreditação ou outro documento válido do laboratório;
- Certificados de calibração de todo o equipamento a ser utilizado para o estudo;
- Verbas atribuídas aos elementos da equipa;

A documentação para o dossiê de submissão para o CA do CHUC, inclui:

- Parecer da CEIC;
- Autorização do Infarmed;
- Sinopse do protocolo em português;
- Brochura do Investigador;
- Formulário do Consentimento Informado;

- Declaração dos Serviços Farmacêuticos: documento onde se encontram nomeadas as suas responsabilidades e descrito o circuito do medicamento desde a sua receção, ao seu armazenamento, dispensa, devolução e destruição;
- Declaração do Diretor do Serviço: documento onde o diretor do serviço, referente à área do ensaio clínico, confirma estar em concordância com a realização de todos os procedimentos relativos ao ensaio clínico; também estão incluídos os elementos da equipa e as suas funções;
- CV do Investigador Principal;
- Requerimento de pedido de autorização dirigido ao CA;
- Contratos Financeiros Tripartidos;
- Protocolo assinado e datado pelo investigador principal;
- Seguro.

Ocorre, inicialmente, uma negociação do contrato financeiro pelas entidades envolvidas, ou seja, pelo Promotor, pelo CA do hospital e pelo investigador principal. Posteriormente, este é assinado por todas as partes envolvidas, sendo que cada uma fica com um exemplar. Este último passo pode demorar algum tempo a ser concluído. É da responsabilidade do investigador principal realizar a distribuição das verbas pelos membros da equipa de investigação da forma que entenda ser a mais justa.

2.2.2.3 Fase de Recrutamento

Após o processo de qualificação e de submissão do estudo no centro e a visita de início realizada, o centro encontra-se oficialmente apto para começar a fase de recrutamento de participantes.

Nesta fase os investigadores devem começar por identificar possíveis participantes, que podem ser identificados através das consultas realizadas no centro ou em outra instituição, ou através de outros médicos da especialidade. Se for considerado que o participante deve ser incluído no estudo, então o investigador deve informar o coordenador de estudos clínicos para que em conjunto sejam verificados os critérios de elegibilidade. O papel do coordenador nesta fase passa muito por prestar apoio ao investigador principal, tanto na pré-identificação dos participantes como no *screening*, de forma a agilizar todo este processo. No estágio verificou-se que os promotores, por vezes, facultam minutas do protocolo de forma a facilitar o acesso à informação, e assim, otimizar o processo de validação de critérios de inclusão e exclusão.

Após a identificação do doente e verificação do cumprimento de todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão, é dado ao participante, pelo investigador, o Consentimento Informado. Este documento contém toda a informação relativamente ao ensaio clínico a que está proposto, bem como os seus direitos. O investigador tem o dever

de explicar ao participante em que consiste o estudo, o tratamento, benefícios esperados e os riscos que são expectáveis. O participante se quiser, pode levar o consentimento informado para casa de modo a proceder a uma leitura mais cuidada e atenta e caso surjam algumas dúvidas o investigador tem o dever de as esclarecer.

Uma vez que o investigador confirme que o participante se encontra totalmente esclarecido em relação ao ensaio clínico procede-se à assinatura do consentimento informado por ambos, e cada uma das partes deverá ficar com um exemplar. Este momento deve ser depois registado no processo clínico do doente. Durante o estágio, devido às interrupções que ocorreram devido à pandemia Covid-19, não foi possível estar presente nesta fase. Seguidamente, o coordenador procede à marcação de todos os exames, procedimentos e análises necessárias para o *screening* do doente e informa o mesmo, posteriormente, das datas em que ficaram marcados.

O processo de recrutamento é considerado difícil e, por vezes, muito moroso. Isto deve-se aos tempos de aprovação e resposta do centro, que inevitavelmente, reduzem o período de recrutamento devido ao facto do centro ficar ativo para recrutar doentes mais tarde que em muitos outros países. O pouco tempo disponível que os investigadores/profissionais de saúde têm para dedicar à investigação clínica e até a referenciação dos doentes por parte de outros hospitais ser muito reduzida, prejudicam o processo de recrutamento. Relativamente ao recrutamento de participantes também se encontram alguns fatores que dificultam este processo como, a possibilidade de existirem estudos competitivos no centro e/ou os critérios de elegibilidade serem muito restritos. Por vezes, estes obstáculos podem levar ao incumprimento do número de doentes a que o centro se comprometeu. De forma a reduzir este risco os investigadores devem ser objetivos e realistas relativamente ao número de doentes que acham ser possível recrutar.

É importante mencionar que o Centro pode ter um recrutamento reduzido sem que esteja diretamente relacionado com o número de *screenings* realizados. Na hipótese de ter muitos *screenings*, mas que sejam *screenings failures*, a taxa de recrutamento é considerada reduzida na mesma. Quando se realizam os exames médicos, de forma a confirmar a elegibilidade, se os resultados não estiverem de acordo com o requerido nos critérios de inclusão e exclusão o participante é considerado *screening failure* e, não é randomizado. Isto pode acontecer devido à restrição dos critérios.

A fase de recrutamento denota um elevado grau de exigência para o coordenador de estudos clínicos, dada a necessidade de realizar diversos documentos auxiliares para que ocorra uma recolha completa dos dados que, posteriormente, são inseridos no eCRF. No estágio foram realizados documentos como, folhas de enfermagem com os dados necessários recolher por protocolo a cada visita e *checklists* onde se encontram descritos todos os procedimentos necessários realizar a cada visita, de modo a orientar a equipa de

investigação ao longo do ensaio clínico. Estes documentos são, posteriormente, arquivados nos dossiês do doente. Para a sua correta elaboração foi necessário tempo, o que muitas vezes devido à carga de trabalho de um coordenador de estudos clínicos faz com que seja uma tarefa complicada de realizar.

Também foi importante realizar um documento direcionado para o investigador principal tanto para a fase de recrutamento/*screening* como para as restantes fases dos ensaios clínicos. Apesar dos promotores, por vezes, facultarem *checklists*, na fase de *screening* dos possíveis participantes não se torna de fácil entendimento por parte dos investigadores, visto serem em inglês e estruturalmente complexas. Assim, tendo por base as *checklists* do promotor, foi elaborada uma mais simples e em português de forma a ser mais acessível e de rápida utilização pelos mesmos. De forma a auxiliar as fases de seguimento dos doentes foram realizados documentos com todas as questões relevantes de cada visita necessárias colocar no processo clínico do doente de modo a que posteriormente, não ocorram desvios ao protocolo.

2.2.2.3.1 *Screening*

Na visita de *screening*, depois do doente ter assinado o Consentimento Informado o coordenador de estudos clínicos insere, no sistema IWRS, o novo participante. Seguidamente, o sistema atribuí um número de *screening* ao doente de forma a ser identificado ao longo do estudo, tornando os dados confidenciais e assegurando a privacidade do participante.

No período de *screening*, normalmente, é necessário que o doente se desloque ao hospital várias vezes para realizar todos os exames e procedimentos exigidos pelo protocolo do ensaio clínico, de forma a confirmar todos os critérios de elegibilidade. Os procedimentos exigidos são, por exemplo, a recolha de amostras de sangue e/ou urina para análise central ou local, a realização do eletrocardiograma (ECG), ressonância magnética nuclear, tomografia axial computadorizada (TAC), Tomografia por Emissão de Positrões (PET) entre outros. Estes procedimentos são sempre realizados por membros da equipa delegados no início do estudo.

O investigador tem a responsabilidade de descrever no processo clínico do doente toda a informação relevante como, por exemplo, a história médica, medicação concomitante, dados demográficos e os resultados dos exames complementares realizados. No final de toda a informação estar descrita no diário clínico, é impresso, assinado e datado pelo investigador e entregue ao coordenador de estudos clínicos, que após colocar os dados no eCRF, arquiva no dossiê respetivo do doente.

É possível rever todos os critérios até à data estipulada de randomização. Caso se verifique que não é cumprido algum critério de inclusão e/ou tem algum critério de

exclusão, é considerado *screening failure* impossibilitando a sua participação no ensaio. Seja o participante um *screening failure* ou não, o investigador tem sempre que registar toda a informação relativa ao processo de *screening* no diário clínico do doente.

No estágio foi possível realizar a marcação dos diversos exames complementares, tendo sempre em atenção o período de tempo estipulado por protocolo, de modo a obter os resultados atempadamente e serem avaliados pelo investigador. Por exemplo, no ensaio clínico em Dermatologia Oncológica era exigido pelo promotor que os relatórios dos exames médicos, realizados no *screening*, fossem enviados para o monitor médico, através de uma plataforma *online*, permitindo que este realizasse a sua avaliação médica. Durante este processo eram esclarecidas dúvidas com o investigador principal e no final era decidido pelo promotor, com base nas avaliações realizadas, se o participante podia passar para a próxima fase do ensaio, a randomização. Foi por isso fundamental a calendarização de todos os exames e procedimentos atempadamente, de forma a que não ocorressem desvios ao protocolo relativamente ao cumprimento dos prazos. No entanto, podem ocorrer imprevistos, como o doente por algum motivo não realizar o exame médico na data previamente marcada e compete ao coordenador arranjar uma solução.

2.2.2.3.2 Randomização

A randomização ocorre após os critérios de elegibilidade serem confirmados, ou seja, posteriormente à visita de *screening*. Este processo consiste numa distribuição aleatória, através do sistema IWRS, para um dos braços de tratamento do estudo. A confirmação que o processo foi realizado com sucesso é recebido por e-mail, bem como o braço de tratamento em que o doente ficou.

Após a randomização, o participante pode iniciar o tratamento de acordo com o braço do estudo que lhe foi atribuído. O tratamento pode iniciar-se no dia da randomização ou numa data estipulada por protocolo. Em cada ciclo a que se atribuí medicação, é necessário o envio de uma prescrição da medicação do estudo devidamente preenchida e assinada pelo investigador ou sub-investigador. Seguidamente, esta é enviada para os serviços farmacêuticos, para que seja dispensada e preparada a medicação que, depois, é fornecida às enfermeiras do estudo para ser administrada ao doente. Existem ensaios clínicos que para além da medicação administrada no hospital os participantes podem ter que levar também outra medicação, para o domicílio, de acordo com o protocolo do estudo.

2.2.2.4 Fase de Seguimento

Como mencionado anteriormente, após a randomização o participante encontra-se apto para iniciar o tratamento.

Regularmente, as visitas de seguimento já se encontram com datas estipuladas no eCRF. No entanto, caso isto não se verifique, estas têm que ser agendadas de acordo com as *timelines* definidas no protocolo do estudo. Além do tratamento e da avaliação do estado de saúde do doente, estas visitas têm como objetivo a recolha da informação sobre a ocorrência ou não de eventos adversos. Caso não ocorra tratamento, pode ser feito o seguimento do doente através de chamadas telefónicas.

Esta pode ser considerada a fase mais morosa, ocupando grande parte do tempo do coordenador de estudos clínicos, sendo necessária uma boa gestão de tempo, principalmente quando a maioria dos ensaios do qual está encarregue se encontra nesta fase. No C.H.U.C, E.P.E, de modo a organizar as diferentes visitas de diversos ensaios foi realizado um planeamento das visitas. Durante o estágio foi necessário elaborar documentos fonte para as visitas dos doentes de cada ensaio. Uma vez que os procedimentos a serem realizados variam consoante a visita, foram elaborados documentos correspondentes a cada uma e adicionados, de seguida, aos dossiês do respetivo doente, facilitando o acesso à informação. Este método de organização é uma excelente ferramenta para o coordenador, visto que facilita a marcação dos procedimentos necessários por protocolo, reduzindo o número de deslocações do doente ao centro. É fornecido às enfermeiras delegadas para o estudo, um calendário com a marcação das datas dos próximos tratamentos e os respetivos procedimentos a serem realizados.

O acompanhamento dos doentes nas visitas ao centro é uma das muitas funções do coordenador. Desde a preparação da visita, o acompanhamento do doente e a inserção de dados, existem diversas tarefas associadas à visita do doente ao centro (Figura 6). No entanto, é importante salientar que as tarefas a serem realizadas pelo coordenador em cada visita vai depender dos procedimentos que se encontram definidos no protocolo do estudo.

Nos dias anteriores à visita, ocorre uma preparação prévia em que o coordenador revê as folhas que se encontram arquivadas no dossiê do doente relativamente à visita, confirmando os procedimentos que devem ser realizados e, são preenchidos os cabeçalhos com a visita correspondente, a data, o nome e o número do doente. Caso verifique ser necessário a realização de um exame médico, o coordenador contacta o doente de forma a relembrar as horas e os pré-requisitos exigidos para o exame. A equipa de investigação, nomeadamente, o investigador, os serviços farmacêuticos, as enfermeiras e os técnicos do laboratório, são igualmente informados da visita do doente e dos procedimentos que ocorram.

Previamente, é selecionado o *kit* correspondente à visita, onde se encontra todo o material de laboratório para a recolha de amostras biológicas que são necessárias enviar, posteriormente, para o laboratório central. Seguidamente, o coordenador e as enfermeiras

do estudo verificam se o *kit* se encontra completo, tendo em conta as amostras que vão ser recolhidas, e realizam o preenchimento das respetivas requisições de envio. Este processo ocorre sempre que é exigido pelo protocolo o envio de amostras para o laboratório central. Para que nunca ocorram falhas no *stock* dos *kits*, durante o estágio, foi realizado um inventário de todo o material fornecido pelos promotores para cada ensaio, tendo em consideração as datas de validade dos mesmos.

Outras questões que têm que ser igualmente consideradas são, o agendamento do transporte para o participante e a verificação do pedido das análises. No caso de haver amostras destinadas ao laboratório central, é necessário o agendamento para a sua recolha junto da transportadora inicialmente acordada com o promotor. No início, do estudo são designados pelo promotor, por vezes em discussão com o investigador principal, os *vendors*. O prazo de recolha e o devido acondicionamento das amostras vai depender da forma como estas têm que ser enviadas, ou seja, à temperatura ambiente ou congeladas. No primeiro caso, os tubos das amostras são envolvidos com um saco de gel para impedir que se danifiquem no transporte e, têm que ser recolhidas, pela empresa de transportes designada, dentro de 12h/24h no máximo. Se forem congeladas, o coordenador tem que, atempadamente, agendar o pedido de gelo seco para serem devidamente acondicionadas antes do envio para o laboratório central. Os *kits* são colocados nas caixas designadas para o envio, juntamente com as respetivas guias de transporte com o remetente e o destinatário.

No dia da visita, antes da consulta com o médico, o doente é acompanhado pela enfermeira do estudo, possibilitando a resposta aos questionários de qualidade de vida, se exigido pelo protocolo. De seguida são medidos e registados os seus sinais vitais. As amostras de sangue e urina colhidas pela enfermeira do estudo são enviadas para o laboratório local. Caso o protocolo exija o envio de amostras biológicas para o laboratório central, estas são igualmente colhidas e colocadas nos tubos de amostra do *kit* correspondentes que, foram previamente preenchidos com o número identificativo do doente. É da responsabilidade dos técnicos do laboratório de patologia clínica não só realizar o processamento das amostras de acordo com o manual do laboratório do estudo, mas também fazer o seu correto acondicionamento e envio para o laboratório central.

Na consulta com o médico, é avaliada a condição tanto física como clínica do doente. O doente é questionado acerca do acontecimento de algum evento adverso que, caso tenha ocorrido, é descrito de acordo com o CTCAE. É definido pelo investigador o ECOG e ocorre a avaliação de resultados de exames de imagem que tenham sido realizados como, por exemplo, PET, TAC ou ressonância magnética nuclear.

Quando os resultados das análises clínicas se encontram disponíveis no sistema eletrónico do hospital, são avaliados pelo investigador e, caso se encontrem em

conformidade com os parâmetros estipulados no protocolo, o doente pode realizar o tratamento. No entanto, caso se verifique que existem valores com alterações significativas e, que, segundo o protocolo, não permitam prosseguir para o tratamento, a visita é reagendada e não é realizado mais nenhum procedimento do estudo. Em ambas as situações a informação tem que estar escrita no diário clínico do doente pelo investigador ou sub-investigador.

Após o investigador informar o coordenador de estudos clínicos que o doente pode prosseguir para o tratamento, é realizada a atribuição da medicação do estudo através do sistema IWRS, onde se obtém automaticamente os números dos lotes dos medicamentos que são utilizados para o preenchimento da prescrição da medicação do estudo. Durante o estágio, foi possível verificar a necessidade de colocar alguns dados de confirmação, como o número do doente, data de nascimento e o número da visita, de forma a realizar a atribuição da medicação com sucesso. A prescrição depois de assinada pelo investigador, e preenchida corretamente, é enviada para os serviços farmacêuticos onde é arquivada no *Pharmacy Site File*. Uma cópia da mesma permanece no dossiê do doente de forma a garantir que a medicação foi atribuída corretamente. As enfermeiras do estudo, assim que é dispensada a medicação, fazem a sua administração ao doente. Durante o estágio as administrações foram, maioritariamente, intravenosas, no entanto estas podem também ser intramusculares ou subcutâneas.

Se o doente levar medicação do estudo para tomar em casa, é cedido um diário da medicação, onde faz o registo da toma/administração, possibilitando ao investigador e ao coordenador verificar se esta foi realizada de acordo com o protocolo do estudo. Assim, no dia da visita, é entregue pelo doente ao coordenador a medicação sobranete e respetivas embalagens do estudo, e é verificada a *compliance*, ou seja, é realizada uma comparação entre a quantidade de medicação teórica que o participante tinha que tomar e a quantidade que realmente tomou, sendo possível verificar se o participante realizou a toma correta da medicação do estudo. Uma vez verificada a *compliance*, a medicação do estudo e respetivas embalagens são devolvidas aos serviços farmacêuticos. Relativamente ao levantamento da nova medicação do estudo esta é realizada, pelo participante no final do tratamento, na farmácia de ambulatório do Hospital de Dia.

No final do tratamento, a enfermeira do estudo regista na folha de enfermagem se o tratamento foi realizado com sucesso ou se houve alguma intercorrência e é terminada a visita. O coordenador informa o doente da data da próxima visita, relembra quais os documentos que são necessários trazer, como o diário da medicação, os recibos relativos à despesa de deslocação e/ou alimentação e, por fim, esclarece qualquer dúvida que possa existir.

O Investigador Principal é notificado, pelo coordenador, acerca dos tópicos que são necessários incluir no diário clínico do doente, bem como, dos procedimentos e da data do próximo tratamento. Seguidamente são reunidos todos os documentos fonte da visita: uma cópia da prescrição que foi enviada para a farmácia, as folhas de registo de enfermagem, o diário clínico e os resultados das análises clínicas, assinados e datados pelo investigador, e colocados no dossiê do doente.

O coordenador, após ter reunido todos os documentos fonte da visita, tem a responsabilidade de inserir esses dados no eCRF, normalmente, no prazo máximo de 5 dias. Se na inserção dos dados se verificarem incongruências, estas são esclarecidas junto do responsável pelas mesmas, e se necessário são realizadas adendas. Durante o estágio, foi possível assumir a responsabilidade da inserção dos dados no eCRF de ensaios clínicos em Pediatria e, posteriormente, em Oncologia. Verificou-se que no caso dos ensaios clínicos em Oncologia o preenchimento dos dados no eCRF é mais complexo.

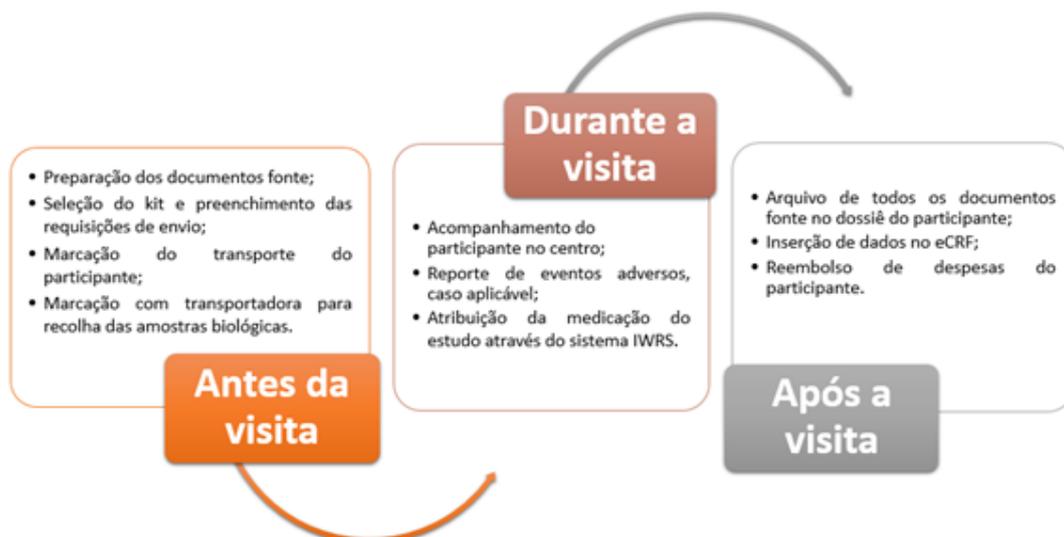


Figura 6 Principais tarefas realizadas pelo coordenador de estudos clínicos antes, durante e após a visita do participante ao centro de estudos clínicos.

De forma a sumariar a informação descrita acima relativamente ao circuito realizado pelos participantes no Hospital de Dia do C.H.U.C, E.P.E, este encontra-se sistematizado na figura 7.

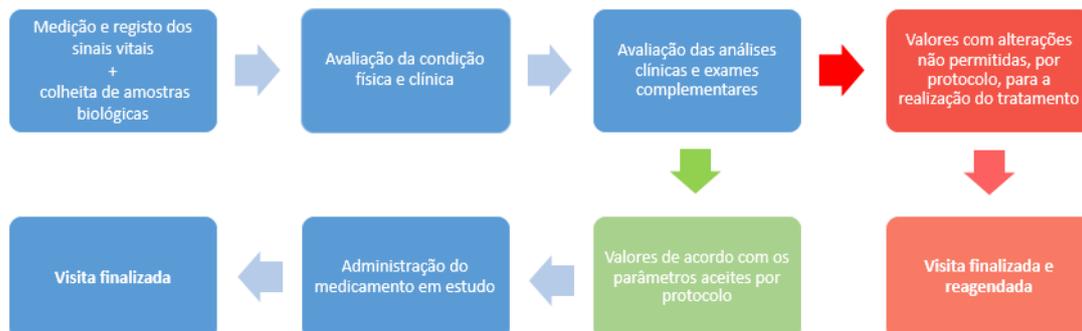


Figura 7 Representação do circuito dos participantes no Hospital de Dia do C.H.U.C, E.P.E, no dia da visita, em que se deslocam ao centro de estudos clínicos.

O reembolso das despesas dos doentes ocorre de acordo, com o que foi definido no início do estudo pelo promotor. Relativamente às deslocações, estas são sempre pagas pelos promotores contra fatura. Foi realizada, durante o estágio, uma base de dados em formato Excel para os vários ensaios clínicos a decorrer em que era necessário realizar esse reembolso. A base de dados era preenchida com os dados do doente incluindo os seus dados bancários, o nome do ensaio, e a despesa correspondente a cada visita.

2.2.2.5 Fase de Fecho

2.2.2.5.1 Visita de fim de tratamento

Quando o doente deixa de tomar a medicação do estudo é realizada a visita de fim de tratamento. Os motivos que podem levar a que decorra esta situação são:

- O término do período de tratamento, definido pelo protocolo;
- O próprio participante decidir que não quer continuar a realizar o tratamento;
- O participante retirar o consentimento informado;
- O investigador decidir retirar o doente do estudo por questões de eficácia e/ou segurança;
- Por progressão de doença;
- Gravidez;
- Devido ao não cumprimento do protocolo;
- Devido a um evento adverso relacionado com a medicação do estudo.

Se o participante terminar o tratamento de acordo com o protocolo, esta visita já se encontra definida. No entanto se o participante terminar o tratamento devido ao facto

de apresentar algum critério para que seja descontinuado, esta visita tem que ser marcada de modo a que este se dirija ao centro para a sua realização.

Na visita de fim de tratamento, o investigador regista no diário clínico do doente toda a informação exigida pelo protocolo e avalia a necessidade de posteriores tratamentos para o participante. Quando a informação é disponibilizada ao coordenador, este insere os novos dados no eCRF e no sistema IWRS e, de seguida, recebe o e-mail de confirmação, que é arquivado no dossiê do doente. O monitor do estudo é posteriormente informado acerca de todos os passos previamente mencionados.

No estágio, em Pediatria, verificou-se a retirada de consentimentos devido à pandemia COVID-19, e em Oncologia alguns participantes descontinuaram o tratamento com a medicação do estudo devido à progressão da doença.

2.2.2.5.2 Visita de fim de estudo

Após a visita de fim de tratamento é realizada a visita de fim de estudo, que é a última visita ao centro que o participante tem relacionada com ensaio clínico. Nesta visita o participante é reavaliado pelo investigador de forma a verificar o seu estado de saúde após a interrupção do tratamento com a medicação do estudo e também são verificados alguns parâmetros que possam ser necessários recolher por protocolo.

2.2.2.5.3 Visitas de *Follow-up*

Se o participante assim o permitir, após a visita de fim de tratamento inicia-se a fase de *follow-up*. Esta fase tem como objetivo avaliar o estado de saúde do doente, ou seja, avaliar a toxicidade e a progressão da doença após a interrupção do tratamento.

Estas visitas podem ser realizadas, pelo investigador principal, através de chamadas telefónicas ou presencialmente. Seguidamente o coordenador tem a responsabilidade de inserir os dados no eCRF, nas visitas de *follow-up* correspondentes.

O papel do coordenador de estudos clínicos é muito importante no decorrer dos ensaios clínicos, desde a qualificação ao seu encerramento. Durante o estágio foi possível acompanhar todas as fases acima descritas, em diferentes ensaios clínicos, e compreender todos os circuitos existentes para a correta condução das várias etapas dos ensaios no C.H.U.C, E.P.E. É exigido diariamente, a um coordenador uma atenção a todos os pormenores, para que ocorra tudo em conformidade com os protocolos e as BPC, garantindo assim, a integridade dos resultados dos estudos clínicos.

2.2.3 Ensaio Clínicos – Visitas Promotor/Centro de Ensaio Clínicos

Ao longo do ensaio clínico ocorrem visitas de monitorização. Estas visitas baseiam-se na deslocação de um monitor, representante do Promotor, ao centro de ensaios de

forma verificar a veracidade da informação facultada e assegurar que os procedimentos ocorrem de acordo não só com o protocolo do estudo mas também com as BPC e a regulamentação aplicável (39). O monitor, de acordo com a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, é um profissional, que sendo dotado de competências científicas ou clínicas, acompanha o estudo clínico e relata a sua evolução ao promotor (39).

As visitas podem ocorrer tanto remotamente como presencialmente. É de salientar que as visitas se diferenciam umas das outras conforme o desenvolvimento do ensaio clínico, assim, seguidamente são apresentadas as diversas visitas que ocorrem ao longo de um ensaio clínico e que foi possível acompanhar ao longo do estágio curricular.

O coordenador de estudos clínicos acompanha sempre o monitor disponibilizando apoio logístico necessário e todos os documentos do estudo clínico para sua verificação. As monitorizações podem ser de um ou mais dias, porém devido à pandemia COVID-19, o conselho de administração do C.H.U.C,E.P.E apenas permitia um dia, sendo que essa ordem se manteve até ao final do estágio.

2.2.3.1 Visita de Qualificação

Após o Investigador Principal responder ao questionário de exequibilidade, o promotor prossegue à avaliação das suas respostas e, conseqüentemente, o centro pode ter ou não uma visita de Qualificação. As visitas de qualificação têm como objetivo averiguar se o centro de ensaio tem todos os requisitos necessários, e exigidos pelo promotor, para a realização do estudo clínico e assim, ser selecionado. Caso surjam dúvidas em relação à avaliação do centro, o promotor pode exigir uma nova visita ao centro de modo a estas serem esclarecidas.

É realizada uma reunião com a futura equipa de investigação do estudo, nomeadamente com o investigador principal, com o intuito de apresentar uma versão mais pormenorizada do protocolo do estudo; discutir os critérios de inclusão e exclusão e a população de estudo; discutir possíveis estratégias de recrutamento; partilhar conhecimentos e resultados em ensaios idênticos e discutir a possibilidade de ocorrerem estudos competitivos. Outros elementos da equipa que devem estar presentes são os subinvestigadores, enfermeiros, farmacêuticos, técnicos do laboratório da patologia clínica e outros elementos de outros serviços que sejam necessários para a realização do estudo como, por exemplo, radiologistas. O coordenador além de acompanhar o monitor pelos serviços, de modo a que este verifique os recursos e as condições do centro, também participa na reunião respondendo a questões sobre, por exemplo, a negociação de contratos, o procedimento de reembolso das despesas aos participantes, os equipamentos disponíveis no centro e as suas respetivas calibrações.

Uns dias após a visita, a equipa de investigação recebe um e-mail do promotor a informar se o centro foi ou não selecionado para a realização do estudo. Ao longo do estágio verifiquei que o C.H.U.C, E.P.E tinha um bom desempenho pois, após as visitas de qualificação era selecionado, o que evidencia tanto as suas boas condições como a sua capacidade para a realização dos estudos clínicos que lhe são propostos.

2.2.3.2 Reunião de Investigadores

Quando todos os centros a nível mundial estão escolhidos pelo promotor ocorre, antes do início do estudo, uma reunião de Investigadores. Este evento, antes da pandemia COVID-19, ocorria presencialmente durante alguns dias, o que exigia ao coordenador uma elevada organização para que os estudos que estavam a decorrer não fossem prejudicados devido à sua ausência, porém de momento ocorrem por via remota.

A reunião de investigadores reúne as equipas de investigação dos diferentes centros de ensaio onde irá decorrer o estudo com o intuito de rever o protocolo do estudo com maior detalhe, discutir os critérios de inclusão e de exclusão e dar treino às equipas nas tarefas que competem a cada um.

Durante o estágio foi possível de participar numa reunião de investigadores e verificar que as equipas de investigação, nomeadamente os investigadores, têm a oportunidade de esclarecer todas as suas dúvidas acerca do estudo, aprender estratégias de recrutamento de doentes com outros investigadores e estabelecer relações profissionais.

2.2.3.3 Visita de Início

Antes de se iniciar o recrutamento dos participantes, ocorre uma visita de início também designada por *Site Initiation Visit (SIV)*, que pretende preparar o centro para a condução do ensaio clínico. A data da visita é definida pela disponibilidade do coordenador e dos restantes elementos da equipa de investigação de forma a encontrar a data mais adequada para todos. Caso ocorra a impossibilidade de todos comparecerem na data estipulada devido às suas responsabilidades profissionais, o monitor pode marcar diferentes horários ou até dias diferentes de modo a reunir com pelo menos um representante de cada serviço.

O material referente ao estudo como, os *kits* de amostras biológicas, os dossiês do estudo, as caixas e requisições para o envio das amostras biológicas para o laboratório central, o *Pharmacy Site File* e o manual de laboratório são recebidos pelo coordenador de estudos clínicos anteriormente à SIV. O material do estudo vem acompanhado de um formulário que comprova a receção deste que, posteriormente, deve ser arquivado.

Um dos serviços importantes que deve ser visitado na SIV são os serviços farmacêuticos. O monitor verifica se já foram entregues todos os materiais referentes ao estudo e são esclarecidos alguns procedimentos como a preparação da medicação do estudo, a dispensa da medicação e avaliação de conformidade. Também são visitados outros serviços e verificados os diferentes circuitos, como o circuito do doente, o circuito da medicação do estudo, entre outros.

O monitor, na SIV, é responsável pelo treino da equipa proposta pelo investigador principal, relativamente ao protocolo do estudo. A reunião baseia-se numa apresentação que inicialmente realiza uma contextualização do estudo abordando os seus *endpoints* e a informação geral das características da medicação do estudo. Nesta reunião são lembrados os critérios de elegibilidade e o número de participantes que é expectável que o centro inclua no período de recrutamento estipulado. O treino sobre a utilização de plataformas como, por exemplo, os sistemas de randomização, IWRS, e de inserção de dados (eCRF), deve também ser dado ao investigador principal para além do coordenador, porém a este último, o treino é dado de uma forma mais exaustiva. Ao longo da reunião existe a possibilidade de esclarecimento de dúvidas.

Ocasionalmente, previamente à SIV, ocorre uma pré-seleção, realizada pelos investigadores, de possíveis participantes para o ensaio, de modo a aumentar a probabilidade de inclusão de doentes assim que o centro é ativado. Este método é aplicado em alguns ensaios clínicos em que as *timelines* estabelecidas pelos promotores para o recrutamento do primeiro participante sejam muito reduzidas.

Um dos objetivos principais da reunião é a recolha da documentação necessária como, os CV e BPC de todos os elementos da equipa do estudo, os certificados dos equipamentos e os respetivos certificados de calibração. É necessário ter em atenção as datas de validade dos documentos, principalmente dos BPC que têm que ser renovados a cada dois anos.

No final da apresentação procede-se à assinatura do *delegation log* (formulário que contém registado as funções e responsabilidades de todos os elementos da equipa de investigação delegadas pelo investigador principal), e o *training log* (formulário que contém o registo de todos os treinos realizados ao longo do estudo pelos elementos da equipa de investigação). O investigador principal para além de ter que assinar os documentos anteriormente mencionados assina também o *Financial Disclosure Form* (formulário que serve como comprovativo da possível existência de conflitos de interesse por parte dos elementos médicos da equipa). Toda a documentação relacionada com o estudo é posteriormente arquivada no dossiê do investigador, também denominado de *Investigator Site File* (ISF), processo que é auxiliado pelo coordenador. A referida documentação reunida

no dossiê do investigador serve para demonstrar que as atividades realizadas no centro se encontram de acordo com os requisitos da ICH GCP e com a regulamentação em vigor.

É importante salientar que ao longo do estudo podem ocorrer alterações que exijam, posteriormente, uma atualização dos dossiês do estudo como, por exemplo, a alteração da equipa de investigação no decorrer do estudo, o que exige a posterior atualização do *delegation log* e *training log*. Os elementos da equipa têm que estar sempre delegados para as tarefas que vão desempenhar pois caso isso não se verifique, não têm autorização para realizar os procedimentos do estudo.

Uma vez assegurado que o centro se encontra apto para dar início ao estudo, ou seja todos os documentos necessários se encontram assinados e toda a documentação e os materiais do estudo estão disponíveis no centro, após o término da SIV, o monitor envia um e-mail de confirmação e o centro pode iniciar a fase de recrutamento. Após esta fase e realizado o *screening* do primeiro doente. O estudo é seguido de forma rigorosa pelo monitor que realiza diversas visitas de monitorização ao centro.

No decorrer deste período de estágio, foi possível participar em algumas SIV e de perceber a dinâmica associada a estas. As reuniões eram proveitosas não só porque ficava com uma noção detalhada do protocolo do estudo, mas também porque permitia tirar apontamentos dos fatores mais importantes e esclarecimento de eventuais dúvidas.

2.2.3.4 Visita de Monitorização

Como mencionado anteriormente, após a SIV, o monitor desloca-se ao centro periodicamente no decorrer do estudo. Estas deslocações são designadas por visitas de monitorização ou *Monitoring Visit* (MOV) e ocorrem até à visita de fecho.

As visitas de monitorização podem ter uma duração de um a dois dias, porém como explicado na secção 2.2.3, no C.H.U.C, E.P.E, esta tinha apenas a duração de um dia, sendo, excecionalmente, prolongada para dois dias caso, o monitor necessita-se de visitar os serviços farmacêuticos. As monitorizações aos serviços mencionados são realizadas de modo a que o monitor verifique toda a informação que está arquivada no *Pharmacy Site File* e realize a *compliance* da medicação do estudo. Contrariamente às SIV, as visitas de monitorização não necessitam da presença de toda a equipa, sendo agendada de acordo com a disponibilidade do coordenador e do investigador principal. Durante o estágio foi realizada, pela equipa de coordenação da UID, a partilha de um calendário de visitas de forma a assegurar a existência de salas livres para a realização das MOV. O agendamento da visita aos serviços farmacêuticos é da responsabilidade dos farmacêuticos do estudo e do monitor.

As MOV podem ocorrer tanto presencialmente como remotamente, contudo, têm objetivos diferentes. Quando são visitas presenciais o monitor vai ao centro com o intuito de verificar todos os documentos fonte e comparar com o que se encontra inserido no eCRF. As visitas remotas tanto podem ser por chamada telefónica como por videochamada, e ocorrem quando é necessário obter alguma informação como, por exemplo, a ocorrência de um evento adverso. Com a pandemia COVID-19, as visitas remotas começaram a ter também como objetivo a revisão de documentos fonte, porém, durante o estágio não ocorreram visitas remotas com esse propósito.

Este tipo de visitas, do monitor ao centro, são uma ferramenta fundamental para o promotor, uma vez que permite que este assegure que o ensaio clínico está a decorrer de acordo com o protocolo do estudo, as regras BPC e a regulamentação aplicável. Através destas visitas, o monitor verifica se os dados inseridos no eCRF estão concordantes com os documentos fonte, e, caso já tenha ocorrido o recrutamento de participantes, verifica os consentimentos informados e o respetivo processo clínico de modo a assegurar o seu bem-estar e os direitos. Adicionalmente, verifica se ocorreram eventos adversos e se estão corretamente reportados, e pode ainda dar treinos específicos, caso tenha ocorrido a entrada de um novo elemento para a equipa de investigação.

Para o coordenador de estudos clínicos, as MOV implicam, não só trabalho no dia da visita, mas também no dia que antecede e que sucede a visita. O coordenador tem que estar disponível ao longo da visita para prestar apoio ao monitor sempre que for necessário.

Nos dias anteriores à visita, os monitores enviam um email ao coordenador para informar sobre as atividades que vão realizar no centro e, conseqüentemente, o coordenador prepara a visita de monitorização. Previamente, o coordenador verifica se o eCRF está completo e se as *queries* se encontram respondidas, organiza toda a documentação necessária como, dossiê do investigador e *Patient File*, de modo a que se encontrem atualizados e completos para a monitorização. No C.H.U.C, E.P.E o sistema eletrónico utilizado para reportar todos dados dos doentes, realizar marcações de exames e consultas designa-se por SClínico. Caso tivesse em falta algum processo clínico, relatório de análises clínicas e/ou algum relatório de um exame realizado no hospital de um participante do estudo, era necessário consultar o investigador principal, pois este era o único com acesso ao SClínico, e posteriormente, imprimir, datar e assinar de forma a arquivar no dossiê do doente ou *Patient File*. Se se verificasse que existe algum pendente de visitas anteriores como, por exemplo aditamentos aos diários clínicos pelo investigador, o coordenador esforça-se para resolver até à MOV.

No dia da visita o coordenador acompanha o monitor até ao gabinete onde este irá realizar a visita e no qual se encontram previamente disponibilizados os dossiês do

investigador e todos os *Patient File*. Normalmente, o monitor na parte da manhã verifica todos os documentos fonte e, posteriormente, caso tenha ocorrido alguma dúvida, ou seja, necessário alguma alteração no eCRF ou resposta a *queries*, o coordenador auxilia o monitor. O investigador principal, caso se justifique, participa igualmente na MOV.

No final da visita de monitorização, o monitor informa o investigador principal e o coordenador sobre o estado geral do ensaio clínico, acerca de desvios ao protocolo que tenham ocorrido e como os evitar, e apresenta informações que tenham sido atualizadas sobre o estudo, como, por exemplo, alterações ao protocolo e alterações nas doses administradas.

Dias após a MOV, o monitor envia à equipa de investigação um email que se designa por carta de *Follow-up*, com todas as inconformidades identificadas e tarefas que necessitem de ser realizadas. Este email é útil para o coordenador visto que funciona como um guia para a resolução de todas as questões pendentes até à próxima monitorização.

Também a este nível, durante o estágio foi possível acompanhar visitas de monitorização e, inclusive ser completamente autónoma na realização de todas as etapas que esta exige.

2.2.3.5 Visita de Fecho

Após o término das visitas de doentes e a notificação do monitor ao centro sobre a intenção de terminar o estudo, ocorre a última visita que se designa por visita de fecho ou *Close-out Visit (COV)*.

A COV é marcada de acordo com a disponibilidade do coordenador de estudos clínicos e do investigador principal, sendo que estes, juntamente com o monitor, são os únicos elementos da equipa que se devem apresentar nesta visita. Esta visita tem, por norma, a duração de um a dois dias.

Nesta visita, o monitor revê todos os dados dos participantes de modo a confirmar que se encontram completos, tanto no eCRF como nos *Patient File* e verifica se estes estão conformes de acordo com o protocolo do estudo, as BPC e a regulamentação aplicável, revê e atualiza na íntegra o dossiê do investigador e recolhe assinaturas que tenham ficado pendentes ao longo do estudo. O monitor tem, assim, a responsabilidade de verificar que todos os pendentes estão resolvidos e que todos os documentos do estudo se encontram completos e atualizados.

Caso tenha sido fornecido pelo promotor qualquer equipamento para o estudo este deve ser devolvido. Relativamente à medicação do estudo, dependendo do que tenha sido

acordado inicialmente entre o centro e o promotor, esta pode ser devolvida ou destruída pelo centro.

Finalizada a COV, o promotor informa o centro que se encontra fechado e o investigador principal procede à assinatura de um documento, enviado pelo promotor, declarando assim, de forma oficial, o fecho do centro.

Todos os documentos do estudo tal como, os dossiês do investigador, os *Patient File* são arquivados. O estágio apenas possibilitou o acompanhamento de uma visita de fecho. As atividades desenvolvidas basearam-se na recolha de assinaturas e atualização do eCRF. Posteriormente foi possível auxiliar na recolha de toda a documentação do estudo e arquivo do mesmo.

2.2.3.5.1 Arquivo

De acordo com o Regulamento (UE) No 536/2014 de 16 de abril de 2014, artigo 58, tanto o promotor como o investigador principal devem arquivar todos os documentos referentes ao ensaio clínico durante, pelo menos, 25 anos após este ser dado como terminado (55). Durante este período de tempo pode ocorrer uma inspeção ao centro na qual existe a obrigatoriedade de facultar todos os documentos solicitados.

Relativamente aos processos clínicos dos participantes do ensaio estes devem ser arquivados conforme o período de tempo descrito na lei, e no prazo máximo previsto pelo centro de ensaio (55).

O coordenador de estudos clínicos deve informar o monitor acerca do local onde os documentos do estudo estão arquivados, e notificar caso ocorra alguma alteração deve sempre notificar (55).

No decorrer do estágio, o C.H.U.C, E.P.E, contratou uma empresa particular para arquivar todos os documentos de estudos clínicos já terminados, sendo, inclusive, possível conhecer o lugar onde era realizado o arquivo desses documentos na instituição.

2.2.3.6 Auditoria

As auditorias ocorrem com o intuito de avaliar se o ensaio clínico está ser realizado em conformidade com o protocolo do estudo, as BPC e a regulamentação aplicável. Os auditores são profissionais qualificados que são independentes do ensaio clínico que vão auditar (39).

O coordenador, juntamente com o auxílio do monitor, verifica e organiza todos os dossiês do estudo e todos os processos clínicos dos participantes de modo que se apresentem o mais atualizado e organizado possível para a auditoria. Os documentos do

estudo são todos analisados detalhadamente e caso se verifique alguma não conformidade com o protocolo, o centro pode incorrer em consequências graves. Quando a auditoria termina é emitido um relatório com todos os desvios e não conformidades que tenham sido identificadas. De acordo com o relatório, seguidamente pode ser necessário implementar medidas corretivas ou preventivas.

Nos primeiros dias de estágio foi possível acompanhar uma auditoria realizada a um ensaio clínico na área de Pediatria. Devido à importância e exigência do evento, não foi possível acompanhar na totalidade a visita, porém, permitiu a aquisição do conhecimento de todo o processo que é exigido tanto na preparação da auditoria como no decorrer.

2.2.4 Inserção de Dados no eCRF

Como mencionado na secção 2.2.2.4, após cada visita dos doentes são inseridos todos os dados correspondentes no eCRF, no prazo máximo de 5 dias, dependendo do protocolo do estudo. O eCRF é por isso uma parte fundamental no ensaio clínico uma vez que contém todos os dados correspondentes a este, como a história médica do participante, dados demográficos, medicação concomitante, data da visita, sinais vitais, resultados das análises clínicas, conformidade na toma da medicação do estudo, questionários de qualidade de vida, entre outros. O conhecimento obtido inicialmente e descrito na secção 2.1 permitiu compreender os sistemas de classificação mencionados nos processos clínicos e conseguir uma maior destreza no preenchimento do eCRF.

Uma vez inseridos os dados, surgem por vezes o aparecimento de questões, designadas de *queries*, devido a discrepâncias ou incongruências nos dados inseridos que necessitam de ser esclarecidas no prazo máximo de 5 dias, dependendo do protocolo e do tipo de *query*. Se se tratar de uma *query* automática do sistema, normalmente devido a um dado inserido de forma incorreta, esta deve ser resolvida imediatamente. Caso seja uma *query* gerada pelo monitor, pelo *Data Manager* ou pelo monitor médico, pode ser necessário o auxílio do investigador principal para responder. Estas questões devem ser respondidas o mais rapidamente possível, e por isso, o coordenador deve aceder ao eCRF com alguma regularidade, o que devido à sua carga de trabalho se torna uma tarefa complicada. O momento em que ocorre o aparecimento de uma maior quantidade de *queries* é normalmente após uma visita de monitorização, criadas pelo monitor devido a inconformidades encontradas durante a visita. Por vezes, de forma a evitar o acumular de *queries*, o monitor auxilia na resposta a estas na própria visita e/ou nas seguintes, pois só deixam de ser visíveis após a informação estar completamente validada.

É importante cumprir os prazos tanto na inserção de dados como na resposta a *queries*, pois são pontos de avaliação do centro que dá credibilidade e uma boa imagem perante os promotores para ser escolhido para futuros estudos clínicos.

A inserção de dados no eCRF ocupou grande parte do estágio devido à quantidade de visitas dos participantes que ocorreram principalmente nos ensaios clínicos em Pediatria no primeiro semestre. Em Oncologia, por vezes ocorriam hospitalizações o que, conseqüentemente obrigava a uma atualização diária do estado de saúde do doente e da medicação concomitante administrada. Este evento é considerado um evento adverso grave como se encontra explicado na secção seguinte. Quando o doente tinha alta hospitalar era necessário que o investigador principal descrevesse, no processo clínico, todos os dados importantes a inserir no eCRF, principalmente, se a causa do evento adverso estava relacionada com a medicação do estudo. Assim, foi possível melhorar as minhas capacidades de gestão de tempo pois tinha diversas tarefas diárias a realizar para além da atualização do eCRF que pode ocupar muito tempo.

2.2.4.1 Reporte de eventos adversos / eventos adversos graves / eventos adversos de especial interesse

Habitualmente, quando o doente se desloca ao centro para o tratamento, na consulta com o investigador, avalia-se a existência de eventos adversos de forma a assegurar a sua segurança e bem-estar.

Na existência de um evento adverso, este deve ser descrito de acordo com o protocolo do estudo, que exige os seguintes dados: a data de início do evento adverso, a sua classificação de acordo com o CTCAE, a relação com o medicamento do estudo, a identificação de algum tratamento ou medicamento extra (indicar o nome da medicação, a dosagem e a frequência da toma e assim que possível a data de fim do evento). Foi elaborado, no estágio, um documento fonte que acompanhou todas as visitas dos doentes, que era entregue ao investigador de forma a obter a informação completa e, posteriormente, inserida no eCRF.

Os eventos adversos podem ser eventos adversos de interesse especial (EAIE) (grave ou não), que são acontecimentos de interesse científico e médico relativamente ao medicamento ou tratamento em estudo pelo promotor, e para o qual deve existir uma monitorização contínua e uma rápida comunicação pelo investigador principal ao promotor que dependendo da natureza do evento pode ter que o comunicar às entidades reguladoras (56). Durante o estágio, num estudo observacional em Pneumologia Oncológica, reportou-se um EAIE no eCRF, e verificou-se que este tipo de eventos adversos aparece descrito no protocolo do estudo.

Os eventos adversos graves são outro tipo de eventos adversos que se pode encontrar nos estudos clínicos. Para ser considerado um evento adverso grave tem que cumprir um dos seguintes critérios: provocar a morte do participante, revelar ser uma ameaça à vida do participante, ocorrer uma hospitalização ou prolongamento da

hospitalização, resultar em incapacidade ou provocar uma anomalia congénita (56). Este tipo de eventos adversos deve ser comunicado ao promotor nas primeiras 24h a 48h após o seu conhecimento. Este evento pode ser reportado através do eCRF ou por um formulário em papel, devidamente preenchido pelo coordenador ou pelo investigador, e enviado ao promotor, para um email específico que se encontra mencionado no próprio formulário. O estágio possibilitou o reporte de eventos adversos graves, relativos a doentes oncológicos, tanto por via eletrónica como em papel, e responder às respetivas queries.

É fundamental que os eventos adversos graves sejam reportados no prazo no máximo de 24h após o seu conhecimento, tal como definido no protocolo do estudo, e deve ser descrito pelo investigador principal todos os detalhes relativos ao evento, não só para a segurança do doente em questão, mas também dos restantes participantes do estudo, caso se verifique que está relacionado com a medicação em estudo. Como no exemplo mencionado na secção 2.2.4, quando ocorre uma hospitalização é necessário mencionar toda a medicação que foi administrada ao doente durante o internamento, exames de imagem, análises clínicas e qualquer outro procedimento realizado no âmbito do evento adverso que seja pedido pela equipa médica internacional do estudo em questão. Também foram reportados eventos adversos graves devido à morte dos participantes, mas não tiveram qualquer relação com a medicação ou tratamento do estudo.

2.2.4.2 Análises Interinas / Corte da base de dados

Para além das monitorizações, em que o monitor se desloca ao centro de forma a confirmar todos os dados e assim a qualidade do ensaio clínico, existe também outro tipo de monitorização que é designado por análise interina. Até o ensaio clínico terminar podem ocorrer análises interinas que têm como objetivo o de comparar os braços de tratamento relativamente à sua eficácia ou segurança. Após esta análise pode ser necessário parar o ensaio mais cedo, caso a demonstração da eficácia do tratamento se tenha tornado improvável ou se estiverem a ocorrer eventos adversos graves inaceitáveis (57).

Dado que a frequência e métodos de análise utilizados para estas comparações afeta a interpretação do ensaio podendo ter consequências graves, todas as análises interinas são cuidadosamente planeadas e descritas no protocolo do estudo, antes do início deste ou até antes de ocorrer a primeira análise interina. A quantidade de análises interinas irá depender do número de participantes e do medicamento do estudo (57).

Assim, é fundamental que os dados estejam inseridos corretamente e que sejam de qualidade de forma a serem obtidos resultados íntegros e fiáveis, pois são esses dados que vão determinar o desenvolvimento do medicamento em estudo.

Quando ocorre o corte da base de dados, também designado por *Database Lock*, não é permitido realizar qualquer tipo de alteração aos dados inseridos no eCRF do ensaio clínico, sendo que toda a informação relativa aos participantes até à data tem que estar completa e sem discrepâncias. Quando se aproxima a data de um corte da base de dados, normalmente ocorre uma visita de monitorização com objetivo de rever todos os dados, o que torna a visita mais exigente, visto que todos os pendentes relativos aos processos clínicos e ao eCRF tem que ser resolvidos, incluindo todas as queries, até essa mesma data.

Durante o estágio foi possível resolver todos os pendentes e atualizar o eCRF atempadamente em virtude de várias análises interinas como para corte das bases de dados.

III Discussão

Todos os novos medicamentos, antes de serem introduzidos no mercado, precisam de ser testados em humanos e avaliados através das várias fases dos estudos clínicos de forma a obter dados que comprovem a sua segurança e eficácia. Os estudos clínicos como, os estudos observacionais ou ensaios clínicos, são constituídos por equipas de investigação, sendo que o coordenador de estudos clínicos é um elemento com um papel crucial e central em todo o processo de desenvolvimento. Ao realizar o estágio numa instituição como o C.H.U.C, com uma equipa com anos de experiência na área de investigação clínica, desde coordenadores a investigadores, permitiu-me sentir à vontade para esclarecer qualquer dúvida e evoluir enquanto futura profissional da área.

A investigação clínica, normalmente, é vista pelos investigadores como uma forma de obter tratamentos inovadores para os doentes, e, conseqüentemente, uma atualização clínica do que está em desenvolvimento para as diferentes patologias. Porém, existem dificuldades na implementação de estudos clínicos, sendo percecionado pelos profissionais de saúde como um trabalho adicional que consome mais tempo comparativamente à prática clínica normal. Neste contexto, é fundamental existir um maior apoio às equipas de investigação e reconhecer a carreira profissional na investigação clínica como algo valorativo.

A investigação clínica em oncologia é uma das áreas terapêuticas que potencia o aumento dos ensaios clínicos em Portugal. Isto deve-se ao facto dos investigadores portugueses serem bastante competentes nesta área o que, posteriormente, se reflete na qualidade dos dados obtidos. Ao longo dos anos a investigação clínica tem evoluído, porém, Portugal ainda se encontra distante comparativamente ao nível de outros países, o que pode ser explicado através: da demora das aprovações a nível hospitalar e das entidades regulamentares, a inexistências de tempo dedicado para a Investigação por parte dos

investigadores e a falta de contratação de recursos humanos especializados na área dos ensaios clínicos (3).

Deste modo, existe atualmente a necessidade de definir incentivos e criação de carreiras para os investigadores e restantes elementos da equipa de investigação. Assim, a área de investigação clínica não é só uma mais valia para o doente e para a saúde pública mas também para a economia do país, pois reduz a despesa pública e contribui para a sustentabilidade do Sistema Nacional de Saúde (SNS), promove a criação de postos de trabalho e proporciona uma atração de investimento (3).

No C.H.U.C verifiquei que a UID é uma unidade em que os seus profissionais estão comprometidos no desenvolvimento da investigação e o resultado disso pode-se comprovar através do aumento do número de estudos clínicos e doentes recrutados nas diversas áreas em que estes estão a ocorrer. Durante o estágio verifiquei que uma forma de facilitar todo o processo inicial dos ensaios clínicos e libertar a carga de trabalho da equipa de coordenação, seria incluir uma equipa responsável pela regulamentação dos ensaios, dedicada exclusivamente à submissão dos estudos clínicos e à negociação dos contratos financeiros. Com esta medida, iria ocorrer uma melhoria dos tempos de aprovação dos estudos, o que também iria ser benéfico para o centro pois é um dos parâmetros de avaliação que os promotores utilizam para selecionar os centros.

No decorrer do estágio, tornou-se cada vez mais evidente a importância de um coordenador na equipa de investigação, e a necessidade de formar mais pessoas nesta área visto que se encontra em fase de crescimento. Por isso, é importante destacar o valor do MEGIC na minha formação, pois adquiri conhecimento em diferentes áreas da investigação clínica e tive ainda a oportunidade de realizar um estágio que permitiu conhecer o contexto real dos ensaios clínicos e a aquisição de experiência profissional e, assim, estar muito mais preparada para o mercado de trabalho.

Como mencionado anteriormente, o estágio foi realizado em Pediatria e em Oncologia e as tarefas realizadas incluíram todas as fases de desenvolvimento dos ensaios clínicos. No início do estágio, ocorreu uma reestruturação da equipa de coordenação o que dificultou a realização de diferentes tarefas acabando por focar mais nas bases de dados e no envio de amostras biológicas, na área de Pediatria. Posteriormente, ocorreu um período de confinamento em que os coordenadores trabalhavam em regime de teletrabalho só se deslocando ao centro quando se justificava como, por exemplo, devido a visitas de doentes. De forma a aproveitar o estágio ao máximo, tive que ultrapassar rapidamente todo o processo de integração, aprender o funcionamento da instituição, conhecer os circuitos utilizados dentro do centro, conhecer a equipa e os investigadores e as suas funções associadas, e deste modo, integrar-me na equipa e ser autónoma na realização das minhas tarefas.

As atividades desenvolvidas permitiram obter conhecimento em diversas áreas já anteriormente referidas. Inicialmente, através da rápida aprendizagem acerca das características e simbologia dos sistemas eletrônicos de inserção de dados, foi possível gerir de forma mais eficaz o tempo ao longo do estágio. Tendo em conta a obrigatoriedade desta atividade em todos os estudos clínicos e a imprevisibilidade do dia-a-dia de um coordenador, a rápida aquisição de experiência nesta área foi essencial, permitindo o cumprimento dos prazos estabelecidos pelo promotor para a inserção de dados. Simultaneamente, ao verificar os processos clínicos dos doentes foi possível perceber que era crucial compreender os sistemas de classificação descritos nos diários clínicos pelos investigadores, principalmente nos ensaios clínicos oncológicos. Desta forma, tomei conhecimento de múltiplas doenças oncológicas, tanto a nível do diagnóstico e tratamento como os diversos métodos de avaliação que são utilizados.

Foi igualmente possível constatar, durante o período de estágio, a importância dos coordenadores, não só no tratamento adequado de todos os documentos do estudo, mas também na correta condução dos mesmos, sendo necessário que a segurança e os direitos dos doentes sejam assegurados e que os estudos sejam realizados de acordo com o protocolo, com as BPC e também com os requisitos regulamentares aplicáveis. Como se encontra descrito na Lei da Investigação Clínica, os direitos do doente devem sempre prevalecer acima de tudo. Questões como o reembolso das despesas aos participantes devem ser realizadas com a maior brevidade possível, pois caso tenham dificuldades financeiras não devem ter que recusar ou retirar o consentimento informado devido a esta situação.

No Hospital de Dia, no São Jerónimo, acompanhei ensaios clínicos com tratamento com medicação oral e com medicação intravenosa, incluindo um ensaio que tinha os dois tipos de tratamento. De acordo com a experiência que obtive no estágio, a medicação oral não só é mais confortável para o participante como, também, agiliza a inserção de dados no eCRF. Contrariamente à medicação oral, a medicação intravenosa é mais desconfortável para o doente, sendo que, são necessários mais procedimentos durante a sua administração.

As características de um hospital podem tornar o dia de trabalho de um coordenador bastante imprevisível sendo a condução dos ensaios clínicos em ambiente hospitalar é bastante desafiante, o que se verificou ao longo do estágio. Desta forma, foi fundamental ter consciência de que, por vezes, era necessário ter uma maior disponibilidade e flexibilidade, quer ao nível dos horários de entrada e saída do estágio, como a necessidade de realizar diferentes tarefas num curto espaço de tempo.

Ao participar em diferentes ensaios clínicos, em diferentes áreas, deparei-me com diferentes equipas que tinham métodos de trabalho e organização diferentes. Esta

realidade exigiu uma adaptação da minha parte para que tudo funcionasse corretamente. Assim, são fatores importantes: a comunicação, que deve ser adaptada à pessoa com quem estamos a dialogar; e saber trabalhar em equipa, para que as diferentes etapas sucedam sem problemas. Deste modo, esta interação com diferentes profissionais de diferentes áreas potencializou as minhas capacidades de comunicação e de trabalho em equipa. As visitas dos doentes ao permitiam desenvolver uma melhor capacidade de gestão e organização de tempo e prioridades, pois para além de não poder ocorrer nenhum desvio ao protocolo, também não podia ocorrer inconvenientes para o doente.

A participação em visitas de monitorização, realizadas por diferentes monitores e promotores, permitiu compreender melhor o trabalho e o papel do monitor, dos *timelines* e das tarefas que lhe são exigidas.

Devido à pandemia COVID-19, não foi possível acompanhar algumas atividades em que ocorria um contacto mais direto com o doente como, por exemplo, a assinatura do consentimento informado. No entanto, não considero que tenha prejudicado a minha futura vida profissional pois já conheço como se realiza e procede à recolha do mesmo. Considero que um dos momentos mais desafiantes em coordenação é a relação com o doente, principalmente no caso de doentes das áreas de pediatria e oncologia, em que tem que existir uma maior sensibilidade na forma como ocorre essa interação. No final do estágio ainda tive a oportunidade de observar alguns desses momentos de contacto quando os doentes se deslocavam ao centro para realizar o tratamento.

Durante as fases de confinamento foram realizadas algumas atividades de forma remota como a realização de visitas e reporte de eventos adversos em que alguns eram referentes a infeções por SARS-COV-2, principalmente em Pediatria. De modo a ocorrer a proteção e o bem-estar de todos os participantes, foi necessário um enorme esforço dos coordenadores e de outros profissionais de saúde envolvidos.

O estágio no C.H.U.C permitiu realizar quase todos os objetivos propostos inicialmente, como se encontra descrito ao longo deste relatório. A experiência adquirida permitiu um conhecimento prático de todas as fases de desenvolvimento dos estudos clínicos em ambiente hospitalar. Por vezes, foi um enorme desafio, pois tinha consciência das possíveis consequências do impacto que poderiam vir a ter na segurança ou bem-estar do participante obrigando-me assim, a ter um maior rigor e atenção aos detalhes do protocolo do estudo. Porém, considero que todas as adversidades encontradas ao longo do estágio foram ultrapassadas com sucesso, sentindo-me realizada e preparada para a próxima etapa a nível profissional e poder contribuir para a melhoria da saúde pública e ajudar a promover a investigação clínica em Portugal.

IV Conclusão

Pode-se afirmar que a investigação clínica é um fator fundamental para a melhoria da saúde pública. Para que um estudo clínico seja realizado com sucesso é necessário que todos os elementos da equipa de investigação cumpram o protocolo de estudo, as BPC e a regulamentação aplicável. Com isto, o coordenador de estudos clínicos tem um papel crucial, pois é responsável por assegurar o cumprimento de todos esses requisitos, e também manter todos os documentos completos e arquivados de forma correta.

Ao longo dos anos, os ensaios clínicos têm vindo a ficar cada vez mais complexos e, conseqüentemente, os coordenadores são confrontados com cada vez mais responsabilidades e tarefas, é por isso crucial apostar na formação de novos talentos. Deste modo, ter realizado um estágio curricular no âmbito do MEGIC, revelou ser uma experiência bastante completa pois permitiu aplicar todos os conhecimentos teóricos adquiridos inicialmente e consolidá-los através da experiência obtida na prática e assim, preparar-me para o mercado de trabalho.

Com a realização do estágio, foi possível compreender toda a realidade associada ao dia a dia de um coordenador, que é bastante atribulada pois, surgem, constantemente, situações inesperadas o que dificulta o cumprimento das tarefas diárias pré-agendadas. Para que se consiga ultrapassar estes desafios é necessário ter um bom sentido de organização, gestão de tempo e concentração. Ao longo do estágio, fui-me deparando cada vez mais com este tipo de situações à medida que me eram atribuídas mais responsabilidades, o que exigiu desenvolver a minha capacidade de priorização de atividades e também de comunicação. O facto da equipa me ter feito sentir integrada desde início facilitou o esclarecimento de dúvidas, sempre que surgiram, e desta maneira permitiu-me tornar cada vez mais autónoma.

Como descrito no relatório, primeiramente procedeu-se a um conhecimento geral de todos conceitos necessários para compreender a condução dos ensaios clínicos no centro, o que foi possível devido ao esforço realizado pela coordenadora responsável, em transmitir todo o seu conhecimento, apesar das múltiplas tarefas do seu dia a dia. Seguidamente, foram colocadas em prática as atividades propostas inicialmente, que devido aos diversos ensaios clínicos a decorrer permitiram percorrer todas as fases de desenvolvimento dos estudos clínicos. A preparação e realização de todos os procedimentos inerentes às visitas dos doentes ao centro foram das tarefas mais exigentes, de todas as funções de um coordenador, e onde senti que a investigação clínica estava realmente a “acontecer”, sendo, por isso, das tarefas mais desafiantes.

Por último, este estágio curricular, que se traduziu numa experiência enriquecedora quer a nível pessoal quer a nível profissional, promoveu a aquisição de competências que me permitiram evoluir e ficar apta para iniciar uma carreira profissional na área de investigação clínica, num país com excelentes profissionais de saúde e, de certa forma contribuir para uma melhoria da investigação clínica, aumentando assim, a possibilidade de Portugal estar ao nível de outros países nesta área.

V Referências

1. World Health Organization. Cancer. Available from: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1.
2. Global Cancer Observatory. Available from: <https://gco.iarc.fr/>.
3. PwC, Apifarma. Ensaios clínicos em Portugal [Internet]. 2019. Available from: www.pwc.pt/s&cfa
4. World Medical Association. WMA DECLARATION OF HELSINKI – ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS. Fortaleza, Brazil; 2013.
5. Lacombe D, Liu Y. The future of clinical research in oncology: Where are we heading to? Vol. 2, Chinese Clinical Oncology. AME Publishing Company; 2013.
6. Innovative Medicines Initiative. Strategic Research Agenda for Innovative Medicines Initiative 2. Available from: <https://www.imi.europa.eu/about-imi/strategic-research-agenda>. 2014.
7. Vaz-Carneiro A, da Luz R, Borges M, Costa J. Indicadores (Outcomes) Primários e Secundários em Ensaios Clínicos Oncológicos: Definição e Usos Primary and Secondary Outcomes in Oncology Clinical Trials: Definitions and Uses. Acta Med Port [Internet]. 2014;27(4):498–502. Available from: www.actamedicaportuguesa.com
8. Carvalho M, Cunha de Eça R, Gomes I, Gonçalves M, Lopes A, Lopes D, et al. Clinical Trials in Portugal: How Can we Improve? Acta Médica Portuguesa. 2021 Feb 1;34(2).
9. Nipp RD, Hong K, Paskett ED. Overcoming Barriers to Clinical Trial Enrollment. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2019 May;(39).
10. National Cancer Institute. What Are Clinical Trials? 2021 Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/what-are-trials>.
11. American Cancer Society. Deciding Whether to Be Part of a Clinical Trial. 2021 Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/clinical-trials/what-you-need-to-know/who-does-clinical-trials.html>.
12. European Medicines Agency's (EMA's) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Vol. Revision 5, European Medicines Agency (EMA) . 2017.
13. World Health Organization. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva; 2020.

14. Hillyer GC, Beauchemin M, Garcia P, Kelsen M, Brogan FL, Schwartz GK, et al. Readability of Cancer Clinical Trials Websites. *Cancer Control*. 2020 Jan 1;27(1).
15. Spong CY, Bianchi DW. Improving Public Health Requires Inclusion of Underrepresented Populations in Research. *JAMA*. 2018 Jan 23;319(4).
16. Townsley CA, Selby R, Siu LL. Systematic Review of Barriers to the Recruitment of Older Patients With Cancer Onto Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 May 1;23(13).
17. Liga Portuguesa Contra o Cancro. 2021 Available from: <https://www.ligacontracancro.pt/impactocovid/>.
18. Waterhouse DM, Harvey ; R Donald, Hurley P, Levit LA, Kim ; Edward S, Klepin HD, et al. STATE OF CANCER CARE IN AMERICA Early Impact of COVID-19 on the Conduct of Oncology Clinical Trials and Long-Term Opportunities for Transformation: Findings From an American Society of Clinical Oncology Survey [Internet]. Vol. 16, *JCO Oncol Pract*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.>
19. Boughey JC, Snyder RA, Kantor O, Zheng L, Chawla A, Nguyen TT, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Clinical Trials. *Annals of Surgical Oncology*. 2021;
20. Público. 2021 Available from: <https://www.publico.pt/2021/02/04/estudiop/noticia/covid19-deixou-cancro-suspenso-1948787>.
21. Público. 2021 Available from: <https://www.publico.pt/2021/10/06/sociedade/noticia/sete-doentes-oncologicos-falharam-cirurgias-confinamento-1980088>.
22. Ordem dos Médicos. 2020 Available from: <https://ordemdosmedicos.pt/recomendacoes-relativas-a-cirurgia-em-doentes-oncologicos-no-contexto-da-pandemia-por-covid-19/>.
23. Sociedade Portuguesa de Oncologia. 2021 Available from: <https://www.sponcologia.pt/pt/covid-19/documentos-profissionais/>.
24. Cancer Research Institute. 2021. Available from: <https://www.cancerresearch.org/en-us/scientists/immuno-oncology-landscape/covid-19-oncology-clinical-trials>.
25. Upadhaya S, Yu JX, Oliva C, Hooton M, Hodge J, Hubbard-Lucey VM. Impact of COVID-19 on oncology clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020 Jun 18;19(6).
26. Fleury ME, Farner AM, Unger JM. Association of the COVID-19 Outbreak With Patient Willingness to Enroll in Cancer Clinical Trials. *JAMA Oncology*. 2021 Jan 1;7(1).
27. Portal da COVID-19. 2021. Available from: <https://covid19.min-saude.pt/category/perguntas-frequentes/>.
28. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*. 2020 Mar;21(3).
29. Gosain R, Abdou Y, Singh A, Rana N, Puzanov I, Ernstoff MS. COVID-19 and Cancer: a Comprehensive Review. *Current Oncology Reports*. 2020 May 8;22(5).
30. SNS24. 2021. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/fatores-de-risco-para-o-cancro/>.

31. Desai A, Gainor JF, Hegde A, Schram AM, Curigliano G, Pal S, et al. COVID-19 vaccine guidance for patients with cancer participating in oncology clinical trials. Vol. 18, Nature Reviews Clinical Oncology. Nature Research; 2021. p. 313–9.
32. Comissão Europeia. 2021. Available from: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_pt.
33. Fundação Champalimaud. 2021. Available from: <https://www.fchampalimaud.org/pt-pt/news/cancro-e-covid-19>.
34. Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca. 2021. Available from: <https://hff.min-saude.pt/hff-participa-em-estudo-pioneiro-sobre-vacinacao-contr-a-covid-19-em-doentes-oncologicos/>.
35. SIC Notícias. 2021. Available from: <https://sicnoticias.pt/tenho-cancro-e-depois/os-debates/2021-04-30-Vacinacao.-Os-doentes-oncologicos-sao-prioritarios-porque-apresentam-maiores-riscos-associados-ao-virus-1f0947e2>.
36. Araujo D v., Watson GA, Siu LL. The Day after COVID-19 - Time to Rethink Oncology Clinical Research. Vol. 7, JAMA Oncology. American Medical Association; 2021. p. 23–4.
37. Kadakia KT, Asaad M, Adlakha E, Overman MJ, Checka CM, Li ACO. Virtual Clinical Trials in Oncology-Overview, Challenges, Policy Considerations, and Future Directions Framework for Virtual Clinical Trials in Oncology [Internet]. 2021. Available from: <https://doi.org/10>.
38. CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Centro Hospitalar. Available from: <https://www.chuc.min-saude.pt/>.
39. Assembleia da República. Lei n.º 21/2014. Available from: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/25344024/details/maximized>.
40. Ministério da Saúde. Portaria n.º 57/2005. Available from: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/625796/details/maximized>.
41. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 102/2007. Available from: <https://dre.pt/home/-/dre/520207/details/maximized>.
42. Assembleia da República. Lei n.º 59/2019. Available from: <https://dre.pt/home/-/dre/123815983/details/maximized>.
43. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Available from: <https://www.ich.org/>.
44. European Medicines Agency. ICH E8 General considerations for clinical studies. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e8-general-considerations-clinical-studies>.
45. European Medicines Agency. ICH E6 (R2) Good clinical practice . Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>.
46. European Medicines Agency. ICH E7 Studies in support of special populations: geriatrics. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e7-studies-support-special-populations-geriatrics>.

47. European Medicines Agency. ICH E11(R1) step 5 guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e11r1-step-5-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population>.
48. sns24. Cancro. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/cancro/#sec-2>.
49. National Cancer Institute. Cancer Staging. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>.
50. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ECOG Performance Status. Available from: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.
51. National Cancer Institute. Adverse Events/CTCAE. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60.
52. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009 Jan;45(2).
53. RECIST. Available from: <https://recist.eortc.org/>.
54. National Cancer Institute. RECIST. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/recist>.
55. Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. Regulamento (UE) n. ° 536/2014. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L_.2014.158.01.0001.01.POR.
56. CIOMS. Cumulative Pharmacovigilance Glossary. Geneva, Switzerland; 2021.
57. European Medicines Agency. ICH: E 9: Statistical Principles for Clinical Trials - Step 5. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials>.

VI Anexos

Anexo 1



Hereby Certifies that

ADRIANA MENDES

has completed the e-learning course

ICH GOOD CLINICAL PRACTICE E6 (R2)

with a score of

100%

on

19/10/2020

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

*This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by **TransCelerate BioPharma** as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.*



Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning
Certificate Number 08e0164d-6306-45ae-86e3-43ccbfa01fc4 Version number 1

Anexo 2



It is hereby certified that Adriana MENDES
has performed the training entitled:
InForm 6: Site user (nurse, data entry operator) eCRF
course and assessment_DCLIC-CLS-TRN-INFORM-6.0-NUR-
C&A-1.0-EN
on 11/11/2020

This certificate is automatically generated by SERVIER Group Learning Management System.

Anexo 3

Certificate *of* Completion

Medidata Classic Rave EDC Essentials for Clinical Research
Coordinators

Name: Adriana Mendes

Date of Completion: 06 Apr 2021

Application: Rave EDC and Rave Modules

